

GUÍA DE ACTUALIZACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE PEDIÁTRICA ACADEMIA IBEROAMERICANA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

ROCIO GARCIA¹, ANDREA QUIROZ SAAVEDRA², SANDRA JIMENEZ³, ALEX AGUIRRE⁴,
ELIZABETH WILSON⁵, DENIS LÓPEZ⁶, ALFREDO CERISOLA⁷, EDGARD ANDRADE⁸,
MARIA TERESA ACOSTA⁹, JORGE VIDAURRE¹⁰, ANDREA SAVRANSKY¹

¹Hospital del Pediatría J.P.Garrahan Buenos Aires Argentina, ²Hospital Real San José de Valle Real, Guadalajara, Jalisco, México, ³Hasbro Childrens Hospital, Providence, EUA, ⁴Boston's Childrens Hospital, Boston, EUA, ⁵Cincinnati Childrens Hospital, Cincinnati, EUA, ⁶Hospital metropolitano, Quito, Ecuador, ⁷Hospital Pereira Rossel, Montevideo, Uruguay, ⁸University of Florida, Florida, EUA, ⁹National Institute of Health, Bethesda, EUA, ¹⁰Nationwide Childrens Hospital, Ohio, EUA

Dirección postal: Rocio Victoria Garcia. Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, C1245AAM, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

E-mail: rociogarcia.neuro@gmail.com

Resumen

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, desmielinizante, inmunomediada del sistema nervioso central. Hasta el 10% de los pacientes inician su presentación antes de los 18 años (POMS). En edad pediátrica, existe una tendencia a presentar mayor frecuencia de recaídas, menor periodo de tiempo entre el primer evento y la recaída y mejor recuperación de recaídas en comparación con adultos. En los criterios diagnósticos 2024, se incorporaron: el nervio óptico como topografía adicional, características específicas en la RM, el síndrome radiológico aislado, así como las cadenas ligeras kappa en LCR. Algunas características distintivas deben considerarse en la edad pediátrica como la alta carga lesional, mayor actividad inflamatoria y mayor número de recaídas. El diagnóstico diferencial más importante a considerar es la enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG. Dada la evidencia sobre un mejor pronóstico en discapacidad, la práctica clínica actual favorece el uso temprano de terapias de alta eficacia en POMS.

Palabras clave: esclerosis múltiple, desmielinizante, pediatría

Abstract

*Update guide on pediatric multiple sclerosis
Ibero-American Academy of Pediatric Neurology*

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, immune-mediated demyelinating disorder of the central nervous system.

Approximately 10% of cases present before 18 years of age, constituting paediatric-onset MS (POMS). Compared with adults, children with MS exhibit higher relapse rates and shorter intervals between the first event and subsequent relapses, yet generally demonstrate better recovery. The latest revision of the diagnostic criteria (2024) incorporates: the optic nerve as an additional location; specific MRI radiologically isolated syndrome; and CSF kappa free light chain as an adjunctive biomarker. In paediatric populations, the typically high burden of inflammatory lesions and high relapse rate warrants special consideration. The principal differential diagnosis is MOG-antibody-associated disease. Evidence indicates that early initiation of high-efficacy disease-modifying therapies is associated with improved long-term outcomes.

Key words: multiple sclerosis, demyelinating, pediatric

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica, desmielinizante, inmunomediada del sistema nervioso central (SNC) (NdE A 1a)¹, que afecta a 2.3 millones de personas a nivel mundial (NdE D5)². Se presenta típicamente en adultos jóvenes de 20-30 años (NdE D5)³. Hasta el 10% de todos los pacientes inician su presentación antes de los 18 años (POMS) y menos del 1% antes de los 10 años (NdE A 1a)⁴.

La etiología es multifactorial, asociada a factores genéticos como el antígeno de histocom-

patibilidad HLA-DR1*15:01, ambientales, bajos niveles de vitamina D, exposición a radiación ultravioleta, infección por virus Epstein-Barr, tabaquismo y obesidad (NdE A 1a)⁴.

Presentación clínica

El inicio de la enfermedad suele presentarse como un síndrome clínico aislado (CIS) mono o polifocal (NdE D5)⁵. Las formas típicas de presentación incluyen: neuritis óptica que suele ser mono-ocular y no tan severa como en otras entidades, mielitis transversa (debilidad, parestias, anestesia) y síndrome de tronco encefálico (manifestada como oftalmoparesia). (ver guía de primer evento desmielinizante).

Esclerosis Múltiple en Pediatría (POMS)

La POMS se presenta antes de los 18 años (NdE D5)⁵. La edad media de presentación es 14 años, mientras que el inicio antes de los 11 años es infrecuente (7.6%) (NdE D5)⁵. En la adolescencia es más frecuente en mujeres, mientras que en pacientes prepuberles es más frecuente en varones (NdE A 1a)⁴. Se presenta típicamente en forma multifocal, con neuritis óptica (10–22%), déficit focal motor (27–30%), sensitivo (15–30%), síndrome cerebeloso (5–15%) o de tronco (22–41%) (NdE D5)⁵. El diagnóstico diferencial más importante a considerar es la enfermedad asociada a anticuerpos anti-MOG (MOGAD), particularmente en los pacientes menores a 12 años de edad (NdE D5, NdE A 1a)⁴⁻⁶.

El curso suele ser remitente-recurrente, mientras que la forma primariamente progresiva es rara (NdE D5)⁵.

En la edad pediátrica, la EM tiende a presentar mayor frecuencia de recaídas, con menor periodo de tiempo entre el primer evento y la recaída, sin embargo, la recuperación luego de cada brote es mejor que en los adultos (NdE D5)⁵. Un tercio de los pacientes presenta compromiso cognitivo en forma temprana, además se asocia frecuentemente a fatiga y depresión (NdE A 1a)⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la clínica y los hallazgos de los estudios complementarios. Constituye un diagnóstico de exclusión, en la ausencia de una mejor explicación (NdE D5)^{3,6}.

Recientemente se revisaron los criterios diagnósticos de EM (NdE D5)⁶, en ellos se incorporaron: el nervio óptico como una topografía adicional del SNC, la presencia de características específicas en la RM (lesiones con anillo paramagnético, signo de la vena central), y el síndrome radiológico aislado (RIS) (NdE D5)³.

Si bien la presencia de bandas oligoclonales (BOCs) intratecales se incluyeron en los criterios diagnósticos de McDonald 2017, en la nueva revisión se incorporaron como marcadores las cadenas ligeras Kappa (kFLC) (NdE D5)⁶.

Evaluación de la vía óptica

La incorporación del daño del nervio óptico a los criterios diagnósticos actuales de EM está respaldada por estudios que demuestran que mejora la precisión diagnóstica en pacientes que presentan un evento único compatible con EM. Para su detección, se recomienda que la RM orbitaria incluya secuencias axiales y coronales T2-w con supresión de grasa o STIR, así como secuencias T1-w con supresión de grasa y contraste (NdE D5)⁷. La tomografía de coherencia óptica (OCT) proporciona mediciones precisas de los axones retinianos, reflejadas en el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilares (RNFL) y de la capa plexiforme interna de células ganglionares maculares (GCIPL), los cuales se ven alterados en la afectación del nervio óptico (NdE D5)⁸. La atrofia se define por una diferencia interocular en la GCIPL mayor del 4% o de más de 4 µm, o en la RNFL mayor del 5% o de más de 5 µm dentro de los tres meses posteriores al inicio. Los potenciales evocados visuales (PEV) pueden ser útiles en la evaluación clínica inicial, así como también permite detectar afectación subclínica. Un retraso en la latencia del pico P100 en un PEV sugiere afectación del nervio óptico (NdE D5)³.

Nuevos marcadores radiológicos

- **Signo de la vena central (SVC):** hipointensidad lineal central que puede identificarse dentro de algunas lesiones de sustancia blanca (SB), mediante secuencias de RM basadas en susceptibilidad magnética (SWI), y que corresponde a las vénulas alrededor de las cuales se ha desarrollado la lesión (NdE D5)^{3,6}. Este signo se considera positivo cuando al menos 6 lesiones de SB presentan SVC (NdE A 1a)⁹, (NdE D5)⁶.

- **Lesiones con borde paramagnético (PRLs):** subgrupo de lesiones de SB, caracterizadas por un núcleo inactivo hiperintenso en T2, rodeado por un borde hipointenso en las secuencias SWI asociado con la presencia de microglía y macrófagos activados ricos en hierro (NdE A 1a)⁹. Estas lesiones representan un proceso desmielinizante en curso y constituyen un marcador por RM de inflamación intraparenquimatosa compartimentalizada (NdE D5)^{3,6}. (Fig. 1)

Criterios diagnósticos 2024

Se considera diseminación en espacio (DIS) a la presencia de lesión típica en al menos dos topografías de las 5 (Figura 2): periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial, médula espinal, y nervio óptico⁶.

Se considera diseminación en tiempo (DIT) a la aparición de lesiones nuevas, o lesiones simultáneas típicas que captan y que no captan gadolinio. La presencia de BOCs o kFLC también completan este criterio (NdE D5)⁶.

Para el diagnóstico de EM, se requiere de la presencia de evento clínico característico asociado a uno de los siguientes:

1. DIS + DIT.
2. DIS + LCR positivo (BOCs o kFLC).
3. DIS + SVC.
4. Lesiones típicas en al menos 4/5 topografías típicas.
5. Lesión típica en 1/5 topografías + DIT/LCR positivo + SVC positivo o al menos una lesión con anillo paramagnético.

Diagnósticos diferenciales

Las lesiones con SVC son comunes en esta edad y permiten diferenciar otras etiologías, como MOGAD, considerándose positivo sólo cuando se lo evidencia en el 50% o más de las lesiones. Las PRLs son menos frecuentes y el valor diagnóstico en esta edad aún no está establecido (NdE A 1a)⁹. Se recomienda fuertemente realizar test de detección de IgG-MOG en menores de 12 años (NdE D5 -,NdE A 1a)^{4,6}.

Tratamiento

El tratamiento se divide en el tratamiento del evento agudo (ver guía de primer evento desmielinizante) y el tratamiento modificador de la enfermedad (DMTs). Además, se recomienda evitar el tabaquismo (activo o pasivo) y la obesidad como así también mantener niveles altos de vitamina D.

Existen pocos estudios randomizados controlados (RCT) de DMTs realizados en POMS, limitando el número de fármacos aprobados oficialmente por los organismos regulatorios (EMA, FDA) para su uso en pediatría, los medicamentos actualmente aprobados son: fingolimod, teriflunamida y dimetilfumarato (NdE D5)⁵.

Los medicamentos considerados de alta eficacia (HETs) son los anti-CD20: (ocrelizumab, rituximab, ofatumumab), cladribina y natalizumab, mientras que aquellos de baja/moderada eficacia (LMET) incluyen interferon beta, teriflunomida, dimetilfumarato, acetato de glatiramer y fingolimod.

Figura 1 | RM de cerebro: SWI: signo de la vénula central y FASE: PRL

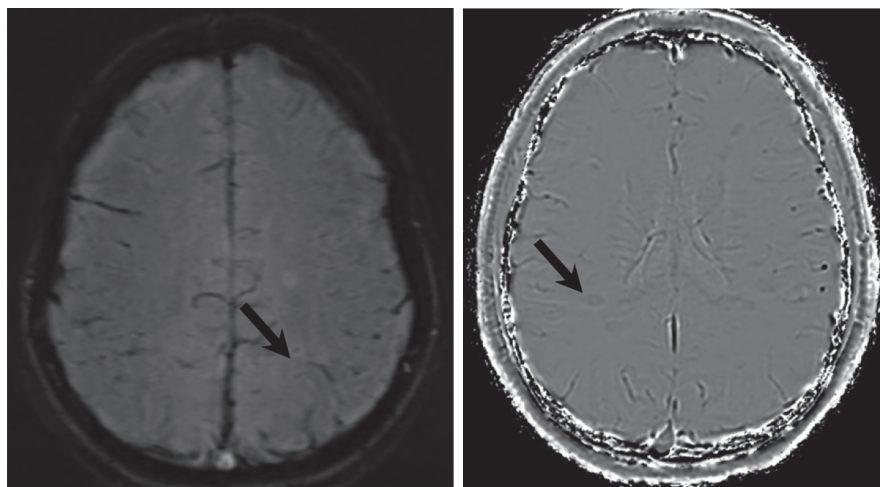
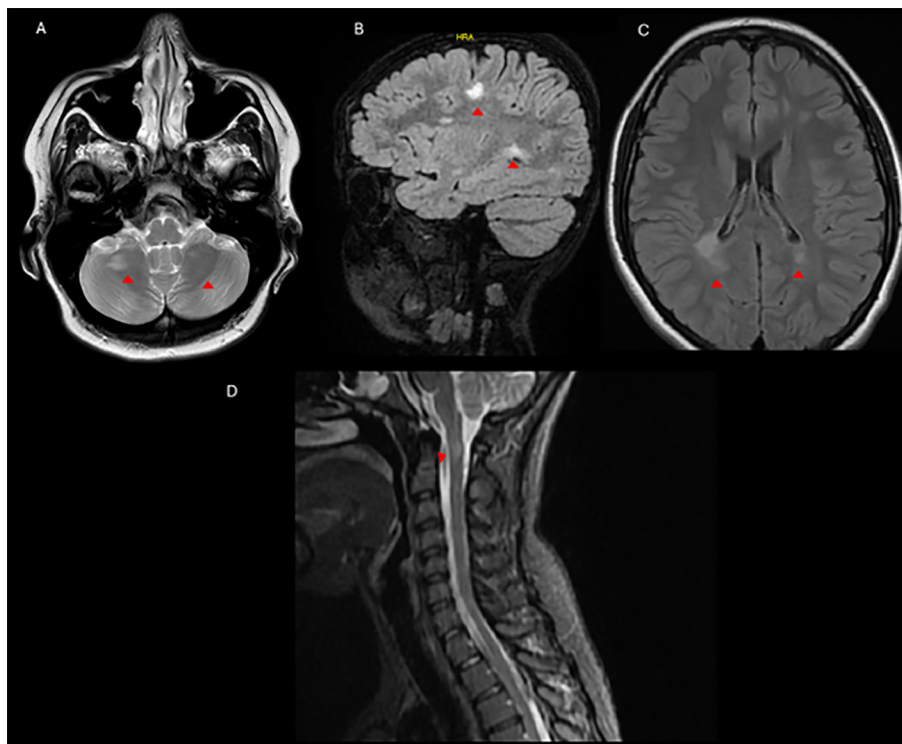


Figura 2 | Topografías típicas de las lesiones en POMS. A: corte axial, secuencia FLAIR, lesiones hiperintensas a nivel pedúnculos cerebelosos bilaterales. B: se corte sagital, secuencia FLAIR, lesiones hiperintensas a nivel yuxtacortical. C: corte axial, secuencia FLAIR, lesiones hiperintensas a nivel periventricular. D: corte sagital T2, lesión medular cervical corta involucrando segmentos C1-C2.



Dada la evidencia sobre un mejor pronóstico en discapacidad, reducción del riesgo anualizado de recaídas, disminución en el número de nuevas lesiones en T2, lesiones en T1 captantes de gadolinio y preservación de la función cognitiva a largo plazo (NdE B 2a),¹⁰ la práctica clínica actual favorece el uso temprano de HETs en POMS (NdE D5)⁵.

La elección del fármaco va a depender de la disponibilidad en cada centro, la preferencia del paciente según diversos factores como vías de administración, frecuencia, etc. y del médico tratante. Los más utilizados son los anti Cd20 y el natalizumab. En los primeros hay que monitorear los efectos adversos relacionados a la infusión y la hipogamaglobulinemia secundaria. Con el natalizumab es importante conocer el serostatus con respecto al virus de JC por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El uso de HETs tiene buen impacto en la enfermedad con reducción de la tasa anual de recaídas. Sin embargo, se considera fracaso de tratamiento cuando el paciente presenta un brote

aun estando bajo tratamiento o cuando presenta ganancia lesional en Resonancia de control.

Pronóstico y Seguimiento

Los hallazgos en la RM inicial que proporcionan indicadores pronósticos de discapacidad a largo plazo incluyen: el número (>20) y volumen de lesiones en T2, presencia de lesiones en tronco encefálico, corteza o médula espinal, múltiples lesiones que realzan con contraste, reducción del volumen cerebral total, y atrofia cerebral localizada. Así mismo, las características de las lesiones que indican un mal pronóstico son: lesiones hipointensas en T1, PRL, y alta proporción de lesiones con SVC⁷.

La RM de seguimiento a corto plazo también tiene un importante valor pronóstico dado que la aparición de nuevas lesiones (fracaso de tratamiento), específicamente en la médula espinal y el tronco encefálico, predicen discapacidad a largo plazo⁷.

El principal determinante de progresión de la discapacidad en EM, es la inflamación crónica.

Se consideran marcadores de inflamación crónica en la RM, a las lesiones corticales, las lesiones lentamente expansivas (SELS), las PRL, el aumento de tamaño de los plexos coroideos y la inflamación leptomeníngea³.

PRLs no sólo son relevantes durante el proceso diagnóstico, sino que también representan marcadores de actividad crónica asociada con discapacidad clínica grave y progresión de la atrofia cerebral. La combinación de un mayor número y

volumen de PRLs y el agrandamiento del plexo coroideo contribuye a la fisiopatología del deterioro cognitivo y la fatiga en adultos con EM³.

Se ha introducido recientemente el concepto de PIRA: progresión independiente de la actividad de recaídas que implica que la enfermedad puede progresar independientemente de las recaídas clínicas³.

Conflictos de interés: Nada para declarar

Bibliografía

1. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Saghadzadeh A, et al. Neuronal and glial CSF biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci* 2021; 32:573-95.
2. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, et al. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103:e37297.
3. Tenenbaum S, Hartung HP. Multiple sclerosis: advances and challenges in diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2025; 38:197-204.
4. Yan K, Balijepalli C, Desai K, et al. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44:102260.
5. Aljomah LS, Yeh EA. Pediatric multiple sclerosis: Improving outcome through high-efficacy therapies. *Neurotherapeutics* 2025; 22:e00631.
6. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2025; 24:850-65.
7. Barkhof F, Reich DS, Oh J, et al. Magnetic Resonance Imaging Network in Multiple Sclerosis; Consortium of Multiple Sclerosis Centers; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2025; 24:866-79.
8. Saidha S, Green AJ, Leocani L, et al. The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2025; 24:880-92.
9. Toljan K, Amin M, Ontaneda D. Central vein sign and paramagnetic rim lesion abbreviated counting methods for diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2025; 88:106984.
10. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, et al. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017; 16:658-65.