

# Primer episodio de enfermedad desmielinizante en la edad pediátrica

Gemma Olivé-Cirera<sup>(1)</sup>, Thaís Armangué<sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Programa de Neuroinmunología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona

<sup>(2)</sup>Unidad de Neuroinmunología Pediátrica. Servicio de Neurología. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Olivé-Cirera G, Armangué T. Primer episodio de enfermedad desmielinizante en la edad pediátrica. *Protoc diagn ter pediátr.* 2022;1:243-254.



## 1. INTRODUCCIÓN

Se denominan síndromes desmielinizantes adquiridos (ADS, por sus siglas en inglés) en la edad pediátrica a aquellos síndromes adquiridos que implican un déficit neurológico asociado a evidencia de desmielinización del sistema nervioso central (SNC) en niños. La incidencia de ADS varía de 0,6 a 1,66 por 100 000 niños. La presentación clínica puede ser la de un déficit neurológico focal o multifocal, agudo o subagudo, y asociado o no a encefalopatía. Aunque se pueden presentar de forma similar, los ADS constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC con diferente patogénesis, incluyendo la esclerosis múltiple (EM), los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica asociados a anticuerpos contra acuaporina 4 (NMOSD-AQP4+) o, de forma más frecuente en la edad pediátrica, los síndromes asociados a anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOGAD) (Tabla 1). El diagnóstico de

estos trastornos depende principalmente de los hallazgos clínicos, las características de la resonancia magnética (RM) cerebral o medular y los biomarcadores en sangre (anticuerpos) o líquido cefalorraquídeo (LCR, bandas oligoclonales). Los ADS pueden ser monofásicos, que es la forma más común en Pediatría, o ser un primer evento centinela de una enfermedad desmielinizante crónica como la EM, la NMOSD-AQP4+ o algunas formas de MOGAD recurrente.

Distinguir de forma precoz entre entidades desmielinizantes de curso monofásico de las de curso recurrente tiene importantes implicaciones tanto a nivel pronóstico como de tratamiento, dado que será muy importante empezar un tratamiento inmunomodulador de forma precoz en las formas crónicas para disminuir el riesgo de secuelas físicas y cognitivas en estos pacientes a largo plazo. Los criterios para el diagnóstico de estas entidades se indican en la Tabla 2, y el algoritmo diagnóstico se muestra en la Figura 1.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de un primer episodio desmielinizante varían según el fenotipo clínico con el que se presentan. Como se ha comentado, las mismas formas de presentación

pueden representar diferentes enfermedades (Tabla 1).

La presentación clínica puede ser monofocal o multifocal según el número de zonas afectadas.

**Tabla 1.** Características clínicas y radiológicas diferenciales de los síndromes desmielinizantes en la edad pediátrica.

	Esclerosis múltiple (EM)	NMOSD-AQP4+	MOGAD
<b>Edad al debut en formas pediátricas</b>	Más frecuente en adolescentes, infrecuente en < 11 años	Aunque es muy raro en la edad pediátrica, cuando ocurre la edad media es de 10 años	Frecuente en edades tempranas, síndrome-dependiente, en < 11 años predomina fenotipo tipo ADEM, en > 11 años predominan formas opticoespinales
<b>Ratio sexo femenino:masculino</b>	1,8:1	4,1:1	1:1
<b>Fenotipo clínico neuritis óptica</b>	Frecuentemente unilateral, segmento corto, raramente papilitis	Frecuentemente bilateral, afecta al quiasma pudiéndose extender a los nervios ópticos; raramente papilitis	Frecuentemente bilateral, frecuente papilitis y afectación anterior
<b>Fenotipo clínico de mielitis</b>	Frecuente afectación parcial y con afectación < 3 segmentos contiguos	Frecuente LETM con afectación central y edema	Frecuente LETM y afectación del cono medular
<b>Otros fenotipos clínicos característicos</b>	Síndrome de fosa posterior con lesiones bien delineadas, oftalmoparesia internuclear	Síndrome del área postrema con hipo o vómitos incoercibles; encefalitis diencefálica, afectación hipotalámica con anorexia o narcolepsia sintomática	ADEM; síndrome de fosa posterior con afectación extensa de pedúnculos cerebrales y ataxia; Encefalitis con predominio de afectación cortical
<b>RM cerebral</b>	Lesiones hiperintensas en T2/FLAIR ovoideas, con márgenes nítidos, bien definidos, localizaciones características en SB periventricular, perpendicular al eje mayor del cuerpo calloso (dedos de Dawson). Frecuentes hipointensidades T1 ( <i>black holes</i> )	RM cerebral normal o no específicas. Puede haber lesiones hipotalámicas, periacueductales y en área postrema	Frecuente afectación infra- y supratentorial de lesiones mal definidas extensas y bilaterales, afectación de sustancia gris cerebral (tálamo, ganglios de la base o córtex), pedúnculos cerebelares
<b>Bandas oligoclonales</b>	Muy habituales (> 90%)	Poco frecuente (10%)	Poco frecuente (10%)
<b>Anticuerpos MOG/AQP4</b>	Muy excepcionalmente MOG a títulos bajos*	AQP4 por definición, persistentes	MOG por definición, frecuentemente transitorios**
<b>Curso clínico recurrente/crónico</b>	Remitente-recurrente por definición	Recidivante en > 80%	Recurrente en aproximadamente 20%

	Esclerosis múltiple (EM)	NMOSD-AQP4+	MOGAD
<b>Tratamiento inmunomodulador crónico</b>	Sí, indefinido	Sí, indefinido	Solo en formas recurrentes o graves, duración no determinada
<b>Pronóstico</b>	Adquisición de discapacidad y en algunos casos fase progresiva con el tiempo. Puede haber afectación cognitiva precoz	Mala recuperación tras los episodios, discapacidad visual y motora precoz	En general buena recuperación. Algunas formas (p.ej., ADEM multifásico con RM tipo leucodistrofia o corticales) con mal pronóstico

\*Bajos títulos de anticuerpos contra MOG se han detectado en algunos pacientes con EM, pero altos títulos de estos anticuerpos en suero se asocian fuertemente a formas no-EM.

\*\*Persistencia de anticuerpos contra MOG a largo plazo se ha asociado a un mayor riesgo de padecer formas recurrentes de MOGAD que pacientes en los que los anticuerpos se negativizan.

### Abreviaturas

ADEM: encefalomiелitis diseminada aguda; AQP4: acuaporina 4; EM: esclerosis múltiple; LETM: miелitis transversa longitudinal extensa (afecta  $\geq 3$  segmentos contiguos); MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; MOGAD: síndromes asociados a anticuerpos contra MOG; NMOSD-AQP4+: trastornos del espectro de la neuromielitis óptica asociada a anticuerpos contra AQP4; RM: resonancia magnética; SB: sustancia blanca.

**Tabla 2.** Clasificación y criterios diagnósticos<sup>a</sup> de los síndromes desmielinizantes adquiridos en la edad pediátrica.

Síndrome	Criterios diagnósticos
<b>Síndrome clínicamente aislado (CIS)<sup>b</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un primer evento desmielinizante del SNC monofocal o multifocal. Por ejemplo, síndrome de tronco o de cerebelo, neuritis óptica, miелitis transversa aguda, síndrome cerebral sin encefalopatía, a menos que sea explicada por fiebre</li> </ul>
<b>Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un primer evento clínico polifocal del SNC con probable causa inflamatoria</li> <li>• Encefalopatía que no puede explicarse por la fiebre</li> <li>• La RM cerebral típicamente muestra lesiones difusas, mal delimitadas, grandes, &gt; 1-2 cm que involucran predominantemente la sustancia blanca cerebral; las lesiones de sustancia blanca hipointensas en T1 son raras</li> <li>• Pueden estar presentes lesiones de la sustancia gris central (por ejemplo, tálamo o ganglios basales)</li> <li>• Estabilidad radiológica y clínica después de tres meses del debut de ADEM</li> </ul>
<b>ADEM multifásico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevo evento de ADEM tres meses o más después del evento inicial. Pueden aparecer nuevas lesiones y clínica nueva o recidiva respecto a los hallazgos previos. No relación con el tratamiento con corticoides</li> </ul>
<b>Esclerosis múltiple (EM)</b>	Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más eventos clínicos del SNC no encefalopáticos separados por 30 días, que involucren más de un área del SNC</li> <li>• Un evento clínico no ADEM que cumple criterios DIS<sup>c</sup> y nuevas lesiones en nueva RM de control (criterio DIT)<sup>d</sup> Un solo evento clínico que cumple criterios DIS<sup>c</sup> en RM y lesiones con y sin captación de contraste (criterio DIT<sup>d</sup>) o bandas oligoclonales positivas en el líquido cefalorraquídeo (criterio alternativo a DIT)</li> <li>• ADEM seguido 3 meses después por un evento clínico no encefalopático con nuevas lesiones en resonancia magnética cerebral compatible con EM (que cumple DIS y DIT)</li> </ul>

Síndrome	Criterios diagnósticos
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios diagnósticos en pacientes con anticuerpos AQP4. Al menos 1 síndrome clínico característico (<i>core</i>)</li> <li>• Criterios diagnósticos en pacientes sin anticuerpos o si son desconocidos Al menos 2 síndromes clínicos característicos (<i>core</i>)<sup>e</sup> diferentes ocurriendo en uno o más episodios y cumpliendo además las siguientes características adicionales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uno de los síndromes debe ser neuritis óptica, LETM o síndrome del área postrema</li> <li>– Diseminación en espacio (<math>\geq 2</math> síndromes clínicos característicos [<i>core</i>] diferentes)</li> <li>– Cumplir criterios radiológicos adicionales<sup>f</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>En ambos casos los anticuerpos se deben haber realizado mediante un test validado (test de elección: ensayo basado en células) y se deben excluir diagnósticos alternativos</p>
Síndrome clínico asociado a anticuerpos MOG (MOGAD) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de anticuerpos contra MOG mediante un test validado asociado a neuritis óptica, mielitis aguda, ADEM, síndrome cerebral o encefalitis, síndrome de tronco o crisis</li> <li>• Puede ser monofásico o recurrente</li> </ul>

<sup>a</sup> Criterios diagnósticos de CIS, ADEM, y ADEM multifásico según criterios del Grupo de Estudio Internacional sobre la Esclerosis Múltiple Pediátrica (IPMSSG) en Krupp *et al.*, 2013; criterios diagnósticos de EM según actualización de McDonald en Thomson *et al.* (2018), los cuales han sido validados en la edad pediátrica, aunque se recomienda su aplicación con cautela en menores de 12 años debido a su baja frecuencia; criterios diagnósticos de NMOSD según actualización de Wingerchuk *et al.* (2015). Actualmente no existen criterios formalmente aceptados para MOGAD.

<sup>b</sup> Aunque el término CIS podría corresponder a cualquier primer episodio desmielinizante sin encefalopatía que no cumpla criterios de EM o NMOSD, en general este término denota riesgo de evolución a EM, por lo que en un paciente con bajo riesgo (bandas oligoclonales negativas, ausencia de lesiones supratentoriales, presencia de anticuerpos MOG) no se recomienda el uso de este término, y en su defecto se recomienda usar la descripción clínica del síndrome (p. ej., neuritis óptica).

<sup>c</sup> Criterios radiológicos DIS: al menos  $\geq 1$  lesión en 2 de las 4 localizaciones características (periventriculares, yuxtacorticales o corticales, infratentorial o médula espinal).

<sup>d</sup> Criterios DIT: al menos  $\geq 1$  lesión hiperintensa inequívoca nueva en T2/FLAIR en una RM de control en cualquier momento respecto a una RM basal, o lesiones con y sin captación de contraste de forma simultánea en una RM cerebral en cualquier momento.

<sup>e</sup> Síndromes clínicos característicos (*core*) en NMOSD: neuritis óptica, mielitis aguda, síndrome del área postrema (síndrome de hipo o vómitos incoercibles no explicados por otra causa), síndrome de tronco agudo, narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo (con lesiones diencefálicas características de NMOSD) o síndrome cerebral con lesiones típicas de NMOSD.

<sup>f</sup> Criterios radiológicos adicionales en NMOSD:

En neuritis óptica: RM cerebral que muestre (a) resultado normal o hallazgos inespecíficos, o (b) nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o con realce con gadolinio en T1 que se extiende  $>1/2$  del nervio óptico o que afecte al quiasma.

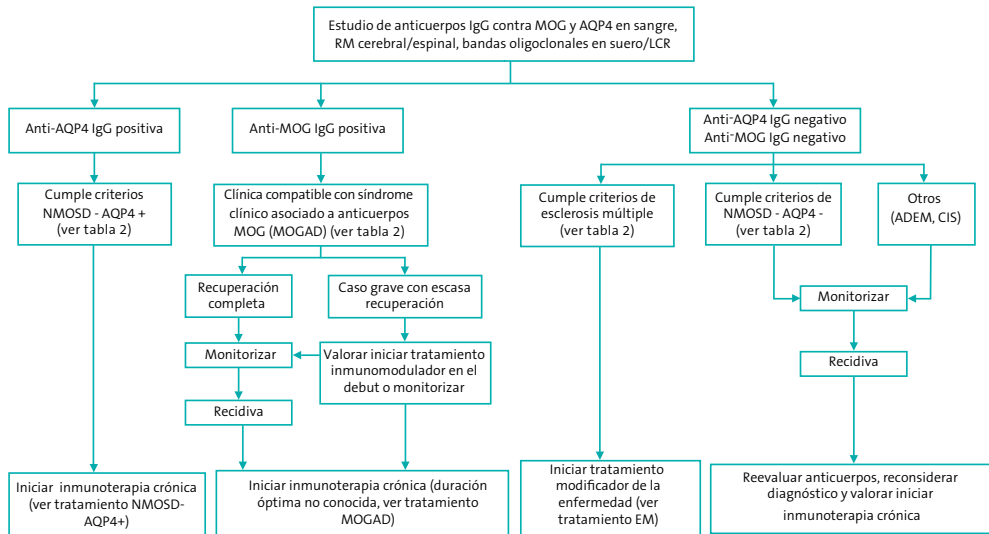
En mielitis aguda: requiere lesión intramedular que se extiende  $\geq 3$  segmentos contiguos (LETM) o  $\geq 3$  segmentos de atrofia en pacientes con historia de mielitis.

En síndrome del área postrema requiere afectación de área postrema por imagen.

En síndrome de tronco: requiere lesiones periependimarias de tronco asociadas.

### Abreviaturas

ADEM: encefalomiélitis diseminada aguda; CIS: síndrome clínicamente aislado; DIS: diseminación en espacio; DIT: diseminación en tiempo; EM: esclerosis múltiple; LETM: mielitis transversa longitudinal extensa (que afecte a  $\geq 3$  segmentos contiguos); MOG: glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; MOGAD: síndrome clínico asociado a anticuerpos MOG; NMOSD: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central.

**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico y tratamiento en enfermedades desmielinizantes pediátricas.


### 3. SÍNDROMES MONOFOCALES

O afectación de una única región del SNC. Los más característicos son:

#### 3.1. Neuritis óptica

- Unilateral o bilateral.
- Dolor con el movimiento ocular (muy característico).
- Alteración en la visión de los colores (dismatopsia).
- Pérdida de agudeza visual o visión borrosa.
- Defecto pupilar aferente (DPAR) en caso de afectación unilateral.
- Alteraciones campimétricas.

#### 3.2. Mielitis transversa

- Debilidad en extremidades superiores o inferiores de inicio agudo o subagudo.
- Alteraciones en la sensibilidad en tronco y extremidades con o sin nivel sensitivo (puede ser el único síntoma en casos de mielitis parciales típicas de la EM).
- Retención o incontinencia urinaria o fecal.

#### 3.3. Síndromes troncocefálicos

- Alteraciones en nervios craneales (la oftalmoplejía internuclear es característica de la EM).
- Ataxia.
- Náuseas o vómitos. Pueden ser incoercibles en caso de afectación del área postrema en la NMOSD-AQP4+.

### 3.4. Otros síndromes clínicos aislados monofocales

Por ejemplo, síndrome hemisférico, en el cual la clínica va a depender de la zona afectada.

## 4. SÍNDROMES MULTIFOCALES

### 4.1. Síndrome multifocal sin encefalopatía

Combinación de diferentes regiones afectas anteriormente mencionadas sin encefalopatía. Puede corresponder a un síndrome clínico aislado (CIS, por sus siglas en inglés) multifocal, sugestivo de posterior evolución a EM, o en algunos casos puede cumplir criterios de NMOSD (ver **Tabla 2**).

### 4.2. Síndrome multifocal con encefalopatía

El más característico es la encefalomielitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés), en la cual los pacientes presentan de forma aguda o subaguda un síndrome multifocal acompañado de encefalopatía definida como alteración de conciencia o de comportamiento que no pueda explicarse por fiebre; así como lesiones desmielinizantes difusas en la RM (ver **Tabla 2**). A nivel clínico, además de la encefalopatía, son frecuentes los síntomas y signos piramidales, la ataxia, la disfunción de nervios craneales, las crisis epilépticas con o sin estatus epiléptico y las alteraciones del lenguaje. Los pacientes con ADEM pueden presentar de forma concomitante neuritis óptica y mielitis, pero estas dos últimas afectaciones pueden ser difíciles de valorar debido a la encefalopatía o a que son asintomáticas. Más del 50% de los pacientes con ADEM asocian a anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos (MOG).

## 5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANTE LA SOSPECHA DE UN PRIMER EPISODIO DESMIELINIZANTE

Ante un paciente pediátrico con sospecha de ADS es imperativo realizar siempre una historia clínica detallada con una exploración general y neurológica sistematizada. También es importante interrogar de forma dirigida para identificar posibles episodios anteriores de ADS que hayan pasado desapercibidos (por ejemplo, un episodio de mielitis parcial típico de EM puede dar un cuadro sensitivo autolimitado en 2-4 semanas).

Las exploraciones complementarias recomendadas en todos los pacientes con un primer episodio de ADS son:

- RM cerebral y medular, que en caso de sospecha de neuritis óptica puede ampliarse a RM de órbita.
- Estudio de bandas en el LCR (únicamente se consideran patológicas si hay producción intratecal de estas, comparando las bandas presentes en LCR y en suero de forma simultánea). También será útil para el diagnóstico diferencial el estudio citoquímico del LCR (contaje celular, concentración de proteínas y glucosa) y, en caso de encefalopatía, valorar PCR virales/bacterianas (ver protocolo de Encefalopatías agudas).
- Estudio de anticuerpos contra MOG y AQP4 en sangre. Estos anticuerpos son más sensibles en el suero que en el LCR y la técnica de elección para determinación son los ensayos basados en células. Se debe tener en cuenta que el único test comercial actualmente disponible es un test basado en células fijadas, en el cual se ha observado una menor

sensibilidad y especificidad que en los test basados en células vivas, que se realizan en laboratorios de investigación.

En los pacientes con sospecha de neuritis óptica también se recomienda un estudio oftalmológico completo que incluya valoración de agudeza visual (por ejemplo, test de Snellen), discromatopsia (p. ej., láminas de Ishihara), campimetría, fondo de ojo y tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés), la cual permite valorar las diferentes capas de la retina y con la que se puede observar un grosor normal o aumentado en la fase aguda debido al edema, y una disminución durante el seguimiento debido a la atrofia. El estudio mediante potenciales visuales evocados también puede ser de utilidad sobre todo para objetivar una afectación residual de un episodio previo ante la historia de un cuadro sugestivo de neuritis óptica.

Se recomienda además estudio de niveles de vitamina D en sangre en todos los pacientes para valorar su suplementación (ver el apartado de tratamiento), así como valorar otras pruebas de cara al diagnóstico diferencial y estudio del estado inmunológico previo a un posible tratamiento inmunosupresor (p.ej., autoanticuerpos reumatológicos, niveles de inmunoglobulinas, estado vacunal, despistaje de infecciones previas y latentes como virus varicela-zóster [VVZ], hepatitis y tuberculosis, entre otras).

El diagnóstico diferencial es importante, dado que algunas enfermedades infecciosas, genéticas, metabólicas o reumatológicas pueden mimetizar un ADS. Algunos signos de alarma son: debut en pacientes menores de un año, antecedentes de retraso o alteraciones del neurodesarrollo, historia de consanguinidad en la familia, antecedentes familiares de alteraciones neuro-

lógicas agudas y graves, progresión gradual de los síntomas o afectación multisistémica o de otros síntomas acompañantes (Tabla 3).

Por otra parte, como se ha comentado en algunas ocasiones, la EM puede ser diagnosticada desde el primer episodio si cumple unos criterios específicos (Tabla 2), pero a veces solo un estrecho seguimiento clínico y radiológico nos dará el diagnóstico, por lo que todo paciente con un primer episodio de ADS debe ser seguido tanto clínica como radiológicamente (RM cerebral o medular) a lo largo del tiempo.

## 6. CLAVES DIAGNÓSTICAS

La Figura 1 muestra un algoritmo diagnóstico ante un primer episodio de ADS. Un primer episodio de ADS, ya sea monofocal o multifocal, puede ser el único episodio de una enfermedad monofásica (p. ej., la mayoría de formas de MOGAD) o ser el primer episodio de una enfermedad crónica como la EM, la NMOSD-AQP4+ o algunas formas recurrentes de MOGAD. La Tabla 1 muestra algunas características diferenciales de estas entidades que nos pueden ayudar a identificarlas.

### 6.1. Síndromes clínicos asociados a anticuerpos MOG (MOGAD)

La mayoría de las formas clínicas asociadas a estos anticuerpos son monofásicas (p. ej., más del 50% de los casos de ADEM monofásico tienen anticuerpos MOG asociados), por lo que la identificación de estos anticuerpos en un niño con un primer episodio de ADS no implica el inicio de un tratamiento crónico. No obstante, un subgrupo de pacientes (aproximadamente el 20%) presentará un curso recurrente y se pue-

**Tabla 3.** Diagnóstico diferencial de ADS en manifestaciones clínicas atípicas.

Manifestaciones clínicas atípicas	Diagnóstico diferencial
Manifestaciones multisistémicas	Linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedad de Behçet, vasculitis del SNC, LES, enfermedades mitocondriales, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, histiocitosis de Langherhans, infecciones
Paraplejía espástica	LES, síndrome de Sjögren, enfermedad de Lyme, encefalitis del virus del Nilo Occidental, déficit de vitamina B <sub>12</sub> , tumor/isquemia/trauma en médula espinal, paraplejía espástica familiar, adrenomieloneuropatía, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Alexander
Cefalea +/- episodios stroke-like	LES, MELAS, MERFF, HIV, CADASIL, linfohistiocitosis hemofagocítica, vasculitis del SNC, enfermedad de Fabry, síndrome de Susac
Epilepsia	Enfermedad mitocondrial, alteraciones del metabolismo de la B <sub>12</sub>
Ataxia	NPC, SCA, PDH
Síntomas extrapiramidales	Encefalitis anti-NMDAR, enfermedad de Wilson, enfermedad mitocondrial, déficit de biotinidasa, enfermedad ganglio basal sensible a biotina, LBSL
Síntomas psiquiátricos	Vasculitis primaria del SNC, encefalitis anti-NMDAR, alteraciones del metabolismo de la B <sub>12</sub> , enfermedades mitocondriales, LES, síndrome de Susac
Enfermedad progresiva con demencia	Leucodistrofias, enfermedades mitocondriales
Disfunción hipotalámica	Sarcoidosis, LCH
Neuropatías de nervios craneales	Enfermedad de Krabbe, MLD, enfermedad de Alexander, enfermedad de Lyme, sarcoidosis
Neuropatía periférica	Enfermedad de Krabbe, MLD, enfermedad mitocondrial, ALD/adrenomieloneuropatía
Pérdida auditiva neurosensorial	Síndrome de Susac, enfermedad mitocondrial
Neuropatía óptica	LHON, MELAS, MERFF, OPA1

Adaptado de Rostasy *et al.*, 2016.

#### Abreviaturas

ALD: adrenoleucodistrofia; CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante-infartos subcorticales-leucoencefalopatía; LBSL: leucoencefalopatía con afectación de tronco y médula espinal y lactato elevado; HLH: linfohistiocitosis hemofagocítica; LCH: histiocitosis de Langherhans; LES: lupus eritematosos sistémico; LHON: neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS: síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios *stroke-like*; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MLD: leucodistrofia metacromática; NMDAR: N-metil-D-aspartato; NPC: Niemann-Pick C; OPA: atrofia óptica; PDH: déficit de piruvato deshidrogenasa; SCA: ataxia espinocerebelosa

den beneficiar de tratamiento (ver más adelante). Las formas recurrentes tienen una gran variabilidad tanto en la forma clínica o gravedad como en el número de episodios o tiempo transcurrido entre ellos. Estos síndromes recurrentes incluyen, entre otros, ADEM multifásico (más de un episodio de ADEM, algunos de ellos evolucionando a un patrón de RM tipo leucodistrofia), ADEM-ON (ADEM seguido de uno o más episodios de neuritis óptica), *NMOSD-like*

(cuadros similares a NMOSD-AQP4+ pero sin estos anticuerpos) u otras formas recurrentes.

## 6.2. Esclerosis múltiple (EM)

Enfermedad inflamatoria crónica más característica del adulto joven pero en la que aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar los primeros síntomas antes de los 18 años. En la edad pediátrica prácticamente



todos los pacientes presentan una forma remitente recurrente, con múltiples episodios focales o multifocales sin encefalopatía, y en algunas ocasiones su diagnóstico es posible desde el primer episodio si se cumplen unos criterios específicos (Tabla 2). Aunque los niños en general presentan una buena recuperación tras los episodios, sin un tratamiento adecuado asocia a alta discapacidad a largo plazo, así como afectación cognitiva precoz.

### 6.3. NMOSD-AQP4+

Los pacientes con este síndrome presentan un curso multifásico/recidivante en más del 80% de los casos, con episodios característicos de afectación de áreas ricas en AQP4 como el nervio óptico o la médula espinal, así como la sustancia gris periacueductal o el hipotálamo, lo que da lugar a un síndrome del área postrema que se manifiesta como hipo o vómitos incoercibles, o anorexia o narcolepsia sintomática, respectivamente (Tablas 1 y 2). Aunque es muy poco frecuente en la edad pediátrica, debido a la recurrencia y agresividad de los episodios los pacientes asocian a alta discapacidad con graves déficits visuales motores, por lo que es importante identificarlo y tratarlo de forma precoz.

## 7. TRATAMIENTO

### 7.1. Tratamiento del brote agudo en ADS (tanto un primer episodio como una recidiva)

Se consideran tributarios a tratamiento con inmunoterapia los episodios con afectación moderada o grave y el tratamiento de primera línea es la metilprednisolona endovenosa (30 mg/kg/día, 3-5 días consecutivos; dosis

máxima: 1 g/día). Algunos estudios recientes en adultos sugieren que una pauta oral a altas dosis podría ser igualmente efectiva. Se discute en todo caso la necesidad de una pauta descendente con corticoides orales posterior a las altas dosis de corticoides, y no se considera necesaria si hay una recuperación completa tras los bolos endovenosos. En caso de necesitarla, se recomienda lo más corta posible y en única dosis matutina diaria o a días alternos.

En caso de no presentar una respuesta satisfactoria a los corticoides endovenosos se puede valorar tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (IgIV, 2 g/kg repartidos entre 2 y 5 días) o recambio plasmático (5-7 recambios en 2 semanas). El recambio plasmático es de elección en casos graves, sobre todo con afectación de tronco o medular, y su inicio precoz está asociado a un mejor pronóstico.

En casos de EM ya diagnosticada también es importante informar al paciente y a la familia de que en casos de infección intercurrente o aumento de temperatura (p.ej., ejercicio físico, altas temperaturas ambientales), los pacientes con EM pueden presentar síntomas leves de corta duración (< 24 horas) correspondientes a zonas de afectación previa, debido a menor conductividad de la mielina previamente afectada; este fenómeno se conoce como *pseudo-brote* y no requiere un tratamiento específico.

Ante un primer ADS se deberá valorar la suplementación con vitamina D para alcanzar niveles serológicos en el límite alto de la normalidad, así como recomendar medidas no farmacológicas de hábitos de vida saludables, como una dieta sana y equilibrada, la práctica de ejercicio físico y evitar la exposición al humo del tabaco. Esto es especialmente importante

en pacientes con EM y en primeros episodios con alto riesgo de EM debido a que la hipovitaminosis D, el hábito tabáquico y la obesidad infantil se han asociado a mayor riesgo de conversión a EM y de actividad en pacientes con EM ya establecida.

## 7.2. Inmunoterapia crónica

Debe plantearse al diagnóstico en enfermedades con un curso crónico o recurrente, debido a que su instauración precoz disminuye el riesgo de secuelas físicas y cognitivas en estos pacientes. Por este motivo, al diagnóstico de estas enfermedades y previamente a iniciar un tratamiento inmunosupresor, se recomienda actualizar el calendario vacunal y realizar el despistaje de infecciones latentes o pasadas como VVZ, hepatitis o tuberculosis. Las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas en pacientes con tratamiento inmunosupresor, recomendándose, por el contrario, la vacunación por gripe anual en estos pacientes. Debido a sus potenciales efectos secundarios, los fármacos inmunosupresores deben administrarse y monitorizarse por equipos especializados con alta experiencia en su uso.

### 7.2.1. Tratamientos modificadores de la enfermedad en la EM pediátrica

En la actualidad hay más de 15 fármacos modificadores de la enfermedad aprobados en adultos. No obstante, en la edad pediátrica, hasta hace poco y debido a la falta de ensayos aleatorizados en estas edades, la mayoría de recomendaciones farmacológicas se basaban en estudios retrospectivos o series de casos. Más recientemente, debido a recomendaciones de las agencias internacionales del medicamen-

to (EMA y FDA), se están realizando ensayos clínicos aleatorizados también en la edad pediátrica con los nuevos fármacos emergentes para la EM para su posterior aprobación (p.ej., fingolimod).

Aunque clásicamente se ha tomado una actitud terapéutica de la EM en escalada (de menor a mayor efectividad según la respuesta del paciente), actualmente la tendencia es usar una terapia de alta eficacia desde el principio si la enfermedad es muy activa, con la intención de mejorar el pronóstico a largo plazo.

Clásicamente se han considerado como fármacos de primera línea los fármacos inyectables, como los interferones o el acetato de glatirámico. Ambos tienen una eficacia discreta para esta enfermedad, aunque tienen un perfil de seguridad favorable (los síntomas *viral-like* el día de la inyección son el efecto secundario más frecuente de los interferones). Otros fármacos de primera línea aprobados en adultos, actualmente en estudio en la edad pediátrica, son el dimetil-fumarato y la teriflunomida, ambos orales. Fármacos de segunda línea o considerados desde el debut en enfermedad activa son el fingolimod (oral) y los fármacos de infusión endovenosa, incluyendo el natalizumab (anti- $\alpha$ 4-integrina), los fármacos contra CD20, como ocrelizumab o rituximab, y el alemtuzumab (anti-CD52), aunque este último es poco usado en la edad pediátrica debido a su perfil de seguridad desfavorable.

### 7.2.2. Tratamiento crónico en la NMOSD-AQP4+

Tratamientos clásicamente usados son la azatioprina, el micofenolato mofetil y el rituximab (anti-CD20) (todos recomendación grado IV).

Recientemente se ha demostrado alta eficacia en ensayos clínicos aleatorizados en adultos con los siguientes anticuerpos monoclonales: eculizumab (contra la fracción 5 del complemento), tocilizumab y sartralizumab (contra el receptor de la interleucina 6), y el inebilizumab (contra células plasmáticas y plasmablastos, anti-CD19).

### 7.2.3. Inmunoterapia crónica en formas de MOGAD recurrente

Debido a que en la mayoría de casos de MOGAD los pacientes presentan un curso monofásico y con buena recuperación, no se recomienda inmunoterapia crónica en general ante un primer episodio. En casos de enfermedad recurrente (o a valorar en un primer episodio en casos graves con escasa recuperación, ver **Figura 1**), las recomendaciones actuales (basadas en comités de expertos, debido a la falta de ensayos clínicos) plantean iniciar un tratamiento inmunomodulador con azatioprina, micofenolato mofetil, rituximab (anti-CD20) o IgIV periódicas. El tiempo de duración de la inmunosupresión es actualmente discutido en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernández E, Sepúlveda M, Ruiz-García R; Spanish Pediatric anti-MOG Study Group; *et al.* Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19:234-46.
- Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF; E.U. paediatric MOG consortium; *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 –Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:2-13.
- Bruijstens A, Wendel E, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, *et al.* E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;29:41-53.
- Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021;20:136-49.
- Fadda G, Brown RA, Longoni G, Castro DA, O'Mahony J; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network; *et al.* MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:191-204.
- Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A; US Network of Pediatric MS Centers; *et al.* Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020;88(1):42-55.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group; *et al.* International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19(10):1261-7.



- Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, Armangue T, Bruijstens A, Lechner C, *et al.* Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 2020;7:e837.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W; International Panel for NMO Diagnosis, *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-89.