



Caso 1-2023:

Reporte de Caso: Esclerosis Múltiple Pediátrica Case Report: Pediatric Multiple Sclerosis

Recibido: 17/03/2019

Aceptado: 15/08/2023

- ¹ José L. Chang-Segura
- ² Miriam Acuña Quiros
- ³ Anny Rojas Cascante Amaya
- ⁴ Sainz Mejías

- ¹ Especialista en Neurología, Hospital México, Profesor de Pregrado y Posgrado de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, Costa Rica jose.chang@ucr.ac.cr
- ² Médico Residente de Neurocirugía. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica jose.chang@ucr.ac.cr
- ³ Médico Residente de Rehabilitación y Fisiatría. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica jose.chang@ucr.ac.cr
- ⁴ Médico Residente de Endocrinología. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica. jose.chang@ucr.ac.cr

Resumen

La esclerosis múltiple pediátrica es una enfermedad autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central en personas menores de 18 años, cuya patogénesis involucra respuestas inmunológicas y daño axonal secundario. Del 3 al 10% de los casos de esclerosis múltiple pediátrica ocurren en pacientes pediátricos, la mayoría mayores de 15 años, afectando principalmente a mujeres. Esta enfermedad se caracteriza por presentarse con un curso de recaída-remisión y el diagnóstico consiste en identificar eventos desmielinizantes recurrentes en sistema nervioso central separados en tiempo y/o en espacio. Entre los diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta, se encuentran otras enfermedades desmielinizantes, enfermedades sistémicas y autoinmunes, así como enfermedades hereditarias, infecciosas y metabólicas. Los pacientes con esclerosis múltiple pediátrica tardan más en alcanzar niveles irreversibles de discapacidad, pero lo hacen a edades más tempranas que los pacientes con esclerosis múltiple de inicio en etapa adulta. Las recomendaciones de tratamiento en la población infantil se basan en estudios observacionales, puesto que no existen estudios controlados, aleatorizados en esta población.

Palabras Clave

Esclerosis Múltiple, Paciente Pediátrico, Bandas Oligoclonales, Tratamiento Inmunomodulador, Resonancia Magnética

Abstract

Pediatric multiple sclerosis is an autoimmune, demyelinating and neurodegenerative disease of the central nervous system that affects individuals under 18 years old, the pathogenesis involves immune responses and secondary axonal damage. About 3 to 10% of MS cases occur in pediatric patients, most of them older than 15 years and mainly affect women. Pediatric MS is characterized by a relapsing-remitting course at onset. The diagnosis is based on the identification of recurrent demyelinating events in CNS separated in time and/or space. Among the differential diagnoses that must be excluded there are other demyelinating pathologies, autoimmune and systemic conditions, hereditary, infectious and metabolic diseases. Patients with pediatric multiple sclerosis take longer to reach irreversible disability states but they do it at an earlier age than those who have adult-onset multiple sclerosis. Therapies used in children are based on the results of observational studies since there are no randomized controlled trials in this population.

Palabras Clave

Multiple Sclerosis, Pediatric Patient, Oligoclonal Bands, Immunomodulatory Treatment, Magnetic Resonance Imaging

Introducción

La esclerosis múltiple pediátrica (EMP) se refiere a la enfermedad que se manifiesta en niños y adolescentes menores de 18 años⁽¹⁾, representando alrededor del 3-10% del total de personas diagnosticadas con esta enfermedad.⁽²⁾ Dicha condición típicamente se define como autoinmune, desmielinizante y neurodegenerativa a nivel del sistema nervioso central⁽³⁾, cuyo desarrollo se asocia con individuos genéticamente susceptibles que, además, tienen exposición a factores ambientales en un momento específico de su crecimiento que contribuye a su génesis.⁽⁴⁾

La patogénesis de la esclerosis múltiple (EM) es controversial, sin embargo, se sabe que en la génesis de la placa desmielinizante, la principal característica de la enfermedad, se encuentran involucradas respuestas inmunológicas mediadas por linfocitos T CD8+ y CD4+ y la presencia de linfocitos B demostrado con la presencia de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR).⁽⁵⁾

Como se mencionó anteriormente, la patogénesis de esta enfermedad es controversial y, si bien la EM no cumple a cabalidad con la definición completa de enfermedad autoinmune, la falta de confirmación de un antígeno externo específico sugiere la participación de un autoantígeno.⁽⁵⁾

Es importante destacar la labor del daño axonal secundario a la desmielinización en la patogénesis de esta enfermedad. Si bien es cierto la característica principal es la desmielinización, ésta no es suficiente para explicar todas las manifestaciones clínicas, por lo que se plantea que el daño axonal mediado por factores inflamatorios (principalmente perforinas) es realmente el evento principal que desencadena la gama de déficits clínicos.⁽⁵⁾

Presentación del Caso

Se trata de un paciente masculino de 13 años, estudiante de colegio, diestro, con antecedente de asma quien ingresó al servicio de emergencias con historia de dos meses previos a la consulta haber presentado una debilidad del miembro superior izquierdo de más de 24 horas que resolvió espontáneamente sin secuelas, ahora presenta un cuadro de debilidad y pérdida de la sensibilidad del hemicuerpo derecho mientras se encontraba jugando fútbol presentando

una caída.

Al examen neurológico del ingreso, el paciente estaba consciente, alerta, orientado en persona, lugar y tiempo, pares craneales sin alteraciones con excepción de hipoestesia en hemicara izquierda, cerebelo sin alteraciones, fuerza muscular en hemicuerpo derecho próximo distal 3/5 próximo-distal, mientras que en el hemicuerpo derecho 5/5, tono muscular normal, reflejos miotáticos tricaptal, bicipital, patelar y aquileo derechos 4/4, mientras que los izquierdos 2/4, sensibilidad epicrítica y protopática disminuida en el hemicuerpo derecho, la marcha es hemiparética, y presenta signo de Babinski derecho con respuesta plantar flexora izquierda.

Se realizan estudios de laboratorio: hemograma normal, pruebas de función hepática normales, pruebas de función renal normales, pruebas de coagulación normales, PCR y VES normales, electrolitos normales.

Se realiza estudio de tomografía axial computarizada que evidencia una lesión hipodensa periventricular izquierda no captante de medio de contraste y se ingresa al servicio de neurocirugía en observación por una lesión tumoral cerebral. Se inicia dexametasona con lo cual mejora ampliamente la debilidad e hipoestesia.

Se realiza una resonancia magnética (RMN) de cerebro con gadolinio que evidencia múltiples lesiones ovoideas en la sustancia blanca de tallo cerebral (pedúnculos cerebelosos medios), en ambos hemisferios cerebrales periventriculares y yuxtacorticales, siendo la de mayor tamaño la del centro semioval periventricular parietal izquierdo alcanzando 30 mm de diámetro, y otra en la circunvalación pericallosa izquierda que alcanza 20mm de diámetro, estas dos muestran realce con gadolinio, tienen comportamiento hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. (figura 1)

Se solicita valoración por el servicio de neurología. En el examen neurológico control se evidencia una mejoría de la fuerza muscular y sensibilidad aún con una leve hemiparesia derecha, se plantea la posibilidad de una enfermedad desmielinizante, por lo que se completan estudios de laboratorios, neurofisiológicos y se administra un ciclo corto de esteroides (solumedrol 1g cada día por 5 días).

Se completan estudios de laboratorios con VDRL (venereal disease research laboratory) no reactivo, ELISA por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) ne-

gativo, Hepatitis B y C negativos, CMV (citomegalovirus) negativo. Se realizan pruebas reumatológicas: Factor Reumatoide, ANA (anticuerpo antinuclear), anti-ADN (ácido desoxirribonucleico) de doble cadena, C3 y C4 que fueron normales. En la punción lumbar realizada la presión de apertura normal, líquido claro como agua de roca, 5 leucocitos, 0 eritrocitos, 30 mg/dL de microproteínas, glucorraquia en 68 mg/dL (glicemia concomitante de 120 mg/dL), el frotis y cultivo no evidenció hongos o bacterias, VDRL no reactivo y se envió muestra para procesar por bandas oligoclonales y se solicitan anticuerpos anti-AQP4 (acuaporina 4).

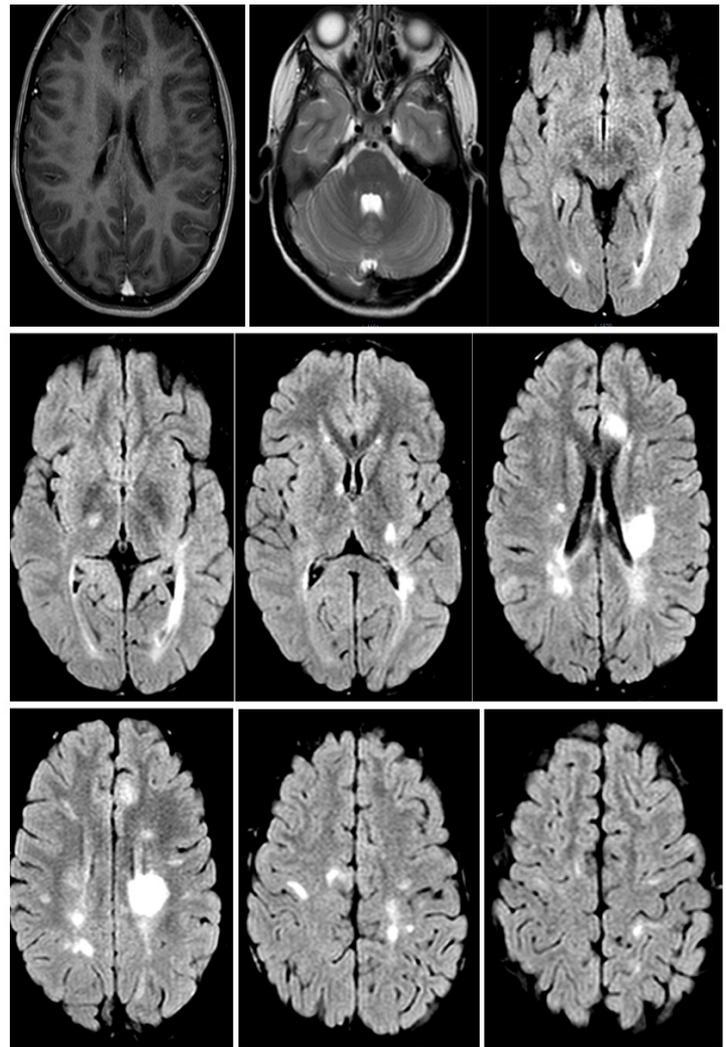
Se realizaron potenciales evocados visuales que evidenciaron latencias de P100 normales (derecha de 107,4 mS e izquierda de 102 mS) y morfologías de las ondas normales. El paciente se egresa para valorar estudios pendientes en la consulta externa.

Se valora nuevamente en consulta externa dos semanas después del egreso, presentando una fuerza muscular normal y leve hipoestesia. Las bandas oligoclonales son tipo 1 y los anticuerpos anti-AQP4 negativos.

Ante el cuadro de dos eventos clínicos separados por el tiempo con una RMN de cerebro que evidencia lesiones de sustancia blanca también de diferente tiempo (acorde con lo que se registra por lesiones que realzan con gadolinio) y con una distribución en el espacio de más de dos lugares se concluye que el diagnóstico corresponde al de esclerosis múltiple pediátrica.

Figura 1.

Resonancia magnética de cerebro que evidencia en la imagen de T1 con gadolinio hoyos negros y lesión captante periventricular parietal izquierda, la imagen en T2 evidencia lesiones infratentoriales hiperintensa en el pedúnculo cerebeloso medio derecho e izquierdo, la secuencia FLAIR evidencia múltiples lesiones periventriculares y yuxtacorticales, siendo la más grande la lesión periventricular parietal izquierda.



Fuente. Elaboración propia.

Discusión de Caso

Epidemiología

La incidencia varía geográficamente, el Norte de Europa y Norteamérica son las regiones donde más casos se observan.⁽⁶⁾ Como ya se mencionó, entre el 3-10% de los casos de EM se diagnostican en menores de 18 años, de los cuales la mayoría se encuentran entre los 13 y 16 años.^(1,7) En menores de 10 años la incidencia por género es igual, sin embargo en niños mayores la incidencia en niñas aumenta al doble, para una relación niñas-niños de 2:1.⁽⁶⁾ Además se ha observado que entre un 6-20% de pacientes pediátricos diagnosticados con EM tienen antecedentes hereditarios positivos por esta enfermedad.⁽⁶⁾

Clínica

En pacientes pediátricos la EM se puede presentar con una amplia variedad de manifestaciones, tales como alteración de la marcha, pérdida de visión (neuritis óptica), alteraciones sensoriales, entre otros. (4) A diferencia de los adultos, en quienes los síntomas multifocales suelen ser atípicos, en los niños la enfermedad puede iniciar de forma más agresiva, con síntomas clínicos incapacitantes, presentación multifocal, encefalopatía y convulsiones. (7)

Pocos niños presentan formas progresivas al inicio, la mayoría presenta un curso de recaída-remisión. (4) En un estudio retrospectivo de 149 niños, solo el 5% presentó inicialmente EM progresiva, lo cual se asocia a un peor pronóstico. (1) Además de los síntomas producto de la desmielinización, la EM se asocia con un deterioro cognitivo significativo durante la infancia, casi un tercio de los pacientes lo presentan. (7) Las áreas mayormente afectadas corresponden a la atención, la velocidad de procesamiento de la información, lenguaje y memoria. (1,8).

Diagnóstico

Se basa en la integración de la clínica, hallazgos en imágenes y de laboratorio. Se deben identificar eventos desmielinizantes recurrentes separados en tiempo y/o espacio. (4) La diseminación en el tiempo se demuestra por medio de RMN, con la presencia simultánea de lesiones captantes de contraste y lesiones no captantes en cualquier momento, ya sean sintomáticas o no; O nuevas lesiones hiperintensas en T2 en una RMN de seguimiento con respecto a una RMN basal. Por su parte, la diseminación en el espacio se demuestra con una RMN que muestre una lesión hiperintensa en T2 característica de EM en al menos 2 de las 4 regiones del sistema nervioso central (periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial y médula espinal), independientemente de si las lesiones son sintomáticas o asintomáticas.

Para facilitar la detección de EM se utilizan los criterios de McDonald, los cuales se aplican en pacientes que hayan presentado un evento clínico o síndrome típico clínicamente aislado (CIS), una vez que se han descartado otros diagnósticos probables. (9) En el año 2017 se actualizaron dichos criterios, las principales modificaciones realizadas consisten

en que en la actualidad se deben tomar en cuenta tanto las lesiones sintomáticas como las asintomáticas que se observen en una RMN, se determinó que las lesiones corticales son equivalentes a las yuxtacorticales para demostrar la diseminación en espacio. También se fortaleció la importancia del estudio del LCR, la demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR ahora es aceptada como evidencia de diseminación en el tiempo. Asimismo, resaltan que al momento del diagnóstico no debe existir una mejor explicación para los síntomas. (9) Estos nuevos criterios ya fueron validados en pacientes pediátricos. (8)

Tabla 1.

Criterios de McDonald 2017 para el diagnóstico de EM. Adaptada de Thompson, 2018. (9)

Ataques clínicos	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de EM
=2	=2	Ninguno*
=2	1 (junto con historia clara de un CIS previo que involucró una lesión en una región anatómica distinta)	Ninguno*
=2	1	Diseminación en el espacio demostrada por un CIS adicional que implica un sitio diferente en SNC o por RMN
1	=2	Diseminación en el tiempo demostrada por un CIS adicional o por RMN. O demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR
1	1	Que cumpla con los criterios de diseminación en tiempo y espacio

Fuente: Elaboración propia

*No se requieren otras pruebas para demostrar la diseminación en tiempo y espacio, sin embargo, es recomendable realizar una RMN cerebral a todos los pacientes en los que se sospeche EM.

Diagnóstico diferencial

La EMP debe diferenciarse de enfermedades desmielinizantes monofásicas agudas o multifásicas transitorias. Por ejemplo, se debe considerar la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD), la cual corresponde a un proceso desmielinizante, inflamatorio multifocal agudo acompañado de encefalopatía. En la resonancia magnética, secuencia T2 se pueden identificar lesiones bilaterales, asimétricas, hiperintensas con bordes mal definidos; que afectan la sustancia blanca y los núcleos basales. También, debe realizarse diagnóstico diferencial con trastorno del espectro neuromielitis óptica; el cual corresponde a un desorden inflamatorio del SNC en el que se presentan ataques recurrentes a la médula espinal y/ o a los nervios ópticos en presencia de anticuerpos anti-acuaporina-4. Los pacientes también pueden tener lesiones inflamatorias en zonas cerebrales donde la acuaporina-4 se encuentra muy expresada, como área postrema, hipotálamo y en la porción dorsal de la médula oblongada. (7,10,11)

En niños que se presenten con un síndrome de desmielinización aguda se deben considerar infecciones agudas del SNC; tales como Epstein-Barr virus, Mico plasma y enterovirus. También, deben considerarse trastornos hereditarios que afectan la sustancia blanca del SNC, aunque estos van a tener historia crónica, síntomas progresivos y compromiso de otros sistemas. Dentro de dichos trastornos se encuentran leucodistrofias metacromáticas, leucodistrofia de células globoides, adrenoleucodistrofias, enfermedad de Refsum infantil, enfermedad de Alexander, citopatías mitocondriales, aciduria glutárica tipo I y la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. La leucoencefalopatía de sustancia blanca evanescente es una enfermedad genética progresiva, en la cual los niños presentan un deterioro catastrófico al ser expuestos a una infección viral aguda, un trauma leve o fiebre. (10)

Las vasculopatías inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis del SNC y la angeítis

Manejo

Medidas de prevención (4)

Una de las medidas de primera línea para pacientes con EPL leve y moderada, es la protección contra la luz solar, que incluye la prevención del sol (evitar la luz solar entre las 11 y 16 horas), ropa adecuada y protectores solares; en éste último se debe utilizar preferiblemente de amplio espectro, con protección contra rayos UVA y UVB, con un FPS de al menos 30 a una dosis de 2mg/cm². Un estudio realizado por Bissonnette y colegas (14), demostró que un protector solar SPF alto con un factor de protección UVA alto correspondiente es capaz de proteger a la mayoría de los pacientes contra el desarrollo de reacción de EPL aislada del SNC, pueden presentarse con déficits neurológicos multifocales, cefalea y hallazgos que comprometen la sustancia blanca en la RM. (10)

Pronóstico

Los pacientes con esclerosis múltiple de inicio en la infancia tardan más tiempo en alcanzar estadios de discapacidad irreversible. Sin embargo, esto sucede a edades más tempranas que aquellos pacientes con esclerosis múltiple de inicio en edad adulta. (12)

En el 2007 se publicó uno de los estudios más grandes sobre la historia natural de la enfermedad, en el cual se siguió a una cohorte de 394 pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple en Bélgica y Francia. En dicho estudio se determinó que, en los pacientes pediátricos, transcurrían aproximadamente 28 años desde el inicio de la enfermedad hasta que fuese secundariamente progresiva; teniendo así los pacientes una edad media de 41 años al momento de dicha transición. (12)

Además, se determinó que los pacientes con esclerosis múltiple de inicio en edad pediátrica tardan, en alcanzar las puntuaciones de discapacidad 4, 6 y 7, 20.0, 28.9 y 37.0 años respectivamente. Una puntuación de 4 representa que el paciente es capaz de caminar más de 500m sin asistencia y sin descanso; 6 indica que puede caminar únicamente con soporte unilateral y no más de 100m sin descansar y una puntuación de 7 significa que no puede caminar más de 10 m sin descansar, mientras emplea una pared o mobiliario para apoyarse. (12)

Tratamiento

En la población infantil, la recomendación del uso temprano de terapias modificadoras de la enfermedad se basa en estudios observacionales, que demuestran la efectividad de dichos tratamientos en reducir la tasa de recaídas y la progresión de la enfermedad. Actualmente, las terapias convencionales de primera línea en población pediátrica son interferón beta (IFN β) o acetato de glatiramer.⁽⁷⁾

En aquellos pacientes que sufren recaídas, clínicas y radiológicas, mientras utilizan tratamiento de primera línea, se procede a escalar a medicamentos como natalizumab, fingolimod, mitoxantrona, ciclofosfamida, rituximab y daclizumab. Estos medicamentos también pueden ser considerados cuando los pacientes presentan efectos adversos intolerables al tratamiento de primera línea^(7,10)

Los episodios agudos de recaídas pueden ser tratados con corticosteroides intravenosos durante tres a cinco días, con el propósito de lograr una mejoría más rápida de los síntomas. En los pacientes que no respondan completamente o en quienes los esteroides se encuentren contraindicados, se puede considerar administrar inmunoglobulina intravenosa. El intercambio de plasma puede emplearse en pacientes que persistan con síndromes clínicos severos a pesar del tratamiento con corticosteroides, especialmente cuando existe una discapacidad funcional significativa.^(10,13)

Conclusión

La esclerosis múltiple pediátrica es una enfermedad más rara aun que en los adultos, esto limita la información sobre esta enfermedad en especial la relacionada al tratamiento. El diagnóstico de la enfermedad continúa siendo un diagnóstico de descarte y los criterios diagnósticos de McDonald del 2017 han sido validados para la población pediátrica. Los pacientes pediátricos tardan más en alcanzar estadios de discapacidad irreversible, sin embargo, debido a su inicio más temprano esto sucede a edades más tempranas. La recomendación de tratamiento inicial en este grupo de pacientes en general corresponde a la de los interferones β , y de forma similar a los adultos, en caso de falla se debe escalar a una segunda línea de tratamiento.

Bibliografía

1. Ruet A. *Update on pediatric-onset multiple sclerosis*. Rev Neurol-France. 2018; 174: 398-407
2. Cappa R Theroux L Brenton N. Pediatric Multiple Sclerosis: Genes, Environment, and a Comprehensive Therapeutic Approach. *Pediatr Neurol*. 2017; 75: 17-28.
3. Sandi D Bereg E Biemacki T et al. Pediatric multiple sclerosis and fulminant disease course: Features and approaches to treatment – A case report and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2018; 53: 13-19.
4. Wang C Greenberg B. Pediatric Multiple Sclerosis from Recognition to Practical Clinical Management. *Neurol Clin*. 2018; 36: 135-149.
5. Lemus H Warrington A Rodriguez M. Multiple Sclerosis Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*. 2018; 36: 1-11..
6. Jancic J Nikolic B Ivancevic N et al. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurol Ther*. 2016; 5:131–143.
7. Alroughani R Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018; 18:27.
8. Otallah S Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18:76.
9. Thompson A Banwell B Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17(2), 162–173.
10. Yeshokumar A Narula S Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30: 216-221.
11. Pohl D. Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21: 366-372.
12. Renoux C Vukusic S Mikaeloff Y et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2603-13.
13. Narula S Hopkins S Banwell B. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17: 336.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que ocurrió conflicto de intereses para este artículo