

## Resumen de Ponencias Mesa redonda de residentes de Pediatría

# Enfermedades desmielinizantes en edad pediátrica: complejidad diagnóstica

Resúmenes de las ponencias y comunicaciones de la CVII Reunión científica de la SPAOYEX celebrada en Cáceres 8 y 9 de marzo de 2019.

.....  
 María Teresa González Campillo, Eduardo López Laso.  
 Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Recibido: 28/02/2019 Aceptado: 04/03/2019

González Campillo MT, López Laso E. *Enfermedades desmielinizantes en edad pediátrica: complejidad diagnóstica.*  
*Vox Paediatr* 2019; 26:70-77

**Resumen:** Descripción de un caso detallado y análisis descriptivo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de enfermedad desmielinizante en un hospital de tercer nivel desde 1999 hasta febrero de 2019. Exponemos el caso de un varón de 13 años que consulta por hemihipoestesia facial derecha y acorchamiento de hemilengua derecha de 5 días de evolución, evidenciando disartria y ataxia truncal en la exploración física. En resonancia magnética se objetivaron lesiones sugestivas de esclerosis múltiple. Recibió corticoterapia sistémica con buena respuesta. Próximamente iniciará tratamiento modificador de la enfermedad con natalizumab. Se exponen los grandes grupos de enfermedades desmielinizantes: encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), esclerosis múltiple (EM), episodio clínicamente aislado y neuromielitis óptica o enfermedad de Devic. Se revisaron un total de 8 pacientes, además del antes comentado, 4 afectos de ADEM y 4 que finalmente fueron diagnosticados de EM. La presentación clínica fue muy variada y las características radiológicas fueron las típicas contempladas en la bibliografía. Concluimos que las enfermedades desmielinizantes son infrecuentes, pero no excepcionales, en pediatría. Es necesaria una exhaustiva anamnesis y exploración física, asociadas a sus correspondientes pruebas complementarias (no hay ningún marcador determinante per sé), para poder diagnosticarlas y clasificarlas correctamente. Los criterios diagnósticos están en constante cambio, sobre todo a raíz de nuevos estudios que buscan biomarcadores específicos, por lo que es necesario mantenerse actualizado sobre este tema.

**Palabras clave:** Enfermedad desmielinizante, esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome clínicamente aislado.

**Abstract** Description of a detailed case and retrospective descriptive analysis of patients diagnosed with demyelinating disease in a 3rd level hospital be-

tween 1999 and February 2019. A case is exposed wherein a 13 years old male suffering from right facial and tongue hemihypoesthesia within 5 days evolution consulted, evidencing dysarthria and truncal ataxia in physical examination. Magnetic resonance imaging revealed suggestive lesions of multiple sclerosis. He received systemic corticotherapy with good response and will soon begin disease-modifying treatment with natalizumab. Major demyelinating diseases are cited: acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), multiple sclerosis (MS), clinically isolated episode and optic neuromyelitis or Devic's disease. 8 further patients were revised: 4 of them were diagnosed with ADM and the 4 left with MS. The clinical presentation was diverse and the radiological findings were those contemplated in the art. It was finally concluded that although demyelinating diseases in pediatrics are infrequent, but not exceptional, it is mandatory a thorough anamnesis and physical examination, as well as their corresponding complementary tests, since there is no determining marker, per se, that may allow proper diagnosis and classification. Due to constant changes in diagnostic criteria, especially as a result of new studies that look for specific biomarkers, it is necessary to stay updated on this issue.

**Key words:** Demyelinating disease, multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndrome.

## Introducción

Las enfermedades desmielinizantes en edad pediátrica son infrecuentes; sin embargo, no son excepcionales. Es necesario conocerlas para poder sospecharlas y, a su vez, mantenerse actualizado en los criterios diagnósticos. Estos cambian con el paso del tiempo por lo que pacientes que en un determinado momento fueron clasificados en un grupo diagnóstico, pueden pasar a otro con la modificación de los criterios.

Cuando se nos presenta un paciente (en la mayoría de las ocasiones previamente sano) con un primer evento clínico neurológico las posibilidades diagnósticas son numerosas: encefalitis (infecciosa o autoinmune), intoxicación por fármacos o drogas de abuso, lesión ocupante de espacio intracraneal, enfermedad desmielinizante...

Si finalmente sospechamos un evento desmielinizante, no siempre es fácil encuadrar al

paciente dentro de los grandes grupos de enfermedades con esta fisiopatología: esclerosis múltiple, encefalomyelitis aguda diseminada, síndrome clínicamente aislado y neuromielitis óptica. Cada una de ellas tiene un pronóstico y tratamiento bastante dispar, pero comparten características clínicas y radiológicas que hacen que puedan solaparse, dando lugar a confusión.

## Material y métodos

Descripción de un caso clínico detallado, con posterior análisis descriptivo retrospectivo de algunos de los pacientes diagnosticados de enfermedad desmielinizante, seguidos en la unidad de Neurología Pediátrica de un hospital de tercer nivel desde el año 1999 hasta febrero 2019, mediante revisión de historias clínicas.

Se describen características demográficas (edad, sexo), clínica de primer episodio, pruebas complementarias realizadas (analíticas de sangre, líquido cefalorraquídeo, pruebas de

neuroimagen, ...) y evolución clínica y radiológica posterior.

## Resultados

Se expone el caso clínico de un paciente varón de 13 años, con antecedentes personales de obesidad y resistencia a la insulina en tratamiento con metformina. Consulta en el Servicio de Urgencias por clínica de hemihipoestesia facial derecha y acorchamiento de hemilengua derecha de cinco días de evolución. Asocia disartria leve desde las 48 horas previas. En la exploración física se evidencia, además, discreta ataxia truncal. No se objetivó clínica sugestiva de encefalopatía, estando afebril en todo momento.

Se realizó tomografía computerizada cerebral (normal) y punción lumbar (17 leucocitos, siendo 94% linfocitos, con glucosa y proteínas normales). Se decidió ingreso en planta para estudio.

En planta de hospitalización se realizó resonancia magnética cerebral (Fig. 1), donde se observaron múltiples lesiones hiperintensas en secuencias FLAIR y T2, situadas en cuerpo del cuerpo calloso, periventriculares (la mayor en asta occipital izquierda), en pedúnculo cerebeloso derecho, en pedúnculo cerebeloso superior izquierdo, brazo posterior de la cápsula interna derecha y cuerpo del núcleo del caudado derecho. Alguna de estas lesiones se realizaba tras la administración de gadolinio, especialmente la situada alrededor del asta occipital izquierda, pedúnculo cerebeloso derecho y núcleo de la

base derecho. En la serie con contraste se observa un realce puntiforme de cortical occipital derecha. Estos datos sugerían, por tanto, enfermedad desmielinizante.

En la resonancia magnética de médula espinal no se observaron lesiones. Los potenciales evocados visuales y somatosensoriales fueron normales, sin hallazgos reseñables en las serologías solicitadas ni en la analítica sanguínea.

Los resultados de la neuroimagen eran sugestivos de enfermedad desmielinizante con diseminación en tiempo (algunas lesiones captaban contraste y otras no) y en el espacio (distribuidas en más de dos áreas distintas del sistema nervioso central), cumpliendo criterios de McDonald 2017 para esclerosis múltiple.

Gracias a un estudio multicéntrico de enfermedades desmielinizantes llevado a cabo por el Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) en el Hospital Clínic (Barcelona) y el Centre d'Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat) del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), se pudo solicitar la detección de distintos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, siendo negativos los anticuerpos antisu- perficie neuronal (receptores NMDAR, GABA-A, GABA-B, AMPA, y proteínas DPPX, LGI1, Caspr 2) y los anticuerpos IgG-MOG, IgG-AQP4, e IgG-GlyR. No hubo muestra suficiente de líquido cefalorraquídeo para la detección de bandas oligoclonales.

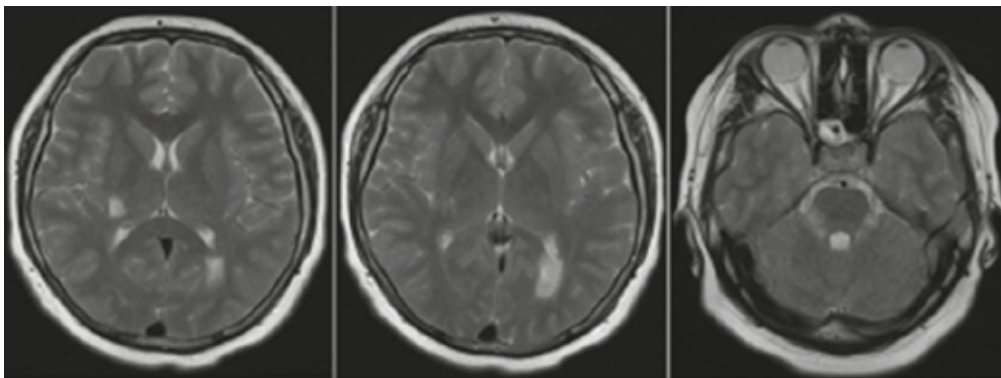


Figura 1: cortes axiales de resonancia magnética cerebral en secuencia T2 de paciente varón de 13 años con clínica de hemihipoestesia facial derecha y acorchamiento de hemilengua derecha, ataxia truncal y disartria.

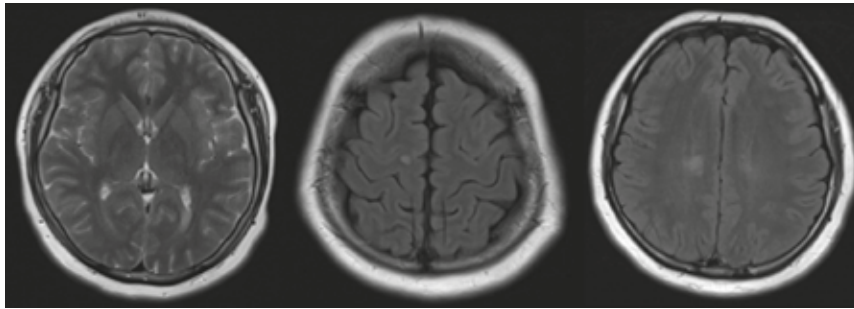


Figura 2: resonancia magnética cerebral de control del paciente anterior, 6 meses después del primer evento desmielinizante, en secuencia T2 (primera imagen) y FLAIR (segunda y tercera imagen), encontrándose clínicamente asintomático.

Recibió tratamiento con metilprednisolona intravenosa 1 gr/día durante 5 días, y posteriormente con prednisona 1 mg/kg/día vía oral durante 2 semanas, remitiendo los síntomas progresivamente hasta quedar completamente asintomático aproximadamente 20 días después del ingreso.

En resonancia magnética cerebral de control realizada 6 meses después del primer episodio, y a pesar de encontrarse asintomático, se objetivaron nuevas lesiones de localización subcortical parasagital derecha en centro semioval derecho y otra adyacente al ventrículo lateral izquierdo (Fig. 2).

Se propuso, por tanto, iniciar tratamiento modificador de la enfermedad con natalizumab, previa detección de virus JC (causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva, que es el efecto secundario más característico de este fármaco).

En la Tabla 1 se recogen otros pacientes con eventos desmielinizantes estudiados en nuestro centro en los últimos 20 años.

## Discusión

Las enfermedades desmielinizantes se caracterizan por tener una base inflamatoria autoinmune con destrucción de la vaina de mielina que recubre los axones neuronales. Se pueden dividir en cuatro grandes grupos: encefalomiелitis aguda diseminada, esclerosis múltiple, síndrome clínicamente aislado y neuromielitis óptica.

La encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM, de *acute disseminated encephalomyelitis*) es

una enfermedad monofásica (no suele recurrir) que afecta principalmente a niños y adultos menores de 40 años. Puede estar precedida por enfermedad sistémica (generalmente cuadros infecciosos víricos autolimitados) o vacunación. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de encefalopatía (alteración en la conciencia o cambio en el comportamiento no explicado por fiebre, enfermedad sistémica o síntomas postictales) asociada a otros signos de focalidad neurológica como parálisis de pares craneales, ataxia, neuritis óptica... En resonancia magnética de sistema nervioso central se observan imágenes hiperintensas en T2, mayores de 2 cm, en sustancia blanca supratentorial, ganglios basales, tronco encefálico, cerebelo y médula espinal, es decir, lesiones inflamatorias que involucran sustancia blanca y sustancia gris con un patrón bastante característico.

La esclerosis múltiple (EM) en edad pediátrica afecta a un rango de edad generalmente superior (edad media: 13 años). La etiología es desconocida, aunque hay evidencia de factores de riesgo de padecerla: déficit de vitamina D, HLA.DRB1+15:01, tabaquismo, obesidad e infecciones víricas (virus Epstein Barr). La clínica es muy variada y no suelen cursar con encefalopatía. Los nuevos criterios de McDonald 2017 (mediante resonancia magnética y otras pruebas complementarias como las bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo) permiten diagnosticar EM en un primer episodio si cumple criterios de diseminación en el tiempo y/o el espacio.

**Tabla 1: algunos de los pacientes diagnosticados de enfermedad desmielinizante en Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) entre 1999 y enero 2019.**

EPISODIOS DESMIELINIZANTES EN HURS								
	EDAD PRIMER EPISODIO	SEXO	CLÍNICA EN LA PRESENTACIÓN	ENCEFALOPATÍA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DGCO. INICIAL	EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO FINAL
Paciente 1	10 años (junio 2013)	Varón	Neuritis óptica retrobulbar bilateral	No	· <b>RMC:</b> normal	Neuritis óptica retrobulbar	Nuevos episodios desmielinizantes clínicos y radiológicos	EM recurrente remitente
Paciente 2	3 años (dic. 2008)	Varón	Somnolencia, alteración del comportamiento y ataxia	Sí	· <b>RMC:</b> múltiples lesiones en SB Y GGBB hiperintensas en T2	ADEM	No se observaron nuevos episodios	ADEM
Paciente 3	8 años (junio 2003)	Mujer	Parálisis facial derecha central, disartria y pérdida de fuerza en MSD.	No	· <b>RMC:</b> múltiples lesiones en SB hiperintensas en T2. · <b>LCR:</b> bandas oligoclonales +.	ADEM	Nuevos episodios desmielinizantes clínicos y radiológicos	EM recurrente remitente
Paciente 4	11 años (mayo 2008)	Mujer	Parálisis facial derecha, hipoestesia y pérdida de fuerza MSI.	No	· <b>RMC:</b> múltiples lesiones supratentoriales en SB, corticales y en GGBB hiperintensas en T2. · <b>LCR:</b> bandas oligoclonales -.	ADEM	Nuevos episodios desmielinizantes clínicos y radiológicos	EM recurrente remitente
Paciente 5	8 años (nov. 2002)	Mujer	Cefalea, somnolencia y desorientación	Sí	· <b>RMC:</b> múltiples lesiones hiperintensas en T2 cortico-subcorticales en ambos hemisferios cerebrales, tálamos y GGBB. · <b>PEV:</b> sugestiva de lesión desmielinizante en nervio óptico izqdo.	ADEM	No se observaron nuevos episodios	ADEM
Paciente 6	11 años (marzo 2004)	Mujer	Crisis epilépticas generalizadas (2), afasia global y apraxia MSD	No	· <b>RMC:</b> normal. · <b>EEG:</b> lentificación de rango delta en hemisferio izqdo., de predominio en región parietotemporal.	ADEM postvacunal (triple vírica)	No se observaron nuevos episodios	ADEM
Paciente 7	13 años (marzo 2004)	Mujer	Ataxia MMII, cefalea, sensación de giro de objetos	No	· <b>RMC:</b> múltiples lesiones pequeñas hiperintensas en T2 en SB periventricular, centro semioval, temporales, cerebelosas y GGBB · <b>LCR:</b> bandas oligoclonales +. · <b>PEV:</b> derecho: latencia aumentada.	CIS (probable encefalitis post/para-infecciosa)	Nuevos episodios desmielinizantes clínicos y radiológicos	EM remitente recurrente
Paciente 8	2 años (1999)	Varón	Crisis epilépticas parciales complejas y 2ª generalizadas durante un año	No	· <b>RMC:</b> en T2 numerosas lesiones hiperintensas en ambos hemisferios.	ADEM	No se observaron nuevos episodios	ADEM

MSD: miembro superior derecho. MMII: miembros inferiores. RMC: resonancia magnética cerebral. SB: sustancia blanca. GGBB: ganglios de la base. LCR: líquido cefalorraquídeo. PEV: potenciales evocados visuales. EM: esclerosis múltiple. ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada. CIS: síndrome clínicamente aislado.

**Tabla 2: criterios diagnósticos de esclerosis múltiple en edad pediátrica (solo es necesario que se cumpla uno de ellos).**

<b>Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple en edad pediátrica</b>
≥ 2 eventos clínicos de SNC no encefalopáticos, con presunta causa inflamatoria, separados > 30 días y que afectan a más de un área del SNC.
Un episodio no encefalopático típico de EM + hallazgos en RM siguiendo los criterios de McDonald de 2017 de diseminación en el espacio y que en una RM posterior se observa al menos una nueva lesión (diseminación en el tiempo).
ADEM seguido de un evento clínico no encefalopático, ≥ 3 meses tras los primeros síntomas, + nuevas lesiones en RM que cumplen los criterios de McDonald 2017.
Un primer evento agudo que no cumple criterios de ADEM y que en la RM se observan los criterios de McDonald 2017 para diseminación en espacio y en tiempo (solo en ≥12 años).

SNC: sistema nervioso central. EM: esclerosis múltiple. RM: resonancia magnética. ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada.

En caso de un primer evento desmielinizante, mono o multifocal, que no pueda encuadrarse dentro de los anteriores diagnósticos, se clasificará como síndrome clínicamente aislado. Este, por definición, tendrá una duración de al menos 24 horas y no debe presentar encefalopatía.

Finalmente, la neuromielitis óptica o enfermedad de Devic se manifiesta como una neuritis óptica aguda asociada a mielitis aguda. Es característica la positividad a IgG anti-aquaporina-4, aunque no es necesaria para el diagnóstico.

Hacohen et al (2017) crearon un algoritmo diagnóstico muy útil ante un primer episodio desmielinizante (Figura 3).

El tratamiento del primer episodio consiste en corticoterapia sistémica. En EM es necesario iniciar tratamiento modificador de la enfermedad, que reduce el número de eventos desmielinizantes y, por tanto, mejora el pronóstico en cuanto retrasar la edad en la que se alcanza un grado moderado-grave de discapacidad. Los fármacos seleccionados tradicionalmente son IFN beta y acetato de glatiramer, aunque en los últimos años se está empezando a utilizar natalizumab como tratamiento de primera línea en algunos pacientes. El paciente 1, que está actualmente en seguimiento por Neurología Pediátrica, se encuentra en un ensayo clínico con dimetil fumarato. Aún no tenemos resultados sobre la eficacia de este en el paciente.

Entre los casos de esclerosis múltiple en general, la prevalencia en edad pediátrica (<18 años) es baja, con tasas entre 3-4% (de 2.7 a 10.5% según el estudio). Aunque la edad media de diagnóstico es de 13 años, destaca que uno de los pacientes de nuestra base de datos tuvo el primer episodio a los 8 años (paciente 3).

La clínica de presentación inicial fue muy variada en cada paciente: sensitiva, motora, afectación de pares craneales... Los pacientes 6 y 8, diagnosticados de ADEM, debutaron como crisis epilépticas.

La encefalopatía forma parte de los criterios diagnósticos de ADEM, sin embargo, en dos de nuestros pacientes con este diagnóstico no se describe, en principio, clínica sugestiva. Es complicado poder determinar de forma exacta si un paciente, sobre todo en edad pediátrica, tiene alteración del nivel de conciencia o del comportamiento en este contexto. Por ello es necesaria una anamnesis y exploración física detallada para poder determinar, con mayor seguridad, si nos encontramos ante un paciente con síntomas de encefalopatía aguda. Lo que sí se cumple en nuestra serie de casos, es que ninguno de los pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple tuvo encefalopatía.

Los hallazgos en resonancia magnética del sistema nervioso central fueron los típicos recogidos en la literatura. Sin embargo, puede llegar

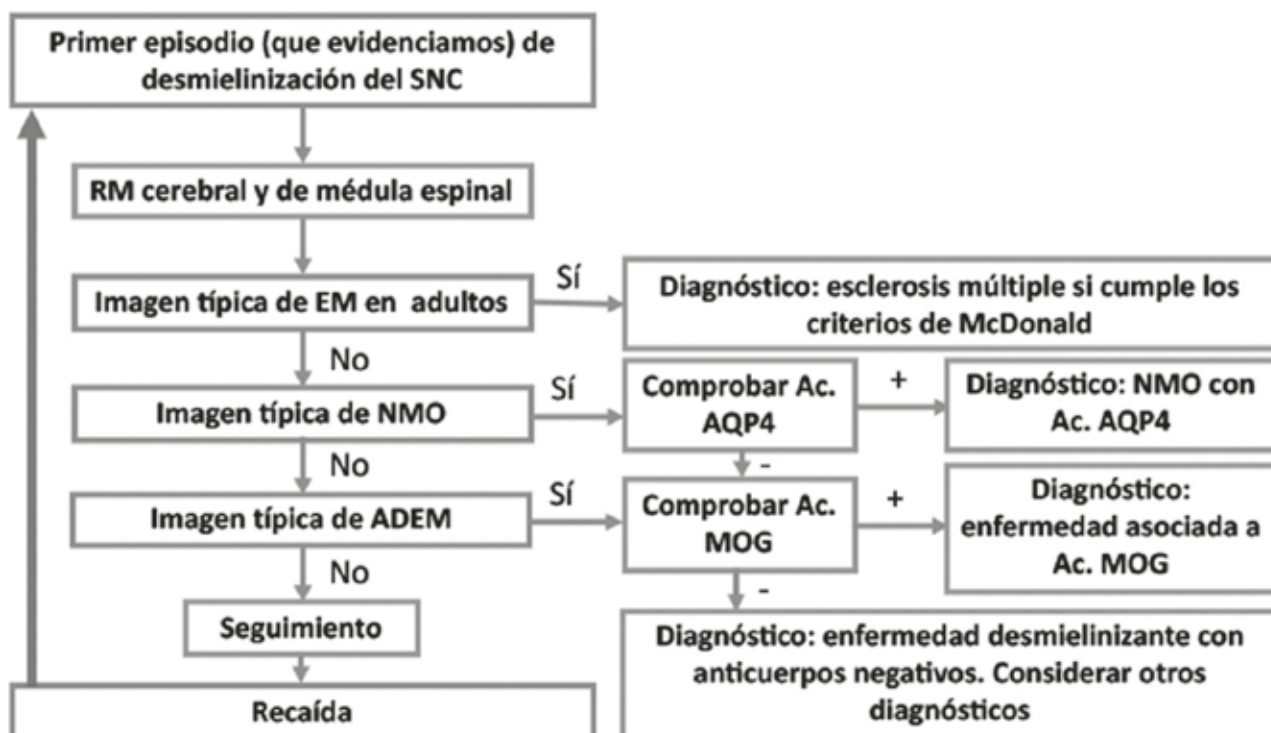


Figura 3: Algoritmo diagnóstico tras un primer episodio desmielinizante. EM: esclerosis múltiple. NMO: neuromielitis óptica. AQP4: aquaporina 4. MOG: glicoproteína oligodendrocítica de la mielina.

a ser complicado distinguir entre EM y ADEM en un primer episodio. De ahí la importancia del seguimiento clínico estrecho de estos pacientes (neurólogo y oftalmólogo) y con estudios de resonancia magnética craneal y de otros exámenes complementarios (neurofisiológicos como potenciales evocados visuales y somatosensoriales, tomografía de coherencia óptica (OCT), campimetría, etc).

No siempre se observa correlación clínica-radio-lógica. En nuestro paciente índice se observaron nuevas lesiones en la resonancia magnética; sin embargo, se mantuvo asintomático desde 20 días después del primer ingreso. De ahí la importancia del seguimiento, no solo clínico, si no también apoyado en exámenes complementarios.

La presencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo no es condición obligada para diagnosticar EM. En uno de los pacientes revisados, que fue finalmente diagnosticado de esta entidad, no se detectaron.

### Conclusiones

Estas entidades, infrecuentes, pero no excepcionales en la edad pediátrica, deben conocerse para poder manejar a los pacientes de forma adecuada. Por lo general no existe un marcador biológico que de entrada pueda clasificar a los pacientes. Por ello es importante realizar un seguimiento adecuado de los casos y mantenerse atento a los cambios en los criterios diagnósticos de los diferentes síndromes para la correcta clasificación de los pacientes y poder ofrecer los tratamientos adecuados.

### Bibliografía:

- 1.- Halperin JJ. Diagnosis and management of acute encephalitis. En: E.F.M. Wijdicks and A.H. Kramer, Editores. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 140 (3rd series) Critical Care Neurology, Part I. 2017 Elsevier.
- 2.- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Dalmau J et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016; 15: 391–404.

- 3.- Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2:e62.
- 4.- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC et al, for the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013; 19(10) 1261–1267.
- 5.- López-Lafuente A, Verdú-Pérez A. Enfermedades desmielinizantes y parainfecciosas. En: García A, García O, Arriola G, Martínez B, De Castro P. *Manual de Neurología Infantil*. 2ª Edición. Madrid: Editotial Médica Panamericana; 2014. p. 599-616.
- 6.- Ruet A. Update on pediatric-onset multiple sclerosis. *Revue neurologique* 2018; 174(6): 398-407.
- 7.- Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018; 18:76.
- 8.- Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018; 18: 27.
- 9.- Olek MJ. Clinical presentation, course, and prognosis of multiple sclerosis in adults. [Internet]. Francisco González-Scarano: UpToDate; 2018. Revisión de literatura vigente hasta: sep 2018.
- 10.- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
- 11.- CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292–302.
- 12.- Van Mater H. Pediatric inflammatory brain diseases: a diagnostic approach. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:553-561.
- 13.- Uribe-San Martín R, Ciampi E, Galilea A, Sandoval P, Miranda H, Mellado P, Cruz JP, Huete I, Cárcam C. Espectro de neuromielitis óptica: descripción de una cohorte según los criterios diagnósticos de 2015. *Rev Neurol* 2017; 65:193-202
- 14.- Hachohen Y, Mankad K, Chong WK, Barkhof F, Vincent A, Lim M, Wassmer E, Ciccarelli O, Hemingway C. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology*. 2017; 89:1–10.
- 15.- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1338:94-114.
- 16.- Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev*. 2017; 97(2):839-887.
- 17.- Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 14; 3(3):e225.
- 18.- Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: Treatment and prognosis. [Internet]. Marc C Patterson: UpToDate; 2018. Revisión de literatura vigente hasta: sep 2018.
- 19.- Lotze TE. Treatment and prognosis of pediatric multiple sclerosis. [Internet]. Marc C Patterson, Francisco González-Scarano: UpToDate; 2018. Revisión de literatura vigente hasta: sept 2018.
- 20.- Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD012200.