

Encefalomiелitis diseminada aguda en niños: discordancia de las anomalías neurológicas y de los exámenes neurodiagnósticos por imagen y la respuesta a la plasmaféresis

Divya Khurana, MD^a, Joseph J. Melvin, DO^a, Sanjeev V. Kothare, MD^a, Ignacio Valencia, MD^a, Huntley H. Hardison, MD^a, Sabrina Yum, MD^a, Eric N. Faerber, MD^b, y Agustín Legido, MD, PhD^c

OBJETIVOS: Describir nuestra experiencia con la encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) prestando atención a los siguientes aspectos: a) la relación entre el curso clínico y los hallazgos de la resonancia magnética (RM), y b) la respuesta a la plasmaféresis en un subgrupo de pacientes.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Revisión retrospectiva de las historias de 13 niños ingresados con el diagnóstico de EMDA durante el período 1998-2003.

RESULTADOS: El diagnóstico se estableció mediante los signos y síntomas clínicos, cambios del líquido cefalorraquídeo (LCR) y afección multifocal de la sustancia gris profunda y de la sustancia blanca en función de la RM. El tratamiento inicial fue metilprednisolona en dosis altas e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en 12 pacientes. Un niño mejoró espontáneamente. De 12 niños, 6 no mejoraron con el tratamiento corticoideo. Los 6 presentaron un curso neurológico progresivo agudo y 5 también manifestaron un retraso en el inicio de los cambios del examen por neuroimagen, desarrollaron en último término y lesiones en la sustancia gris profunda y el tronco cerebral. Este último grupo recibió 5 sesiones de plasmaféresis y se restableció durante varios meses con grados variables de déficit neurológicos residuales.

CONCLUSIONES: La presentación de la EMDA con un retraso en el desarrollo de las lesiones de RM en la sustancia gris profunda y el tronco cerebral puede presagiar un curso clínico prolongado, y la ausencia de respuesta al tratamiento glucocorticoideo. La plasmaféresis podría ser una intervención terapéutica eficaz en estos pacientes. Es necesario investigar con mayor detalle el papel de la plasmaféresis comparado con los corticoides e IGIV como tratamiento primario de la EMDA.

La encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) es un proceso patológico desmielinizante inflamatorio monofásico que afecta al cerebro y la médula espinal, que acontece típicamente después de unos pródromos febriles (cuya causa con frecuencia supuestamente es viral) o de una vacunación. La presentación típica es la de una alteración neurológica multifocal acompañada de un cambio en el estado mental¹⁻³.

La resonancia magnética (RM) se considera la modalidad de diagnóstico por imagen de elección y característicamente demuestra la afección de la sustancia blanca hemisférica cerebral profunda y subcortical⁴, al igual que lesiones en los ganglios basales, unión de las sustancias gris y blanca, diencefalo, tronco cerebral, cerebelo y médula espinal^{5,6}. Según nuestros conocimientos, no se ha descrito previamente en niños un retraso de los hallazgos de RM con un intervalo entre los síntomas clínicos y los cambios en la RM.

Se considera que el tratamiento con corticoides acelera el restablecimiento^{7,8} y se acepta como la base de la terapéutica. La IGIV se ha reservado para pacientes que no responden a los corticoides^{9,10}. La utilización de plasmaféresis para tratar este proceso se limita a los informes de casos publicados¹¹.

El objetivo del presente estudio fue describir nuestra experiencia con la EMDA, prestando atención a la relación entre el curso clínico y los hallazgos de la RM, y la respuesta a la plasmaféresis en un subgrupo de pacientes.

MÉTODOS

Se revisan retrospectivamente las historias de los niños diagnosticados con EMDA durante el período 1998-2003 en el St. Christopher's Hospital for Children, un centro médico de asistencia terciaria en el norte de Filadelfia. Los casos se identificaron con la revisión del código EMDA aplicado al diagnóstico del alta, y la base de datos de ingresos en el departamento de neurología. La revisión de las historias clínicas se llevó a cabo de acuerdo con la norma hospitalaria del comité de revisión institucional.

Se incluyó a los pacientes si habían experimentado una alteración neurológica de inicio agudo y si presentaban cambios en la RM que afectaban a la sustancia blanca en una distribución descrita previamente en la EMDA¹⁻³. Se excluyó a los pacientes si habían tenido meningitis o encefalitis infecciosa diagnosticada mediante aislamiento de un patógeno bacteriano o viral. En 3 pacientes con un cuadro clínico compatible con miелitis trans-

Section of Neurology, ^aDepartment of Pediatrics y ^bDepartment of Radiology, St Christopher's Hospital for Children, Drexel University College of Medicine, Filadelfia.

TABLA 1. Signos y síntomas y hallazgos en RM y en LCR iniciales en 13 niños con EMDA

Paciente	Edad (años)	Signos y síntomas de presentación	Retraso de los hallazgos RM desde el ingreso (días)	Localización en la RM (clase de Tenenbaum)	Hallazgos iniciales en LCR
1	5	Ptois, oftalmoplejía, cuadriparesia, NC III, IV, VI, VII, X, XXII	4.ª RM, día 25 RM negativa días 8, 15, 22	Cápsula interna, tálamos. Ganglios basales, SB (grupo C)	0 L, 0 H, G 60, P 15, BO-
2	6	EMA, hemiparesia, dolor pierna, NC VII	1 RM, día 1	SB subcortical múltiple (grupo B)	73 L, 1 H, G 48, P 52, BO-
3	6	EMA, ataxia, incontinencia	2.ª RM, día 11 (grupo C)	Tálamos, ganglios basales	78 L, 0 H, G 46, P 49, BO-
4	7	EMA, debilidad pierna, NC IX, X, XI, XII, cuadriparesia	2.ª RM, día 4	Mesencéfalo, ganglios basales y SB (grupo C)	266 L, 45 H, G 65, P 67, BO-
5	7	Cuadriplejía, insuficiencia respiratoria	1.ª RM, día 1	Lesión de C2-C4, tronco cerebral (grupo B)	BO-
6	8	AEM, fiebre, ataxia	1.ª RM, día 2	SB subcortical B/I (grupo A)	2 L, 0 H, G, 54, P 22, BO-
7	9	Hemiparesia	1.ª RM, día 1	SB, cápsula interna (grupo B)	43 L, 7 H, G 69, P 91, BO-
8	10	AEM, cefaleas, ataxia	1.ª RM, día 3	Cerebelo B/L (grupo B)	268 L, 35 H, G 59, P 202, BO-
9	11	Paraparesia, nivel T4, dolor de espalda	1.ª RM, día 3	Lesión T4-T11, tálamos B/L (grupo C)	BO-
10	12	Cuadriplejía, insuficiencia respiratoria	2.ª RM, día 2	Lesión C2-C6, SB bulbo raquídeo, parietal (grupo B)	BO-
11	14	AEM, fiebre, cefaleas, cuadriparesia, meningismo, NC IX, X, XI, XII	3.ª RM, día 9 RM negativa días 2,4 (grupo C)	SB periventricular, subcortical, tronco cerebral, ganglios basales	103 L, 703 H, G 29, P 135, BO-
12	14	AEM, fiebre, hemiparesia, émesis	2.ª RM, día 30	SB parietal (grupo B)	9 L, 2 H, G 62, P 52
13	17	AEM, cefaleas, cuadriparesia, meningismo, NC IX, X, XI, XII	3 RM, día 12. RM- día 2,5	SB subcortical B/I, protuberancia, cerebelo (grupo C)	Punción traumática BO-

EMDA: encefalomiелitis diseminada aguda; RM: resonancia magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; AEM: afección del estado mental; BO: bandas oligoclonales; G: glucosa; L: leucocitos; NC: nervios craneales; P: proteínas; SB: sustancia blanca.

versa se observaron lesiones adicionales en el tronco cerebral y tálamo indicativas de enfermedad desmielinizante diseminada. Siempre que estuvieron disponibles, se incluyeron los resultados de las pruebas serológicas, examen de líquido cefalorraquídeo (LCR), electroencefalograma (EEG) y otros exámenes complementarios. En todos los pacientes se efectuaron pruebas serológicas en busca de *Mycoplasma*, virus de Epstein Barr, virus del herpes simple y enfermedad de Lyme, así como cultivos virales nasofaríngeos y rectales. Se excluyó de la presente serie a los pacientes en los que se identificó un patógeno viral o bacteriano en el cultivo, serología o estudios de amplificación de ácidos nucleicos. En todos los pacientes se llevó a cabo una evaluación para excluir una vasculitis, que normalmente incluyó la velocidad de sedimentación, los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide. En pacientes seleccionados en los que se consideró indicado se llevó a cabo una angiografía con RM.

Para los estudios de RM cerebrales se utilizó un aparato 1.5 Tesla Siemens. Se obtuvieron imágenes ponderadas en T1, T2, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) y en difusión. Un neurorradiólogo pediátrico (E.N.F.) revisó las RM y tomó notas especialmente de los cambios temporales de las imágenes con respecto a los síntomas clínicos del paciente.

Se administró metilprednisolona por vía intravenosa en una dosis de 20-30 mg/kg/día durante 5 días, seguida de una reducción progresiva de la dosis durante 2 semanas. Se administró inmunoglobulina por vía intravenosa en una dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días. Cuando se llevó a cabo la plasmaféresis se instituyó mediante un único intercambio de volumen por centrifugación continua del flujo. El volumen eliminado se reemplazó con albúmina al 5%. En una pauta a días alternos se administraron 5 intercambios de plasma. En todos los pacientes a los que se realizó plasmaféresis se insertó previamente un catéter venoso central y se les monitorizó en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

El grado funcional de discapacidad neurológica para todos los pacientes ambulatorios se evaluó utilizando los sistemas funcionales de Kurtzke¹² y la Expanded Disability Status Scale (EDSS) empleados por otros investigadores^{1,13}.

RESULTADOS

Pacientes

Se identificaron 13 pacientes que cumplieron los criterios para el diagnóstico de EMDA. La edad fluctuó desde 5 a 17 años. Había 5 mujeres y 8 varones. En la tabla 1 se resumen las características clínicas y los hallazgos de la RM y el LCR en estos pacientes.

Presentación clínica

En 6 de 13 niños la rápida progresión de los síntomas requirió una asistencia prolongada en la UCI. La presentación en 2 niños fue un síndrome agudo de la médula cervical superior e insuficiencia respiratoria desarrollada durante las primeras horas después del ingreso. En otros 3 la presentación fue un cuadro similar a una meningitis aséptica con una progresión rápida hasta una cuadriparesia y coma. En un niño se observaron múltiples neuropatías craneales con ptosis prominente y oftalmoplejía que mimetizaba un síndrome miasténico con una progresión durante 3-4 días hasta una debilidad motora difusa. En los 7 pacientes restantes la evolución fue subaguda durante 5-10 días con una combinación de fiebre, ataxia, hemiparesia o paraparesia y cambios del estado mental. En estos pacientes después de la hospitalización apenas se observaron cambios del estado neurológico.

Etiología

En el paciente número 4 se identificó una infección por el virus de la hepatitis A en la cuarta semana cuando súbitamente desarrolló déficit neurológicos¹⁴. En 2 niños

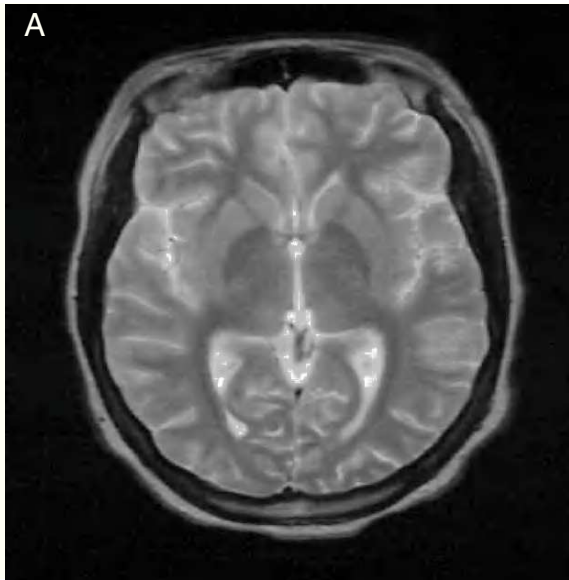


Fig. 1 A. La resonancia magnética cerebral axial inicial ponderada en T2 (paciente número 11), obtenida cuando el paciente manifestaba signos de torpeza mental, no demostró anomalías.

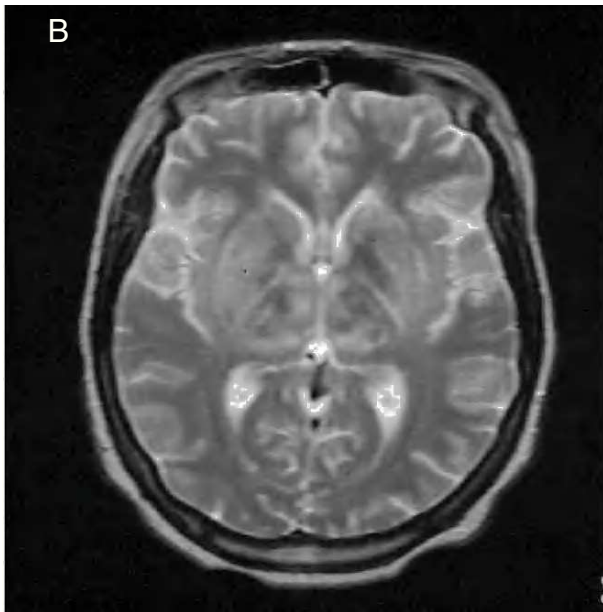


Fig. 1 B. La resonancia magnética cerebral axial de seguimiento ponderada en T2 obtenida 9 días más tarde demuestra lesiones hiperintensas con desmielinización en placas en la sustancia blanca subcortical, los ganglios basales y el tálamo.

se obtuvieron resultados poco concluyentes de los exámenes en busca de enfermedad de Lyme, por lo que recibieron una tanda de 3 semanas de ceftriaxona. En los 10 niños restantes no pudo identificarse una etología infecciosa; no obstante, en 8 de 13 niños se observaron pródromos de enfermedad de las vías respiratorias superiores o una enfermedad febril inespecífica 2-4 semanas antes de la presentación.

Cambios de la RM

En todos los niños de la presente serie se llevaron a cabo RM con un aparato 1.5 Tesla con imágenes ponderadas en T1, T2, FLAIR y difusión. En último término, todos los pacientes desarrollaron cambios de la sustancia blanca subcortical o la sustancia gris profunda, el tronco cerebral, el cerebelo y la médula espinal. Las lesiones en la RM se clasificaron de acuerdo con el sistema descrito por Tenembaum et al¹. En 1 paciente se observaron pequeñas lesiones de la sustancia blanca de menos de 5 mm (grupo A); en 6 se observaron extensas lesiones de la sustancia blanca (grupo B), y en 6 se observó una afección bitalámica adicional (grupo C). En ningún paciente se observó encefalomiелitis hemorrágica (grupo D). Los cambios de la RM se observaron mejor en las secuencias ponderadas en FLAIR y T2.

En 6 niños se identificaron cambios de la RM compatibles con una EMDA en el primer estudio efectuado después de la presentación, al cabo de 2-3 días del inicio de los síntomas neurológicos. No obstante, en 7 las RM iniciales eran normales incluso en la revisión retrospectiva. Este intervalo de tiempo antes de que pudieran identificarse lesiones en la RM fluctuó desde 2 a 25 días después del inicio de los síntomas neurológicos. De 7 pacientes con hallazgos normales iniciales en la RM, 5 presentaron un curso rápidamente progresivo. Las imágenes de RM mostraron una evolución gradual de las lesiones durante las 1-4 semanas siguientes (fig. 1). Las lesiones continuaron evolucionando incluso tras la mejora clínica. En el paciente número 12, cuya presentación fue una hemiparesia derecha y confusión, se instituyó tratamiento empírico con corticoides y manifestó una rápida resolución de los síntomas. En la RM de seguimiento obtenida 1 mes más tarde se puso de relieve una extensa lesión de la sustancia blanca en la corteza parietal izquierda en el momento en que el paciente se encontraba asintomático.

En los 6 niños con una estancia prolongada en la UCI se observaron lesiones en el tronco cerebral. En 2 niños, cuya presentación fue un síndrome agudo de la médula cervical, se observaron lesiones de RM en la médula cervical con lesiones ulteriores en la unión cervicobulbar y la sustancia blanca subcortical parietal (paciente número 10) y el tronco cerebral (paciente número 5). Los 4 pacientes restantes presentaron lesiones bilaterales extensas en los ganglios basales y ambos tálamos, además del tronco cerebral y la sustancia blanca subcortical.

En la tabla 1 se resumen los resultados de los estudios LCR que, en el momento del inicio, demostraron pleocitosis o un aumento del recuento de proteínas en 7 de 13 pacientes. En 12 pacientes se estudiaron las bandas oligoclonales en LCR que fueron negativas en todos los casos.

En 8 niños se dispuso de EEG para su revisión: 2 eran normales; los 6 restantes mostraban un enlentecimiento de la actividad basal y una actividad focal de ondas punta.

Tratamiento

Como se muestra en la tabla 2, 11 de 13 niños recibieron tratamiento con una dosis alta de metilprednisolona (20-30 mg/kg/día durante 5 días, seguida de una disminución progresiva de la dosis durante 2 semanas). Un

TABLA 2. Tratamiento y evolución de los 13 niños con EMDA

Paciente	Edad (años)	Tratamiento esteroideo ^a	IGIV ^b	Plasmaféresis ^c	Duración estancia	Recuperación/puntuación EDSS
1	5	Sí	Sí	Sí	50 días	Aceptable/3,5
2	6	Sí	No	No	12 días	Buena/0
3	6	Sí	No	No	6 días	Buena/1
4	7	Sí	Sí	Sí	47 días	Buena/2,0
5	7	Sí	Anafilaxia	Sí	51 días	Aceptable/6,0
6	8	No	No	No	3 días	Buena/0
7	9	Sí	No	No	21 días	Buena/1
8	10	Sí	No	No	7 días	Buena/1
9	11	Sí	No	No	6 días	Buena/2
10	12	Sí	Sí	Sí	45 días	Aceptable/5
11	14	Sí	Sí	Sí	41 días	Aceptable/perdido para el seguimiento
12	14	Sí	No	No	10 días	Buena/0
13	17	Sí	Sí	Sí	52 días	Aceptable/6,5

^aMetilprednisolona intravenosa 30 mg/kg durante 5 días, seguido de una disminución gradual de la dosis durante 2 semanas.

^bIGIV: 0,4 mg/kg durante 5 días.

^cUn intercambio de plasma de una volemia con sustitución mediante albúmina al 5% para 5 intercambios a días alternos.

El primer tratamiento siempre fueron corticoides con la excepción del paciente número 1.

El paciente número 4 recibió una segunda tanda de corticoides para una recidiva.

niño mejoró espontáneamente sin tratamiento específico. El niño (paciente número 1), cuya presentación fue ptosis, oftalmoplejía y debilidad facial y cuya RM inicial había sido normal, recibió tratamiento inicial con IGIV (0,4 mg/kg/día durante 5 días) para un supuesto síndrome de Miller-Fisher. También se sometió a un examen electromiográfico (EMG) y a estudios de conducción nerviosa debido a su afectación destacada de los pares craneales; estos exámenes fueron normales. Más tarde, recibió metilprednisolona sin que se obtuviera una mejora significativa. En 7 niños se observó una mejora durante el tratamiento corticoideo.

Los 6 pacientes con un curso rápidamente progresivo recibieron IGIV (un total de 4 g/kg durante 5 días), además de corticoides. Cuando no manifestaron mejora, a los 6 pacientes se les realizó plasmaféresis. Este grupo incluyó a los 2 niños que presentaron síntomas de la médula cervical superior e insuficiencia respiratoria (pacientes número 5 y 10).

Curso hospitalario

Durante la primera semana de hospitalización, 4 niños se deterioraron rápidamente. En 9 se observaron déficit máximos en el momento de la hospitalización. Precizaron ventilación mecánica para la insuficiencia respiratoria 6 niños, y a 4 se les realizó una traqueotomía debido a necesidades ventilatorias prolongadas. Estos 6 niños fueron los mismos que recibieron plasmaféresis. La duración de la estancia hospitalaria fluctuó de 3 a 75 días (mediana, 30).

Evolución

En 7 de 13 niños se obtuvo un restablecimiento completo con una puntuación en la Expanded Disability Status Score (EDSS) de 0-1. Todos los que recibieron plasmaféresis permanecieron ingresados en la UCI durante un período prolongado y fueron dados de alta a un centro de rehabilitación hospitalaria. En el momento del alta, todos los pacientes habían mejorado. La duración del seguimiento fluctuó de 1,5 a 5 años (mediana, 2). En 5 de los 6 niños que recibieron plasmaféresis se observó un restablecimiento sustancial con la descanulación de

las traqueotomías. En el momento del último seguimiento, en 1 niño el restablecimiento era excelente sin déficit; 3 niños experimentaban una paraparesia espástica residual (puntuación EDSS de 5-6,5) y 1 niño presentaba oftalmoplejía y disfunción persistente de los pares craneales (EDSS 3,5). Un niño se perdió para el seguimiento porque su familia se mudó a otro Estado.

Al cabo de 6 meses de la presentación inicial, una niña (paciente número 4) desarrolló nuevos síntomas y nuevas lesiones en la RM. Inicialmente, presentó diplegia flácida con una rápida progresión hasta un coma, cuadriplejía y disfunción vesical. En la RM del ingreso se observaron una médula espinal y un cerebro normales, pero en los estudios de seguimiento se demostraron áreas progresivas de realce de la señal en el área periacueductal, ganglios basales, centro semioval y cápsula interna. La paciente recibió metilprednisolona intravenosa e IGIV, seguida de 5 tandas de plasmaféresis con una mejora gradual. Fue dada de alta después de 6 semanas de hospitalización a un centro de rehabilitación. Al cabo de 3 meses del episodio inicial de EMDA, desarrolló una alteración del estado mental y una neuritis óptica retrobulbar. En la RM se demostraron múltiples lesiones realizadas por el gadolinio en la sustancia blanca frontal, temporal y parietal. La paciente recibió otra tanda de metilprednisolona, y manifestó una mejora clínica al igual que la resolución de las anomalías de la RM. En los 5 años ulteriores no desarrolló ningún episodio adicional de desmielinización.

DISCUSIÓN

Durante un período de 5 años en un hospital pediátrico se diagnosticaron 13 casos de EMDA. Previamente, este proceso se ha asociado con la administración de vacunaciones o un exantema viral. En la mayor parte de casos de la presente investigación no se identificó una etiología infecciosa previa clara, tal y como se ha descrito en otras series pediátricas¹. En un niño se encontró una infección previa por el virus de la hepatitis A¹⁴.

En los estudios iniciales sobre EMDA se documentaron tasas de mortalidad de hasta un 20%, con una elevada incidencia de secuelas neurológicas en los supervivientes. En los informes pediátricos recientes^{1,4,13,15} sus

autores han descrito un pronóstico más favorable atribuido al tratamiento con corticoides. En la serie del presente estudio, 6 de 13 pacientes presentaron un curso prolongado en la UCI y múltiples déficit en el momento del alta y durante el seguimiento. Por esta razón, se identifica a un subgrupo de niños cuya enfermedad se caracteriza por un curso más grave. En nuestra experiencia, los niños con lesiones extensas en el tronco cerebral o la médula espinal presentaron un mayor número de déficit, comparado con los niños cuyas lesiones se localizaron principalmente en el cerebelo o la sustancia blanca subcortical.

La RM se considera la técnica de diagnóstico por imagen de elección para el diagnóstico de la EMDA^{5,6,16}. No obstante, en una proporción significativa (7 de 13) de los pacientes de la presente investigación se observaron RM normales en el momento de los déficit neurológicos máximos. Algunos no manifestaron cambios significativos de las imágenes hasta al cabo de algunas semanas de evolución de la enfermedad, lo que dio lugar a un retraso potencial del diagnóstico y el tratamiento, mientras que en un niño (paciente número 13) se observó una progresión de las lesiones tras la mejora clínica. Por tanto, en este proceso tiene lugar un retraso significativo entre el curso clínico y los cambios de las imágenes de RM. Honkiemi et al¹⁷ describieron un retraso de los cambios de las imágenes de RM en la EMDA en 4 pacientes adultos, al igual que Murray et al en su informe de un caso¹⁸, pero dicho retraso no se había descrito en niños. En la serie de la presente investigación 5 de 7 pacientes con un retraso en los cambios de las imágenes diagnósticas presentaron una progresión rápida de los síntomas. Puesto que en último término estos pacientes presentaron un elevado número de lesiones en los núcleos grises profundos y el tronco cerebral, es posible que las lesiones en estas áreas requieran un tiempo más prolongado para evolucionar y hacerse visibles con la RM de resolución estándar, utilizada en la actualidad. Es digno de mención que en la serie de pacientes adultos¹⁷ los 4 pacientes también experimentaron un deterioro rápido seguido de una mejora gradual. Es posible que en los pacientes con un curso más rápidamente progresivo las lesiones no sean aparentes en el momento de la presentación o poco después, comparado con los pacientes con una presentación más subaguda. Esto nuevamente indica la naturaleza heterogénea de la EMDA y su variada presentación clínica. También se podría especular que la patogenia de estos casos con un retraso de los cambios en la RM podría ser diferente de la de los que presentan una EMDA "típica". Los datos de la presente investigación sugieren que la ausencia de cambios de la sustancia blanca en la RM hasta al cabo de 3 semanas de la enfermedad no excluye su diagnóstico; el tratamiento no debe retrasarse si el índice de sospecha clínica es elevado.

Se considera que la patogenia de la EMDA es una inflamación multifocal diseminada y una desmielinización en placas asociada con mecanismos autoinmunes en el sistema nervioso central (SNC). La EMDA se desarrolla después de una infección por un virus o puede asociarse con la vacunación antirrábica, para la difteria-tos ferinata-tanos u otros patógenos. Los anticuerpos frente a estos patógenos pueden manifestar una inmunorreactividad cruzada con la proteína básica de la mielina en la sus-

tancia blanca. Los hallazgos patológicos de desmielinización e invasión perivenosa de los linfocitos y monocitos en esta enfermedad son similares a los observados en la encefalomiелitis autoinmune experimental, un modelo experimental aceptado de desmielinización aguda¹⁹. A pesar de que típicamente la EMDA se describe como una enfermedad monofásica de 2-4 semanas de duración, se han descrito recidivas^{1-3,20,21}, lo que plantea la cuestión de si representan casos de esclerosis múltiple (EM). En uno de los pacientes de la presente investigación (paciente número 5) tuvo lugar una recidiva. Otros investigadores^{1,20} han sugerido el término de encefalomiелitis diseminada bifásica (EMDB) o de encefalomiелitis diseminada multifásica (EMDM) para estos pacientes. En comparación con la EM, el diagnóstico de EMDB o EMDM está respaldado por los datos siguientes: presentación polisintomática florida, ausencia de bandas oligoclonales en el LCR, predominio de lesiones de RM en la región subcortical con relativa preservación de las áreas periventriculares pero con la posible afectación de la sustancia gris profunda, la resolución completa o parcial de las lesiones de RM durante la convalecencia y la recidiva al cabo de 6 meses de un episodio previo^{1,20}. El paciente número 5 con EMDB de la presente investigación cumplió estos criterios. De acuerdo con los criterios diagnósticos actuales, la presencia de nuevas lesiones en la RM repetida 3 meses después del episodio es predictiva de EM^{22,23}. En la mayor parte de niños con EM se demuestran nuevas lesiones en la RM repetida al cabo de 2 años aun cuando permanezcan asintomáticos. En ninguno de los niños del presente estudio se observaron estas lesiones.

Debido a la patogenia inmune sugerida, en el tratamiento de la EMDA se han utilizado agentes inmunomoduladores, en especial corticoides. A pesar de la ausencia de estudios controlados que demuestren su eficacia, se dispone de pruebas anecdóticas convincentes de su efecto beneficioso. En una serie reciente de casos pediátricos se ha descrito la utilización difundida de corticoides; el 74% de 31 niños en una serie australiana reciente⁴ y el 87% de 35 niños de una serie del Reino Unido²⁰ manifestaron una buena respuesta al tratamiento. Asimismo, en una gran serie pediátrica de 84 pacientes de Argentina¹ también se documentó un restablecimiento satisfactorio y la resolución de las lesiones de RM con la administración de corticoides en dosis altas en 80 de 84 niños.

La utilización de IGIV está menos difundida, pero se ha descrito en algunos informes de casos y series de pequeño tamaño^{3,9,10,24,25} efectuadas en niños, habitualmente para pacientes que no han respondido a los corticoides.

La plasmaféresis desempeña un papel definitivo en el tratamiento de los procesos neurológicos que se supone que están mediados inmunológicamente, como el síndrome de Guillain-Barré, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, la polineuropatías asociadas a gammapatías monoclonales y la miastenia grave²⁶. Se ha sugerido que la plasmaféresis también podría desempeñar un papel en el tratamiento de pacientes con desmielinización aguda, incluidas la EM y la EMDA^{26,27}. No obstante, se han publicado pocos informes de su utilización en la EMDA. En 2 series de pacientes adultos se describieron 2 y 4 casos, respectiva-

mente^{10,28}, con una EMDA rápidamente progresiva que mejoró después de la plasmaféresis. En un estudio reciente de la Mayo Clinic²⁹ se revisaron 59 pacientes consecutivos tratados con plasmaféresis para los episodios agudos graves de desmielinización del SNC. En 10 de estos casos se identificó una EMDA y en 4 de estos 10 se obtuvo una mejora moderada o destacada después de la plasmaféresis.

Hasta lo que sabemos, previamente sólo se han descrito 3 niños, a los que se realizó plasmaféresis para tratar una EMDA después de la falta de respuesta al tratamiento con corticoides o IGIV^{27,30,31}. En los 3 informes sus autores documentaron una mejora después del procedimiento terapéutico.

Un inconveniente de la presente serie es su naturaleza retrospectiva, al igual que la naturaleza heterogénea de los déficit neurológicos. En la presente serie, como tratamiento inicial, en la mayor parte de casos (11 de 13) se utilizó metilprednisolona, seguida de IGIV cuando se observó una progresión o los déficit neurológicos significativos no mejoraron. Cuando no se observó una mejora, 6 de los pacientes recibieron plasmaféresis y, en el momento de completarla, en todos se había iniciado una mejora. No puede determinarse si la mejora del estado clínico puede atribuirse a la plasmaféresis, a la administración previa de tratamientos inmunomoduladores o al curso natural de la enfermedad. En los pacientes de la presente serie la utilización de plasmaféresis no se asoció con complicaciones. Las complicaciones potenciales descritas por otros investigadores^{29,32} incluyen la sepsis de la línea central, la hipotensión, la anemia, las anomalías electrolíticas y la trombocitopenia inducida por heparina.

El tratamiento instaurado en nuestro hospital ha evolucionado e incluye un tratamiento inicial con corticoides durante 5 días, seguido de una observación durante 3-5 días y, acto seguido, la administración de IGIV durante 5 días, seguida de una observación durante 3-5 días. Si no se observa ninguna mejora significativa o la función neurológica empeora, se efectúan 5 tandas de plasmaféresis a días alternos.

La plasmaféresis debe considerarse como una opción terapéutica para pacientes con EMDA, en particular si el curso es agresivo o la enfermedad grave no ha respondido a los corticoides y a la IGIV. No se ha dilucidado si su empleo precozmente en el curso de la enfermedad alteraría el pronóstico. Está justificado un estudio multicéntrico, prospectivo para investigar el resultado del uso de diferentes modalidades terapéuticas en el tratamiento de la EMDA.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Christos D. Katsetos, por la revisión crítica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis; a long term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002;59:1224-31.
2. Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis and related conditions. *Semin Pediatr Neurol*. 2000;7:66-90.
3. McGovern RA, DiMario FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: a retrospective pediatric series. *Ann Neurol*. 2003;54 Supl 7:129.
4. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001;56:1308-12.
5. Caldemyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology*. 1994;36:216-20.
6. Miller DH, Robb SA, Ormerod IEC, et al. Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white-matter diseases of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:97-107.
7. Pasternak JF, DeVivo DC, Pewnaky A, et al. Steroid responsive encephalomyelitis in childhood. *Neurology*. 1999;14:198-201.
8. Straub J, Chofflon M, Delavalle J. Early high-dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology*. 1997;49:1145-7.
9. Straussberg R, Schonfeld T, Weitz R, Karmazyn B, Harel L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr Neurol*. 2001;24:139-43.
10. Kleiman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis. Response to intravenous immunoglobulin? *J Child Neurol*. 1995;10:481-3.
11. Kanter DS, Horensky D, Sperling RA, Kaplan JD, Malachowski ME, Churchill WH Jr. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 1995;45:824-7.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
13. Anlar B, Basaran C, Kose G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics*. 2003;34:194-9.
14. Oleszak EL, Lin WL, Legido A, et al. Presence of oligoclonal T cells in cerebrospinal fluid of a child with multiphasic disseminated encephalomyelitis following hepatitis A infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8:984-92.
15. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002;110. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/2/e21
16. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 1990;113:291-302.
17. Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, Haapasalo H. Delayed MR Imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:1117-24.
18. Murray BJ, Apetauerova D, Scammell TE. Severe acute disseminated encephalomyelitis with normal MRI at presentation. *Neurology*. 2000;55:1237-8.
19. Oleszak E, Chang ER, Friedman H, Katsetos CD, Platsoukas CD. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:174-207.
20. 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;123:2407-22.
21. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, Abramsky O, Honigman S, Steiner I. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site. *Arch Neurol*. 2001;58:797-801.
22. 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;50:121-7.
23. Dalton CM, Brex PA, Mizkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002;52:47-53.
24. Nishikawa M, Ichihama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immune globulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol*. 1999;21:583-6.

25. Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immune globulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci.* 1999;165:56-61.
26. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment of plasmapheresis. *Neurology.* 1996;47:840-3.
27. Meca-Lallana JE, Rodríguez-Hilario H, Martínez-Vidal S, et al. Plasmapheresis: its use in multiple sclerosis and other demyelinating processes of the central nervous system. An observational study. *Rev Neurol.* 2003;37:917-26.
28. Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apheresis.* 1992;7:173-9.
29. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodríguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology.* 2002;58:143-6.
30. Balestri P, Grosso S, Acquaviva A, Bernini M. Plasmapheresis in a child affected with acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2000;22:123-6.
31. Miyazawa R, Hikima A, Takano Y, Arakawa H, Tomoma T, Morikawa A. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2001;23:424-6.
32. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory disease. *Ann Neurol.* 1999;46:876-86.