

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS
AUTOINMUNES EN PEDIATRÍA

JORGE LÓPEZ-BENÍTEZ¹, PAMELA A. CASTILLO ROCHA², KAM LUN E. HON³,
MUGDHA MOHANTY⁴, ALCY R. TORRES²

¹Reumatología Pediátrica, Centro Médico La Costa, Paraguay, ²Boston University School of Medicine, USA, ³Department of Pediatric, The Chinese University of Hong Kong, China, ⁴University of Massachusetts, USA.

Resumen El campo de la pediatría neuro-inmunológica ha progresado significativamente en la última década. Ahora es posible reconocer con prontitud enfermedades desmielinizantes primarias, síndromes para-neoplásicos, enfermedades inflamatorias, autoinmunes y granulomatosas, que afectan el sistema nervioso central. Excluir con gran rapidez posibles causas infecciosas, agentes tóxicos, problemas metabólicos que se presenten con manifestaciones neurológicas es imperativo, ya que al hacer un diagnóstico preciso y temprano del paciente se puede instituir un tratamiento lo más pronto posible e incrementar las probabilidades de éxito. El tratamiento puede ser dirigido a la etiología específica, si se conoce. Adicionalmente, es importante tratar las complicaciones relacionadas a la propia enfermedad o efectos secundarios de los tratamientos que se impongan. El tratamiento puede incluir tanto fármacos específicos si se ha establecido la etiología, así como medicamentos para tratar posibles complicaciones, por ejemplo, anticonvulsivos, antiinflamatorios, transfusiones, o reposición de albúmina dentro de otros. El objetivo principal de esta revisión es brindar una guía sobre las opciones terapéuticas en enfermedades neurológicas autoinmunes en fase aguda. Revisamos la evidencia y recomendaciones acerca del uso de esteroides en enfermedades autoinmunes desmielinizantes, encefalomyelitis aguda diseminada, neuritis óptica, neuromielitis óptica, esclerosis múltiple, entre otras, donde altas dosis de metilprednisolona, seguida por su disminución progresiva son esenciales, así como el uso de inmunoglobulina humana intravenosa y plasmaféresis, como tratamiento de segunda línea. La institución temprana de estos tratamientos puede salvar la vida del paciente y disminuir su discapacidad permanente.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes, niños, tratamiento, esteroides, inmunomoduladores, plasmaféresis

Abstract *Pediatric therapeutic options in autoimmune neurologic diseases.* The pediatric neuroimmunology field has made significant progress in the last decade. Now, it is possible to recognize primary demyelinating diseases, paraneoplastic syndromes, inflammatory (vasculitis), and granulomatous disorders that affect the central nervous system; at the same time, it is important to exclude neurologic manifestations caused by infections, toxic agents, and metabolic problems. An early diagnosis is imperative to institute treatment as soon as possible, improving outcomes. Treatment may include both, specific drugs if the etiology has been established, as well as drugs to treat potential complications, for example anticonvulsants, anti-inflammatory drugs, transfusions, or albumin replenishment within others. The main objective of this review is to provide guidance about the therapeutic options in pediatric autoimmune neurological diseases. We review the evidence and recommendations for the use of steroids in autoimmune demyelinating diseases, acute disseminated encephalomyelitis, optic neuritis, neuromyelitis optica, multiple sclerosis, among others. We will focus on current therapies, including high doses of intravenous methylprednisolone, followed by its progressive reduction, as well as intravenous immunoglobulin or plasmapheresis as second line therapies. Early institution of these treatments can save the patient's life and decrease their risk of permanent disability.

Key words: autoimmune disease, children, treatment, steroids, immunomodulators, plasmapheresis

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por un ataque inmunitario aberrante hacia un epítipo

normal del cuerpo a quien erróneamente se considera un antígeno (autoantígeno), dando como resultado un proceso inflamatorio y manifestaciones clínicas. Este mecanismo es la causa de múltiples afecciones, pueden ser generalizadas o dirigidas a un órgano en específico. En nuestra revisión nos centraremos en el análisis de las posibles terapias dirigidas para el control de enfermedades autoinmunes neurológicas en la población pediátrica.

Dirección postal: Jorge López Benítez, Reumatología Pediátrica, Centro Médico La Costa, Av. Artigas 1500 y María Concepción Leyes de Chávez, Asunción, Paraguay

e-mail: jmlopezbenitez@gmail.com

Enfermedades neurológicas autoinmunes desmielinizantes

Las enfermedades autoinmunes que afectan el sistema nervioso central (SNC) pueden producir un alto grado de inflamación en el cerebro o médula espinal¹. La enfermedad desmielinizante más común es la encefalomielitis aguda diseminada (EMAD). Usualmente es monofásica y puede presentarse con síntomas que incluyen fiebre, dolor de cabeza, vómitos, convulsiones, alteración de conciencia².

La incidencia varía de 0.4 a 0.8 por 100 000 niños y adolescentes y es raro en adultos³. El pediatra debe interrogar sobre infecciones recientes como influenza, rubéola, sarampión, virus del Epstein Barr o vacunas como la triple viral que cubre sarampión, paperas y rubéola (SPR) o la vacuna que cubre difteria, tétanos y pertusis (DPT), consideradas como posibles causas⁴.

La similitud molecular entre los epítomos de virus o bacterias y las proteínas en la mielina como: proteína básica de la mielina, proteína proteolípida y glicoproteína oligodendrítica de la mielina, por sus siglas en inglés MBP, PLP y MOG, respectivamente, genera una respuesta inmune que se considera que podría ser una de las causas de esta enfermedad. Anticuerpos anti-MOG en especial, pueden ser encontrados en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR), se recomienda realizar la detección en LCR, ya que en suero la sensibilidad es menor.

El diagnóstico usualmente se basa en la presentación clínica, la fluctuación o alteración del nivel de conciencia es una de las principales manifestaciones, acompañado de imágenes diagnósticas (resonancia magnética) donde se observa cambios múltiples y generalizados en la profundidad de la sustancia blanca y en LCR³.

El tratamiento médico es muchas veces un reto, puede incluir desde antibióticos empíricos o antivirales como por ejemplo aciclovir, hasta que se pueda excluir un origen viral, bacteriano, entre otros; así como anticonvulsivos si llegan a ser necesarios, lo que depende de la presentación clínica de paciente y el criterio médico de cada especialista. No existe un tratamiento estandarizado, sin embargo, el uso de corticoesteroides, especialmente altas dosis de metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 días y su reducción progresiva, ha sido el tratamiento de elección. La inmunoglobulina intravenosa humana (IGIH) usada con el objetivo de neutralizar los auto-anticuerpos e inhibir la respuesta inflamatoria, es el tratamiento de segunda línea en pacientes que no responden a los corticoesteroides. En caso de no evidenciar mejoría, se sugiere el uso de plasmaféresis que su objetivo final es extraer los anti-anticuerpos y de igual manera disminuir la respuesta inflamatoria.

La incidencia de la neuromielitis óptica (NMO) en la población pediátrica, basado en un estudio en Taiwán, es del 1.1 en 1 000 000 de habitantes, siendo mayor

su incidencia que en otros lugares del mundo⁵. Los pacientes más jóvenes, generalmente se presentan con neuritis óptica (NO) siendo más frecuente en mujeres y puede presentarse de manera simultánea con una infección. En los niños se encuentra compromiso óptico bilateral más frecuentemente que en adultos; la pérdida visual puede evolucionar en pocas horas a días, alcanzando su tope en 1 a 2 semanas. Los síntomas característicos son el dolor ocular en el 56% de pacientes, una alteración del escotoma central en el campo visual y la pérdida de la habilidad para reconocer los colores (acromatopsia). En la NMO puede presentarse con vómitos por compromiso del área postrema o dolor abdominal por compromiso de la médula espinal. Al examen físico se puede encontrar además, disminución de la agudeza visual, la presencia de un defecto pupilar aferente o alteraciones del fondo de ojo, incluso papilits y diverso compromiso motor y sensitivo por el compromiso medular. Estos pacientes requieren estudios de imagen de cerebro, médula y órbitas con y sin contraste, estudio de LCR, potenciales visuales y tomografía óptica. La NMO se presenta en un grupo etario mayor y se asocian a un pronóstico adverso.

El manejo en fase aguda contempla el uso de metilprednisolona intravenosa, seguida de la reducción lenta y progresiva de la dosis de esteroides, la cual puede llegar a tardar hasta 4 a 6 meses. El tratamiento es similar o igual al de EMAD incluyendo la posibilidad de usar IGIH o plasmaféresis. Si los síntomas progresan a pesar del uso de esteroides o la mejoría no es significativa, hay que considerar un segundo curso de esteroides o plasmaféresis, incluso exanguinotransfusión, hasta 7 intercambios, día por medio. Cabe resaltar que el uso de un inmunosupresor es esencial para evitar el rebote de los anticuerpos, luego de cada lavado. Después del control de la enfermedad en fase aguda, se recomienda rituximab, ya que se asocia con menor número de recaídas y compromiso neurológico. Alternativamente se puede usar azatioprina o ciclofosfamida en casos de lupus o enfermedad de Sjögren concomitantes. Referirse a Tabla 1 para tratamiento estándar y Tabla 2 para el tratamiento específico de cada enfermedad.

La mielitis transversa (MT) tiene dos picos en la edad pediátrica, antes de los 3 años y en los adolescentes⁶. La etiología es para-infecciosa en un 47% (virus, bacterias, parásitos), post-vacuna 28%, e idiopática en 10 al 45%. El diagnóstico es clínico, y se confirma con la RM de la médula espinal, LCR y marcadores séricos como métodos de apoyo al diagnóstico. El tratamiento es similar a EMAD y NNO⁶. Ciclofosfamida intravenosa (800 a 1200mg/m²) en una sola dosis puede ser usada en MT que no responde al tratamiento de primera línea y preferentemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se recomienda el uso de inmunomoduladores como rituximab o micofenolato mofetil (MMF) en MT recurrente.

TABLA 1.– Tratamiento estándar en las enfermedades autoinmunes desmielinizantes

Corticoesteroides	Metilprednisolona intravenosa, 30 mg/kg por día, hasta máximo 1 gramo por día, por 3 a 5 días, seguido por una disminución de la dosis progresiva por vía oral hasta culminar el tratamiento ¹² Se debe monitorizar glucosa y función cardíaca Para disminuir las complicaciones del tratamiento prolongado por esteroides, el paciente debe recibir un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) y suplementos de calcio y vitamina D
Inmunoglobulina intravenosa	(IGIH) 2 gramos por kilo, dividida en 2 días la primera dosis o 400 mg por kilo por día, de 3 a 5 días ⁷
Plasmaféresis	Cinco sesiones en total, día por medio. Cada plasmaféresis consiste en 1.1 a 1.5 volúmenes de plasma
Otros	Rituximab 375 mg/m ² semanal durante 4 semanas y ciclofosfamida 750 mg/m ² mensual ¹⁵ Anakinra: se reportan dosis que oscilan entre 1 y 10 mg/kg/día (máximo típicamente 100-200 mg/día) ¹⁶

Ajustar dosis y opciones terapéuticas según cada caso clínico

La esclerosis múltiple pediátrica afecta cerca de 10 000 personas en los EE.UU. y hasta un 10% de pacientes tienen menos de 18 años, hay una preferencia por mujeres después de los 10 años de edad y un 5% de pacientes tiene un familiar afectado con esclerosis múltiple⁷. El diagnóstico se basa en la presentación clínica, usando los criterios de McDonald Modificados para niños (fuertemente guiados por hallazgos de imágenes) y estudios complementarios de suero, LCR y neurofisiológicos. El tratamiento en la fase aguda es similar al de EMAD, NNO o MT (altas dosis de metilprednisolona intravenosa) pero usualmente no se requiere la disminución progresiva de prednisona oral, en caso de recaída se recomienda IGIH; la plasmaféresis debe considerarse en casos fulminantes o refractarios. Los esteroides aceleran la recuperación, pero no mejoran el pronóstico. En caso de múltiple recurrencia, se requieren terapias modificadoras de la enfermedad (rituximab, fingolimod, acetato de glatiramer, entre otros), cuyo análisis detallado se escapan al enfoque de esta revisión.

Enfermedades neurológicas inflamatorias no desmielinizantes

La encefalopatía necrotizante aguda se caracteriza por lesiones multifocales simétricas en el tálamo, putamen, tronco cerebral, sustancia blanca en cerebro y cerebelo, asociadas con frecuencia a hemorragia, produciendo síntomas neurológicos graves⁹. Se debe tratar con metilprednisolona con el mismo esquema referido anteriormente. La inmunoglobulina no es efectiva en este caso.

En la vasculitis, el tratamiento se basa en el protocolo de Toronto, metilprednisolona 30 mg por kilo hasta 1g IV, seguido de 2 mg por kilo hasta 60 mg por día vía oral con disminución progresiva semanal 50 mg, 40 mg, 30 mg, 25 mg, 20 mg, luego 2.5 mg de reducción en cada dosis hasta llegar a 0 y discontinuar el tratamiento. También se puede usar ciclofosfamida 500 a 750 mg por metro

cuadrado de superficie corporal intravenoso, cada 4 semanas en total 7 dosis o 10 mg por kilo cada 2 semanas por seis meses, seguido de 18 meses de MMF. Los pacientes requieren profilaxis para *Pneumocystis carinii*, mientras reciben el tratamiento y hasta 6 meses después. Drogas de segunda línea son los inhibidores del factor de necrosis tumoral como infliximab, dalimumab, y etanercept. Tratar comorbilidades o complicaciones según sea necesario.

Encefalitis autoinmune secundaria a autoanticuerpos

Los autoanticuerpos pueden estar dirigidos a epítopes extracelulares en los canales iónicos, contra receptores como el receptor de N-metil-D-aspartato (receptor NMDA) o proteínas sinápticas intracelulares como GAD65, también se pueden mencionar anticuerpos contra los receptores de AMPA, GABA B, LGI1, CASPR2, entre otros. El tratamiento con corticoesteroides, IGIH, plasmaféresis y rituximab puede ayudar a alcanzar un mejor pronóstico y menor riesgo de recaídas. Los signos y síntomas de encefalitis autoinmune incluyen catatonía, psicosis, alteraciones del movimiento, desregulación autonómica¹.

Anticuerpos contra el receptor NMDA y encefalitis de Rasmussen son ejemplos de encefalitis autoinmune⁹. La encefalitis por anticuerpos contra el receptor NMDA es la más común y puede acompañarse de un teratoma en ovario en las mujeres que padecen dicha enfermedad¹⁰.

Estos pacientes deben ser internados y si se encuentra un tumor en el ovario o en el testículo debe ser removido. En la encefalitis autoinmune se utiliza el tratamiento estándar ya mencionado, consistente en metilprednisolona, inmunoglobulina o plasmaféresis, el uso de cada uno de ellos y la secuencia, está a discreción del criterio del especialista, tomando en cuenta factores como la gravedad de la presentación inicial del paciente, los costos que implica la

TABLA 2.– Tratamiento agudo en enfermedades neurológicas autoinmunes

	Corticoesteroides	IGHI	Plasmaféresis	Otros	Comentarios
EMAD	Metilprednisolona IV (10-30 mg/kg/día) 1000 mg máximo por día, de 3 a 5 días. Dexametasona (1 mg/kg/día) 3 a 5 días, seguido por reducción progresiva de glucocorticoide oral por 4 a 5 semanas.	1 a 2 g/kg, única dosis, dividida en 2 días o 400mg/kg por 3 a 5 días.	6 sesiones en total, día por medio. Cada plasmaféresis consiste en 1 a 1.5 volúmenes de plasma. Reemplazar albúmina		Se sugiere iniciar con altas dosis de glucocorticoides Usar antibiótico y/o antiviral hasta descartar causa infecciosa
Neuromielitis óptica	Metilprednisolona IV (30 mg/kg/día, por 5 días) seguido por prednisona oral (1 mg/kg/día) por 11 días, reducción de la dosis en 4 días y finalizar	*	En el trastorno del espectro de neuromielitis óptica, el tratamiento temprano con plasmaféresis (dentro de los 7 a 14 días del inicio de síntomas) podría ser beneficioso ¹⁴	Drogas modificadoras de enfermedad. Fármaco experimental: dalfampridine ¹³	
Mielitis transversa	Metilprednisolona IV (30 mg/kg hasta 1000 mg día) de 3 a 5 días	*	5 sesiones en total, día por medio. Cada plasmaféresis consiste en 1.1 a 1.5 volúmenes de plasma	Ciclofosfamida (800 a 1200 mg/m ² única dosis) en MT agresiva	Plasmaféresis: usar en caso de que no exista mejoría con metilprednisolona o si la mielitis transversa se acompaña de afectación motora
Esclerosis múltiple	Metilprednisolona 20 a 30 mg/kg una vez al día por 5 días. Si existe síntomas residuales prednisona oral 1 mg/kg/día disminuir 5 mg cada dos días	Si existe recaída: IGIH 400 mg/kg/ día por 5 días.	5 a 6 sesiones en total, día por medio.	Inyecciones de hormona adrenocortico-trópicas	TME: en EM recurrente, por ejemplo, rituximab, fingolimod, o dimetil fumarato
Encefalitis autoinmune	Metilprednisolona IV (30 mg/kg hasta 1000 mg día) de 3 a 5 días	IGHI: 400 mg/kg por día, por 5 días	5 a 6 sesiones en total, día por medio. Cada plasmaféresis consiste en 1.1 a 1.5 volúmenes de plasma	Rituximab Ciclofosfamida	Si es paraneoplásico, extraer o tratar el tumor
Vasculitis	Protocolo de Toronto Metilprednisolona IV 30 mg/kg, seguido de 2 mg/kg, con disminución progresiva semanal 50 mg, 40 mg, 30 mg, 25 mg, 20 mg, luego 2,5 miligramos de reducción en cada dosis hasta llegar a 0 y discontinuar el tratamiento	*	*	Ciclofosfamida (cada 4 semanas por 4 a 6 meses de inducción) 500-750 mg/m ² /mes Anticonvulsivos Metilprednisona Rituximab Anakinra Tocilizumab	Individualizar según cada caso
FIRES	Prednisolona IV (u otro corticoesteroide similar) 1g/día por 3 días, seguido por 1 mg/kg/día dividido en 4 dosis ¹⁷	IGHI: 0.4 g/kg/día por 5 días.			

EMAD: encefalomiелitis aguda diseminada; IGH: inmunoglobulina humana; MT: mielitis transversa; TME: terapia modificadora de enfermedad; EM: esclerosis múltiple; FIRES: fever infection related-epilepsy syndrome

*no existe eficacia comprobada en población pediátrica

terapia con inmunoglobulina, o la disponibilidad de equipos de plasmaféresis entre otros. La fase crónica se continúa con fármacos como rituximab, ciclofosfamida o ambos.

Encefalitis paraneoplásica

Es una enfermedad neurológica asociada a un tumor primario, se da por el desarrollo de inmunidad cruzada ante los antígenos del tumor, en la edad pediátrica se ve relacionada con tumores en ovario o neuroblastoma. El pronto tratamiento del tumor y el uso de corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis en fase aguda, o el uso de fármacos considerados de segunda línea como ciclofosfamida, rituximab, ofrecen la posibilidad de estabilizar e incluso detener o mejorar el compromiso neurológico.

El síndrome de epilepsia relacionada con infección febril

Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES por sus siglas en inglés) es una entidad en donde se desencadenan crisis tónico clónicas bilaterales, frecuentes, secundarias a una infección en las últimas 24 horas a dos semanas de la aparición del estado epiléptico refractario, con o sin fiebre y sin predilección por grupo etario¹¹. FIRES comienza con una enfermedad febril inespecífica leve en un individuo sano seguido por convulsiones que rápidamente se vuelven frecuentes, convirtiéndose en estado epiléptico. Las convulsiones pueden ser motoras simples, generalizadas, parciales o secundarias. La etiología exacta no se conoce, es posible que el síndrome sea causado por un mecanismo inflamatorio o autoinmune. Las modalidades de tratamiento incluyen varios fármacos antiepilépticos, corticosteroides intravenosos, IGIH y fármacos biológicos como la anakinra (inhibidor del receptor de la interleukina-1-IL1).

Conclusión

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes que afectan al SNC debería ser enfocado según su etiología, pero la inflamación o el ataque inmunológico en fase aguda se trata en forma similar con metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulina o plasmaféresis, teniendo en cuenta la gravedad de la presentación inicial, los costos y efectos secundarios; las drogas inmunomoduladoras son muchas veces utilizadas para la fase de mantenimiento o en caso de recurrencia. Por lo cual, la identificación temprana de la enfermedad, en conjunto con la institución inmediata de estos tratamientos puede salvar la vida del paciente y disminuir su discapacidad permanente.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Hon KL, Leung AK, Au CC, et al. Autoimmune encephalitis in children: from suspicion to diagnosis. *Cureus* 2021; 13: e133007.
- Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 206-15.
- Leake JA, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 756-64.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2005; 12: 331-43.
- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012; 135: 1834-49.
- Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007; 68: 1474-80.
- Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-22.
- Aksoy E, Öztoprak Ü, Çelik H, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a single-center experience. *Turk J Med Sci* 2021; 51: 706-15.
- Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 2012; 27: 1460-9.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018; 378: 840-51.
- Hon KL, Leung AK, Torres AR. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): an overview of treatment and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2018; 12: 128-35.
- Hon KL, Tsang YC, Chan LC, et al. Outcome of encephalitis in pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 1098-103.
- Horton L, Conger A, Conger D, et al. Effect of 4-aminopyridine on vision in multiple sclerosis patients with optic neuropathy. *Neurology* 2013; 80: 1862-6.
- Han M, Chen Y, Nong L, Liu Z, Hao L, Wang Z. Safety and efficacy of plasma exchange for the treatment of optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e21067.
- Remy KE, Custer JW, Cappell J, et al. Pediatric anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a review with pooled analysis and critical care emphasis. *Front Pediatr* 2017; 5: 250.
- Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kahoud RJ, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra. *Ann Neurol* 2016; 80: 939-45.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134: 2802-18.