



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL CLÍNICO Y RADIOLOGÍCO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DESMIELINIZANTE
ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA Y ANTIMOG EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO 2017 AL AÑO 2022”.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
Dra. Gretel Lourdes Escalante Lanza**

**TUTORA
Dra. Leticia Munive Báez**

**ASESOR METODOLÓGICO:
Dra. María Luisa Díaz**

Ciudad de México 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título de Tesis:

“Caracterización del perfil clínico y radiológico de pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante Espectro de Neuromielitis Óptica y AntiMOG en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2017 al año 2022.”

Dr. Luis Xochihua Días
Director de enseñanza

Dra. Rosa Valentina Vega Rangel
Jefa del departamento de pre y posgrado

Dra. Matilde Ruiz García
Profesora titular del curso

Dra. Leticia Munive Báez
Tutora de tesis

Dra. María Luisa Diaz
Asesor Metodológico

Resumen

Los trastornos desmielinizantes adquiridos, comprometen los nervios ópticos, el cerebro y la médula espinal y conducen a una variedad de síntomas clínicos que incluyen síntomas visuales, déficits piramidales, sensoriales, autonómicos y cerebelosos y hacer un diagnóstico diferencial entre los trastornos desmielinizantes adquiridos más prevalentes se ha vuelto más desafiante, especialmente en lugares donde las condiciones ambientales y genéticas son distintas a las de los entornos donde se llevaron a cabo los estudios que guiaron los criterios diagnósticos. La capacidad de realizar diagnósticos diferenciales precisos es crucial para el buen pronóstico de los pacientes.

El servicio de Neurología del INP es un centro de referencia a nivel nacional para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades desmielinizantes, la variabilidad de las manifestaciones clínicas en la población pediátrica es un reto para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes a nivel mundial, con la mejoría en los métodos diagnósticos inmunológicos y radiológicos ha sido factible identificar presentaciones clínicas que antes no se consideraban en la etapa pediátrica, siendo importante definir las características y paraclínicas de nuestros pacientes para estructurar protocolos diagnósticos y terapéuticos en forma temprana. El diagnóstico temprano e inicio de tratamiento oportuno de las enfermedades desmielinizantes autoinmunes de SNC es esencial para reducir el riesgo de secuelas.

El objetivo general del estudio es identificar los elementos clínicos y radiológicos y perfil inmunológico en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica.

Tipo de estudio: descriptivo longitudinal, observacional, donde se incluyeron expedientes de pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica confirmado por criterios radiológicos y/o serológico año 2017 al año 2022.

Se incluyeron un total de 27 pacientes, 8/27 con anticuerpos positivos para AQP4-IgG y 3/27 con anticuerpos positivos para AntiMOG, el resto de los pacientes no cuenta con el diagnóstico confirmatorio inmunológico, algunos con resultados negativos para anticuerpos y otros sin contar en ninguno de los episodios con los estudios inmunológicos específicos. El 40.7% (11/27) de sexo masculino y 59.3% (16/27) de sexo femenino, observamos predominio del género femenino en los pacientes en los que se confirmó enfermedad desmielinizante por anticuerpos por AQP4, en una proporción de 1.6:1, y en pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpo AntiMOG positivo un predominio el género masculino con una proporción 2:1. La edad de presentación del primer episodio clínico en el grupo de anticuerpos AQP4 positivos fue una edad mínima de 9 años y máxima de 17 años y en el grupo de enfermedad desmielinizante con anticuerpo MOG positivo la edad mínima de presentación fue de 6 años 10 meses y una máxima de 9 años. Los tratamientos más utilizados en la etapa aguda fueron metilprednisolona y gammaglobulina endovenosa y en terapia de mantenimiento prednisona y micofenolato de mofetilo. 12/27 pacientes presentaron cursos recurrentes, 7/8 pacientes con anticuerpos positivos para AQP4-IgG presento al menos un evento de recaída, y 2/3 de los pacientes con anticuerpos para MOGAD presentaron una recaída. Presentando en su mayoría secuelas de tipo visual predominantemente en pacientes con anticuerpos positivos para AQP4.

A mis padres y mi hermano, quienes siempre han creído en mí.

Gracias por su amor, por su sacrificio y por enseñarme a nunca rendirme ante los obstáculos de la vida.

Este logro es también suyo.

INDICE

1. Marco Teórico	7
1.1 Antecedentes	7
1.2 Epidemiología y Estadística	8
1.3 Fisiopatología	10
1.4 Características clínicas	10
1.5 Estudios Paraclínicos y de líquido cefalorraquídeo	14
1.8 Características Radiológicas	15
1.9 Tratamiento	19
1.10 Pronóstico	23
2. Metodología	24
2. Justificación	24
3. Pregunta de Investigación	24
4. Planteamiento del Problema	24
5. Objetivos	25
6. Población de estudio	25
7. Hipótesis	25
8. Cálculo del tamaño de la muestra	26
9. Análisis Estadístico	26
10. Tabla de variables	26
11. Resultados	30
12. Discusión	37
13. Conclusión	40
15. Bibliografía	41
16. Cronograma	45

La Neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria del SNC mediada por anticuerpos. La comprensión de la enfermedad ha evolucionado mucho durante los últimos 100 a 125 años.² Se han hecho muchos avances en la comprensión de la Espectro de Neuromielitis Óptica desde su primera descripción en la década de 1870 por T. C. Allbutt. El Espectro de Neuromielitis Óptica ha evolucionado desde una enfermedad exclusivamente monofásica de neuritis óptica y mielitis aguda hasta un posible trastorno autoinmune recidivante.

Los trastornos del espectro de la Neuromielitis óptica son trastornos inflamatorios del sistema nervioso central caracterizados por neuritis óptica grave o mielitis transversa. En 2004, Lennon et al. descubrió la inmunoglobulina G - Espectro de Neuromielitis Óptica, una IgG específica para Espectro de Neuromielitis Óptica. Al año siguiente, se informó que la acuaporina 4, una proteína altamente expresada en los procesos del astrocito era el antígeno diana. Sin embargo, algunos pacientes que presentaban síntomas clínicos característicos de NMOSD en estado serológico negativo para anticuerpos anti-APQ4.

La glicoproteína de oligodendrocitos de mielina es una glicoproteína presente en la superficie más externa de la mielina. Consta de 218 residuos de aminoácidos, tiene una estructura de cadena β que se extiende dos veces por la membrana celular y tiene un dominio similar a IgG en el extremo N-terminal extracelular. El anticuerpo anti-MOG se ha implicado en la encefalomiелitis diseminada aguda.¹

En 2005, el descubrimiento de anticuerpos específicos contra el canal de agua de la acuaporina-4 (AQP4) en pacientes con Neuritis óptica permitió distinguir la Neuromielitis óptica de la Esclerosis múltiple y dio lugar a los criterios de Wingerchuk de 2006.^{2,3} La introducción del ensayo basado en células para buscar el anticuerpo AQP4 y las mejoras en la sensibilidad de la prueba permitieron el reconocimiento de síndromes adicionales asociados con AQP4-Anticuerpo denominados trastornos del espectro de Neuromielitis óptica (NMOSD).²

En 2011, Mader et al. Reporto que el anticuerpo anti-MOG fue positivo en pacientes con anticuerpos anti-AQP4 negativos que presentaron síntomas clínicos característicos de NMOSD.

1

Los criterios del Panel Internacional para el Diagnóstico de Espectro de Neuromielitis Óptica de 2015 unieron las definiciones de Espectro de Neuromielitis Óptica y NMOSD, propusieron una

categorización mediante la estratificación del estado serológico de AQP4-Ab y recomendaron el uso del ensayo basado en células debido a la mayor sensibilidad y especificidad. ²

Incidencia:

Se informan tasas de incidencia entre 0,039 y 0,73/100.000 personas por año para adultos^{3,4} y entre 0,01 y 0,06/100.000 personas por año para niños^{5, 6, 7} (edad <18 años).

Geografía y Etnicidad:

La mayoría de los estudios se realizaron en Europa con poblaciones predominantemente blancas. En cohortes más pequeñas, predominantemente blancas, la incidencia de Espectro de Neuromielitis Óptica fue de entre 0,07 y 0,4/100 000 personas por año. En estudios más grandes que aplicaron los criterios de 2006, la incidencia estuvo entre 0,029 y 0,04/100 000 personas por año. Cuando se incluye solo AQP4-Ab+ NMOSD, la incidencia osciló entre 0,054 y 0,08/100 000 personas por año. Espectro de Neuromielitis Óptica y AQP4-Ab+ NMO juntos dieron una incidencia de 0,079/100 000 personas por año, mientras que según los últimos criterios de NMOSD 2015, osciló entre 0,037 y 0,132/100 000 personas por año. Solo se dispone de unas pocas estimaciones de incidencia de otras etnias: en caribeños-africanos 0,22–0,4/100.000 personas por año (criterios de 1999/2006) y 0,7/100.000 personas por año (criterios de 2006 más AQP4-Ab+ NMOSD), en poblaciones asiáticas seleccionadas 0,39–0,6/100 000 personas por año (criterios IPND de 2015), y en poblaciones árabes 0,17/100 000 personas por año (criterios IPND de 2015). Cuatro estudios de poblaciones pediátricas blancas (0,01–0,06/100 000 personas por año) y 1 de una población pediátrica árabe (0,06/100 000 personas por año) informaron estimaciones de incidencia de Espectro de Neuromielitis Óptica. Tres de estos se basaron en un solo caso incidente observado en un período de 7 a 19 años. ^{2,3,6}

Relacionado con el sexo y la edad

Las tasas de incidencia especificadas por sexo fueron más altas en mujeres que en hombres, aunque la diferencia fue menos notable o desapareció en los extremos de edad. De interés, en Suecia, durante el período 1987–2006, la incidencia de NMOSD en hombres (0,151/100 000 personas por año [IC 95 %: 0,085–0,261]) fue más de 2 veces mayor en comparación con las mujeres (0,067/100 000 personas por año). [IC 95 %: 0,044–0,098]), mientras que entre 2007 y 2013, la incidencia de NMOSD en mujeres (0,150/100 000 personas por año [IC 95 %: 0,108–0,203]) fue más de 2 veces mayor en comparación con los hombres (0,066/100.000 personas por año [IC 95 %: 0,032–0,123]). ⁸

La cohorte pediátrica de Islandia y Dinamarca (edad \leq 18 años) identificó un solo caso masculino en cada país, mientras que el estudio danés muy reciente (edad \leq 18 años) encontró 2 casos masculinos y 2 femeninos. El estudio de Cataluña reportó 3 pacientes pediátricos femeninos y 2 masculinos.^{7,8,9}

En América Latina, la frecuencia relativa de Espectro de Neuromielitis Óptica fue del 27 % en Martinica, del 8 % en México, del 6,8 % en São Paulo y de hasta el 20,5 % en Río de Janeiro. La Espectro de Neuromielitis Óptica afecta principalmente a mujeres jóvenes no blancas y causa una discapacidad moderada o grave. Excepto por la etnia, estos datos son similares a la serie de Espectro de Neuromielitis Óptica diagnosticada entre blancos con los mismos criterios (2006)⁹. Las formas pediátricas ocurrieron en el 15,0% de los casos y más de una cuarta parte de estos pacientes tuvieron su primer evento agudo cuando eran más jóvenes de 10 años. No se encontraron diferencias en género, etnia/color de piel o morbilidad entre pacientes menores y mayores de 18 años.

El porcentaje más alto de Espectro de Neuromielitis Óptica se encontró en las ciudades venezolanas (Caracas y Maracaibo), donde el porcentaje de personas no blancas es del 79,15%. El rango de frecuencia más bajo de Espectro de Neuromielitis Óptica se encontró en Argentina (Buenos Aires), donde el porcentaje de personas no blancas es solo del 1,0%. Estos datos respaldan el hecho de que el origen étnico influye en la frecuencia de Espectro de Neuromielitis Óptica en Latinoamérica.¹⁰

Estado serológico e incidencia

En los Estados Unidos, la incidencia de AQP4-Ab+ NMOSD fue de 0,07/100 000 personas por año (IC del 95 %: 0,0–0,21) basada en un solo caso, mientras que no se identificaron casos incidentes de AQP4-Ab-. El mismo estudio determinó las estimaciones en Martinica y mostró una incidencia 5 veces mayor de AQP4-Ab+NMOSD (0,65/100.000 personas por año [IC 95 %: 0,39–0,92]) en comparación con AQP4-Ab-NMOSD. 3 En Cataluña, la incidencia de AQP4-Ab+ aumentó de 0,015/100.000 personas por año (IC 95%: -0,002 a 0,004) en la población pediátrica a 0,062/100.000 personas por año (IC 95%: 0,028-0,096); en adultos, mientras que la incidencia de AQP4-Ab-NMOSD fue baja en todos los grupos de edad (rango de 0,006 a 0,029/100.000 personas por año) pero similar a la incidencia de seropositivos en niños.⁹ En Dinamarca, la incidencia de pacientes AQP4-Ab+ fue 2 veces mayor en comparación con AQP4-Ab- NMOSD, mientras que el estudio húngaro reveló estimaciones de incidencia 5 veces mayores de AQP4-Ab+ NMOSD.²

En Latinoamérica, el anticuerpo se encontró en el 73% de los pacientes con Espectro de Neuromielitis Óptica. La presencia del anticuerpo (AQP4-IgG) varió del 33% al 73,5%. ¹⁰

Otro factor que contribuye a la variación notada podría ser la mezcla genética de las poblaciones observadas. Esto está respaldado por estudios que involucran a diferentes grupos étnicos que viven en la misma región geográfica, donde los factores ambientales se consideran comparables. Esto sugiere que los factores genéticos pueden ser importantes en la susceptibilidad a la enfermedad. Esta hipótesis también está respaldada por el agrupamiento familiar reconocido en aproximadamente el 3% de los casos y por los resultados de un estudio de asociación del genoma completo. De interés, los alelos de susceptibilidad genética para NMOSD estaban más estrechamente relacionados con los del lupus eritematoso sistémico que con los de la EM. ²

Como factor desencadenante ambiental, se consideró el gradiente latitudinal en una encuesta en Australia y Nueva Zelanda, donde se observó una prevalencia ligeramente mayor de NMOSD en latitudes más bajas. ⁴

En Latinoamérica, cuatro estudios reportaron susceptibilidad genética a Espectro de Neuromielitis Óptica. Analizaron pacientes latinoamericanos de las Islas del Caribe, Ribeirão Preto (Brasil), Ciudad de México y Río de Janeiro (Brasil). Los datos respaldan una asociación entre Espectro de Neuromielitis Óptica y el alelo HLA DRB1*03 en afrocaribeños, afrobrasileños y blancos, y mestizos. La frecuencia de formas familiares de los síndromes del espectro de Neuromielitis Óptica fue del 2,8%. ¹⁰

Antecedentes:

Los pacientes con trastornos del espectro de Neuromielitis óptica con anticuerpos contra el canal de agua anti-acuaporina-4 (AQP4) positivos (AQP4-NMOSD) y enfermedad asociada a la glicoproteína de oligodendrocitos (MOG) de mielina (AntiMOG) a menudo se presentan con síntomas clínicos similares, y algunos casos son difíciles para diferenciar en el momento del inicio.

Patología

AQP4-IgG positivo, la patología incluye anticuerpos perivasculares y depósitos de complemento, presencia de granulocitos eosinófilos en lesiones agudas de NMOSD, pérdida de AQP4 y proteína acida fibrilar glial, daño de astrocitos más extenso que daño de mielina, infiltración de células T; ^{12,13,14} AQP4-IgG conduce principalmente a la destrucción de astrocitos y secundariamente a la desmielinización; contribución del complemento y evidencia de efectos independientes del complemento en algunos modelos. ¹⁵ AntiMOG para el otro lado incluye

pérdida de mielina similar a una placa con conservación axonal relativa, no se detectan eosinófilos, conservación de astrocitos, macrófagos cargados de mielina, infiltración de células T; Estructura de astrocitos no afectada; ^{12,13,16} MOG-IgG induce la desmielinización si se rompe la barrera hematoencefálica y mejora la activación de las células T específicas de MOG afines.

17

Características clínicas:

Algunos estudios mostraron diferencias histopatológicas entre AntiMOG y AQP4-NMOSD. Los anticuerpos AQP4 se unen a los canales de agua ubicados en los astrocitos, mientras que los anticuerpos MOG se dirigen a los oligodendrocitos formadores de mielina. Mientras que la inflamación en AntiMOG resulta principalmente en desmielinización; la desmielinización en AQP4-NMOSD parece ser un fenómeno secundario después del daño autocrítico.

Los pacientes con NMOSD anti-AQP4 positivo (AQP4-NMOSD) y aquellos con AntiMOG presentan características clínicas similares y, por lo tanto, el diagnóstico diferencial a veces es difícil en el momento del inicio cuando los resultados de las pruebas de autoanticuerpos aún no están disponibles. ¹

Al comparar las características clínicas de AntiMOG y AQP4-NMOSD, la edad de inicio de la enfermedad fue significativamente menor en AntiMOG en comparación con AQP4-NMOSD. Muchos estudios han informado que la edad media de inicio de AntiMOG es de 30 años de los pacientes, que van desde bebés hasta ancianos. La edad media de aparición inicial de AntiMOG oscila entre los 8 y los 76 años. En comparación con AQP4-NMOSD, la lesión primaria en AntiMOG se encontró con frecuencia en el nervio óptico. Se encontraron lesiones del nervio óptico en el 70,6% de los pacientes AntiMOG, y el 91,7% de estas fueron unilaterales. La frecuencia de lesiones de la médula espinal fue del 23,5%, que fue menor que la de las lesiones del nervio óptico y menor que la de la mielitis de la médula espinal en AQP4-NMOSD. Sin embargo, se encontraron muchos casos con lesiones extensas de la médula espinal en AQP4-NMOSD. La frecuencia de neuritis óptica notificada fue del 55 al 68 % en AntiMOG, de las cuales la neuritis óptica bilateral fue del 18 al 34 %. Por el contrario, se informó que la mielitis estaba presente en 18 a 34 % de AntiMOG, y 65 a 78 % de los casos de mielitis se asociaron con lesiones extensas de la médula espinal. ¹

Manifestaciones clínicas en AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica

Las características clínicas centrales del Espectro de Neuromielitis Óptica se distinguen por la ubicación de las lesiones del SNC: nervios ópticos, médula espinal, área postrema, tronco encefálico, diencéfalo y cerebro. La afectación del nervio óptico suele manifestarse como una

neuritis óptica bilateral que afecta al quiasma óptico con pérdida grave de la visión. El síndrome medular agudo completo es una manifestación clínica clásica de las lesiones medulares. Las náuseas, el hipo y los vómitos intratables están relacionados con el síndrome del área postrema. Los pacientes con compromiso diencefálico pueden tener narcolepsia, anorexia, diuresis inadecuada, hipotermia e hipersomnia. En la afectación del tronco encefálico se pueden observar disfunciones oculomotoras, signos de vías largas y ataxia .

Las manifestaciones clínicas y los pronósticos son distintos en Espectro de Neuromielitis Óptica seropositivos y seronegativos. Los pacientes seropositivos para AQP4-IgG generalmente tienen eventos clínicos más graves, peores resultados, más recaídas, mayor proporción de mujeres a hombres y trastornos autoinmunes coexistentes más frecuentes en comparación con los pacientes seronegativos para AQP4-IgG.¹¹

Manifestaciones Clínicas en AntiMOG

Casi todos los pacientes con síndromes anti-MOG presentan un curso recurrente. La proporción de pacientes con enfermedad monofásica disminuye con la extensión del seguimiento. Las recaídas ocurren en el 93% de los pacientes con una duración de la enfermedad ≥ 8 años.

Los síndromes anti-MOG tienen características clínicas distintas en niños y adultos. En los niños, MOG-IgG se expresa con mayor frecuencia clínicamente como fenotipo de encefalomiелitis diseminada aguda, mientras que en los adultos predomina la neuritis óptica, generalmente con afectación bilateral. En adultos, la neuritis óptica es el síntoma de presentación en el 73% (neuritis óptica bilateral 42%; neuritis óptica unilateral 31%). La mielitis transversa es menos común, en la presentación de la enfermedad en el 34 % de los pacientes, mientras que la neuritis óptica en el 74 %, la encefalitis del tronco encefálico en el 8 %, los síntomas cerebrales en el 6 % y los síntomas cerebelosos en el 2 %, neuritis (64%), mielitis aislada (18%) o neuritis y mielitis óptica combinadas (10%). La neuritis óptica suele ser grave. Se observa agudeza visual $\geq 20/200$ en casi el 70% de los pacientes y el edema de la cabeza del nervio en la gran mayoría de los casos.²⁴

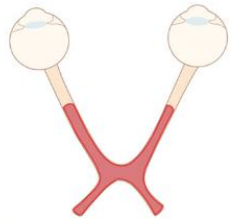
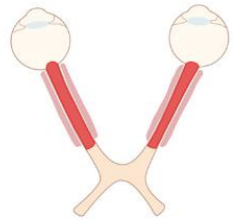
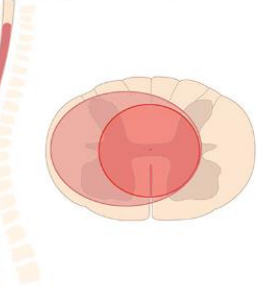
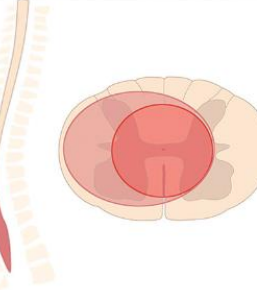
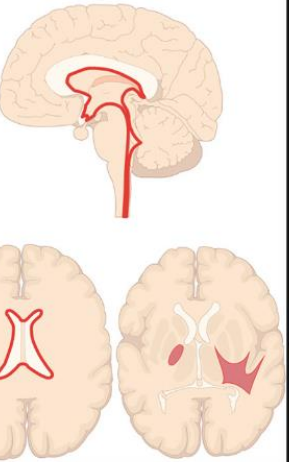
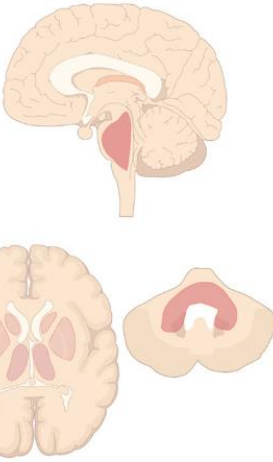
	NMOSD-AQP4-IgG+	MOG-IgG+
A) Optic nerve		
B) Spinal cord		
C) Brain		

Figura 1. Características de imagen distintivas de neuritis óptica, mielitis y lesiones cerebrales en pacientes con NMOSD positivo para AQP4-IgG versus pacientes con NMOSD positivo para MOG-IgG. Las lesiones se muestran en rojo oscuro o rojo claro. A) Nervio óptico: los pacientes positivos para AQP4-IgG se presentan preferentemente con afectación del nervio óptico posterior, bilateral y de gran longitud con extensión quiasmática. Los pacientes positivos para MOG-IgG por lo general exhiben afectación del nervio óptico anterior, bilateral y de larga duración, con inflamación del nervio óptico intraorbitario y, por lo general, realce perineural con gadolinio (líneas rectas de color rojo claro alrededor de los nervios ópticos). B) Médula espinal: los pacientes positivos para AQP4-IgG tienen más lesión medular longitudinalmente extensa central o tanto central como periférica e involucra más del 50% del área de la médula, predominantemente en la región cervicotorácica. Los pacientes positivos para

MOG-IgG por lo general tienen afectación del cono medular y de la médula espinal toracolumbar con una apariencia atípica en las vistas axiales, pero comúnmente en el centro o en el centro y la periferia. C) Cerebro: los pacientes positivos para AQP4-IgG suelen tener compromiso periventricular y circunferencial y compromiso de los tractos corticoespinales (focal o asociado con edema vasogénico, que muestra una apariencia en forma de tridente). Los pacientes positivos para MOG-IgG tienen con mayor frecuencia lesiones en los ganglios basales, talámicos e infratentoriales. ¹¹

Estudios paraclínicos:

El análisis del subconjunto de linfocitos T/B reveló que los plasma blastos en fase activa AntiMOG eran normales, pero tenían un alto contenido de AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica. En AntiMOG de fase crónica, las células B de transición fueron más altas que en AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica. Aunque los autoanticuerpos están involucrados tanto en AntiMOG como en AQP4-NMO, los subconjuntos de células B difieren entre las dos condiciones. Sin embargo, las células B están involucradas en la patología de Espectro de Neuromielitis Óptica/NMOSD, su papel en AntiMOG aún no se comprende bien. ¹

Hallazgos en Líquido cefalorraquídeo:

Una comparación en el análisis de LCR entre AntiMOG y AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica, en ambos es común encontrar pleocitosis con predominio mononuclear, pero puede ocurrir predominio de neutrófilos también en más del 50% de los pacientes, ambos muestran elevación del nivel de proteínas siendo en el AntiMOG un rango más bajo en comparación a AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica, pero este hallazgo se ha visto influenciado por la presencia o no y la longitud de lesión de la medula espinal; no se ha encontrado diferencia significativa en los niveles de proteína básica de mielina entre AntiMOG y AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica. La producción de IgG intratecal y albumina intratecal se ha encontrado en rangos normales en la mayoría de los casos sin diferencia entre AntiMOG y AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica, lo que se resume en que el aumento de la permeabilidad de la membrana hematoencefálica es menos grave en MOGD que en AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica. En ambos es rara la presencia de bandas oligoclonales (menor de 10%).^{1, 21}

Detección de anticuerpos:

La prueba estándar de oro para detectar MOG-IgG y AQP4-IgG es el ensayo basado en células que, en comparación con los ensayos de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) o los ensayos de inmunoprecipitación, muestra una mayor sensibilidad y especificidad. La sensibilidad oscila entre el 80 y el 100 %, mientras que la especificidad oscila entre el 86 y el 100 %.^{1, 22}

Características radiológicas :

AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica

Hallazgos en la RM.—Las lesiones cerebrales típicas del Espectro de Neuromielitis Óptica son hallazgos característicos, pero poco comunes. Estas lesiones tienen características típicas en las imágenes que deben reconocerse rápidamente, particularmente en ausencia de neuritis óptica o mielitis longitudinalmente extensa. Para reconocer las lesiones cerebrales típicas en el Espectro de Neuromielitis Óptica, se deben recordar principalmente las áreas donde la AQP4 se expresa constantemente, es decir, las regiones subpiales, regiones peri endimarias, órganos circunventriculares, tronco encefálico, quiasma/hipotálamo, y cuerpo calloso.

Aunque no son patognomónicos, los hallazgos típicos de la RM en el Espectro de Neuromielitis Óptica se han informado como hiperintensidades confluentes en las imágenes potenciadas en FLAIR/T2 que generalmente se distribuyen asimétricamente en las áreas peri endimarias,

siguiendo el revestimiento ependimario de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, particularmente cerca del acueducto cerebral. Las superficies ependimarias del cuerpo caloso, la región diencefálica y el tronco encefálico también se han asumido como lugares típicos para las lesiones cerebrales del Espectro de Neuromielitis Óptica.

El cuerpo caloso suele estar afectado en su superficie ependimaria, y la afectación suele afectar a la mayor parte de su longitud.

Las anomalías diencefálicas que rodean el revestimiento ependimario del tercer ventrículo, incluidas las lesiones hipotalámicas y talámicas, y el área periacueductal también se han informado como hallazgos típicos de la RM en el Espectro de Neuromielitis Óptica. Una de las características cerebrales más específicas es la lesión periependimaria en el tronco encefálico dorsal que afecta el área postrema, que se observa en el 7% al 46% de los pacientes. Estas lesiones medulares comúnmente se extienden a la región ependimaria superior en el canal central de la médula espinal cervical, generalmente asumiendo una forma lineal con hiperintensidad variable en las imágenes potenciadas en FLAIR/T2 y realce variable en las imágenes potenciadas en T1.

Las lesiones cerebrales tumefactas (>3 cm en el diámetro más largo) pueden estar presentes en Espectro de Neuromielitis Óptica, particularmente en pacientes seropositivos para AQP4-IgG. Sin embargo, este hallazgo de imágenes de RM es más común en pacientes con esclerosis múltiple.

Las lesiones corticales generalmente se consideran una característica de imagen de "bandera roja" que sugiere la posibilidad de un diagnóstico diferente al Espectro de Neuromielitis Óptica. Sin embargo, la identificación de este hallazgo de imagen no impide el diagnóstico de NMOSD. En raras ocasiones, se han informado casos de afectación cortical en pacientes con Espectro de Neuromielitis Óptica, especialmente comprometiendo la capa subpial de las cortezas cerebrales asociadas con realce leptomeníngeo. Estos hallazgos en la RM pueden parecerse al patrón de imagen del síndrome de encefalopatía posterior reversible o de la encefalomiелitis aguda diseminada.¹¹

AntiMOG

La neuritis óptica en el síndrome anti-MOG presenta algunas características peculiares que pueden distinguirla de la Espectro de Neuromielitis Óptica y esclerosis múltiple. Las lesiones bilaterales del nervio óptico ocurren con mayor frecuencia a partir de la neuritis óptica en el Espectro de Neuromielitis Óptica AQP4-IgG. Por lo general, las lesiones son extensas longitudinalmente y tienden a localizarse en los segmentos retro bulbar y orbitario del nervio

óptico. extenso longitudinalmente y tiende a localizarse en los segmentos retro bulbar y orbitario del nervio óptico.

La afectación del quiasma es muy rara. El realce del contraste peri óptico que puede extenderse a la afectación del quiasma circundante es muy raro. El realce del contraste peri óptico que puede extenderse a los tejidos orbitarios. Se producen lesiones con reforzamiento con medio de contraste y lesiones cortas (<3 segmentos vertebrales) en un tercio de los pacientes.

La resonancia magnética cerebral es normal en la gran mayoría de los pacientes con anti-MOG. Las características de imagen que son útiles para diferenciar entre las dos condiciones son la presencia de tres lesiones o menos y de lesiones esponjosas del tronco encefálico en la protuberancia o adyacentes al cuarto ventrículo (síndrome anti-MOG); Por otro lado, la resonancia magnética cerebral no siempre discrimina anti-MOG-Espectro de Neuromielitis Óptica de AQP4-IgG Espectro de Neuromielitis Óptica. ²⁴

Tabla 1. Características radiológicas ¹¹

Estado positivo para AQP4-IgG:
Nervio óptico: afectación bilateral, larga y posterior, generalmente con extensión quiasmática
Médula espinal: Lesiones longitudinalmente extensas; lesiones centrales/de materia gris; lesiones con puntos brillantes en imágenes potenciadas en T2; lesiones oscuras en imágenes potenciadas en T1.
Lesiones cerebrales: lesiones peri endimarias y afectación del tracto corticoespinal Realce con gadolinio: realce en forma de nube; fino realce periventricular.
Estado positivo para MOG-IgG:
Nervio óptico: afectación bilateral, de longitud larga y anterior; hinchazón severa del disco óptico; realce peri neural; quiasma óptico menos involucrado.
Médula espinal: afectación del cono o de la médula toracolumbar.
Lesiones cerebrales: lesiones profundas de sustancia gris; Lesiones tipo ADEM (lesiones cerebrales grandes); lesiones esponjosas en la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos y adyacentes al cuarto ventrículo; áreas peri endimarias raramente involucradas.
Realce con gadolinio: realce peri neural óptico.

Potenciales evocados visuales:

Las latencias prolongadas de potenciales evocados visuales P100 y las amplitudes disminuidas no suelen diferenciar los diferentes trastornos de neuritis óptica de forma aguda. Se puede encontrar diferencia en las amplitudes, siendo común la pérdida de amplitud en las neuritis

asociadas a AntiMOG, pero no en AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica, pero no hay diferencias significativas en las latencias pues en ambas es común encontrar un retraso en la latencia P100. ¹⁸

Tomografía de Coherencia Óptica

La tomografía de coherencia óptica es una técnica de imagen que utiliza luz infrarroja de forma similar a la ecografía para medir la retrodispersión de diferentes tejidos biológicos, obteniendo imágenes con resolución micrométrica. Cuando se utiliza en la retina, permite la reconstrucción de mapas tomográficos y la cuantificación de axones de la capa de fibras nerviosas de la retina (FNR) y neuronas de la capa de células ganglionares maculares (mGCL). La tomografía de coherencia óptica se ha utilizado constantemente para detectar anomalías ópticas subclínicas en pacientes con trastornos desmielinizantes; sin embargo, los datos muestran asociaciones entre la reducción de FNR/mGCL y la neurodegeneración con correlaciones con los tipos de esclerosis múltiple, discapacidad y deterioro cognitivo. Además, se pueden usar distintos patrones de OCT como biomarcadores de diagnóstico que ayudan en el diagnóstico diferencial de AntiMOG de otros trastornos desmielinizantes.²³

Tabla 2. Criterios diagnósticos de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica.

Criterios diagnósticos de consenso internacional para los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica²³

Criterios diagnósticos para NMOSD con AQP4-IgG

1. Al menos 1 característica clínica central
2. Prueba positiva para AQP4-IgG utilizando el mejor método de detección disponible (se recomienda encarecidamente el ensayo basado en células)
3. Exclusión de diagnósticos alternativos

Criterios de diagnóstico para NMOSD sin AQP4-IgG o NMOSD con estado desconocido de AQP4-IgG

1. Al menos 2 características clínicas básicas que se produzcan como resultado de uno o más ataques clínicos y que cumplan todos los requisitos siguientes:
2. Pruebas negativas para AQP4-IgG utilizando el mejor método de detección disponible o prueba no disponible
3. Exclusión de diagnósticos alternativos

Características clínicas básicas

1. Neuritis óptica

2. Mielitis aguda
3. Síndrome del área postrema: episodio de hipo o náuseas y vómitos de otro modo inexplicable
4. Síndrome agudo del tronco encefálico
5. Narcolepsia sintomática o síndrome clínico diencefálico agudo con lesiones de RM diencefálicas típicas de NMOSD
6. Síndrome cerebral sintomático con lesiones cerebrales típicas de NMOSD

Requisitos adicionales de resonancia magnética para NMOSD sin AQP4-IgG y NMOSD con estado AQP4-IgG desconocido

1. Neuritis óptica aguda: requiere resonancia magnética cerebral que muestre (a) hallazgos normales o solo lesiones inespecíficas de la sustancia blanca, O (b) resonancia magnética del nervio óptico con lesión hiperintensa en T2 o lesión realzada con gadolinio potenciada en T1 que se extiende sobre .1/2 del nervio óptico longitud o involucrando quiasma óptico
2. Mielitis aguda: requiere una lesión de resonancia magnética intramedular asociada que se extiende sobre 3 segmentos contiguos (LETM) O 3 segmentos contiguos de atrofia focal de la médula espinal en pacientes con antecedentes compatibles con mielitis aguda
3. Síndrome del área postrema: requiere lesiones asociadas del área postrema/médula dorsal
4. Síndrome agudo del tronco encefálico: requiere lesiones periependimales del tronco encefálico asociadas

Estrategias terapéuticas:

Los pacientes con NMOSD AQP4-IgG-positivo tienen un alto riesgo de recaída, por lo que se recomienda inmunosupresión crónica.

Una proporción sustancial de pacientes con AntiMOG tendrá enfermedad recidivante, siendo la neuritis óptica recurrente la manifestación más común. El dolor y la pérdida de la visión generalmente responden a los corticosteroides y pueden depender de los esteroides. ¹⁸

El objetivo del tratamiento en el espectro de Neuromielitis óptica se divide en agudo para tratar la respuesta inflamatoria y en crónico para prevenir las futuras recaídas. Corticoesteroides, plasmaféresis y gammaglobulina endovenosa son usados de manera frecuente para el episodio agudo de Neuromielitis óptica con el objetivo de suprimir la inflamación del sistema nervioso central.

Para alcanzar en control clínico de la enfermedad, agentes inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, así como azatioprina, mofetilo de micofenolato, Rituximab, ciclofosfamida y de manera reciente la sastralizumab, tocilizumab, inebilizumab y eculizumab han mostrado beneficios en ensayos clínicos, pues están dirigidas al sistema de complemento, a las células B-CD19 o al receptor de IL-6, sin embargo, las recomendaciones de primera línea aun giran alrededor de los tratamientos convencionales. ¹⁹⁻²⁰

En el tratamiento AntiMOG no hay guías basadas en evidencia del tratamiento agudo, sin embargo, no se recomienda iniciar inmediatamente tratamiento inmunosupresor, a largo plazo, ya que la mayoría de los episodios de AntiMOG siguen siendo monofásicos con un resultado favorable. Hasta el momento las estrategias para la prevención de recaídas incluían terapias inmunosupresoras clásicas, como esteroides en dosis bajas, azatioprina, metrotexato, y mofetilo de micofenolato. También se ha usado Rituximab el cual solo ha sido beneficioso para un grupo de AntiMOG, aun no hay datos suficientes para analizar los pacientes con niveles elevados de células B específicas de MOG, pues se ha visto que un tercio de los pacientes recaen a pesar de tratamiento con Rituximab. La inmunoterapia de primera línea normalmente consiste en corticosteroides intravenosos Gammaglobulina endovenosa y plasmaféresis en forma aislada o combinación. ²⁰⁻²¹

- *Corticoesteroides*

El pilar del tratamiento son las dosis altas esteroides; Metilprednisolona IV por 3d o hasta 5-7d principalmente en AntiMOG o Espectro de Neuromielitis Óptica seguida de 2 semanas de prednisona oral condujo a una recuperación más rápida en pacientes con neuritis óptica. Hay evidencia de que el tratamiento temprano o (menor a 48 horas del diagnóstico) podría acelerar la recuperación y se han recomendado tratamientos durante 3 meses o más del episodio agudo.

18

- *Plasmaféresis*

Se ha utilizado en el tratamiento de eventos severos de neuromielitis óptica refractaria a esteroides o episodios de Espectro de Neuromielitis Óptica recurrentes. Sin embargo, hay pocos ensayos clínicos aleatorios disponibles para respaldar su eficacia. En Espectro de Neuromielitis Óptica a menudo se recomienda plasmaféresis temprana dentro de los primeros 5 a 7 días posteriores a la pérdida de visión y podría considerarse al inicio de la discapacidad visual en pacientes con diagnósticos confirmado por AQP4 IgG + Espectro de Neuromielitis

Óptica. Alternativamente se ha recomendado una prueba de corticoesteroides intravenosos a dosis altas durante 5 días posterior a la plasmaféresis.¹⁸

- *Gammaglobulina endovenosa*

El uso de gammaglobulina endovenosa se ha limitado a tratamientos en combinación con corticoesteroides para conducir a mejores resultados para eventos graves o en aquellos pacientes con episodios recurrentes que no han mostrado beneficios o han presentado intolerancia a los agentes inmunosupresores y para aquellos que no pueden recibir plasmaféresis.¹⁸

- *Anticuerpos Monoclonales*

Más recientemente, se publicaron los resultados de tres ensayos controlados aleatorios para Espectro de Neuromielitis Óptica y se aprobó eculizumab como primera terapia para Espectro de Neuromielitis Óptica AQP4-IgG-positivo. Eculizumab se administró (eculizumab 2:1 frente a placebo) a pacientes AQP4-IgG positivos con enfermedad muy activa antes de la inclusión y demostró una reducción del riesgo relativo del 94 %. El Eculizumab evita la escisión del factor del complemento C5, bloqueando así la formación de C5a quimiotáctico y del complejo de ataque a la membrana C9. Este se considera como un mecanismo primario de lesión tisular mediada por AQP4-IgG, aunque datos recientes sugieren también daño tisular independiente del complemento, pero más como un fenómeno secundario. Este éxito clínico de la inhibición del complemento está en línea con la fuerte capacidad de activación del complemento descubierta de AQP4-Ig. La AQP4-IgG humana monoclonal requiere un conjunto de matrices de antígenos y un epítipo específico para iniciar una activación robusta del complemento.²⁰

Inebilizumab, un anticuerpo que depleta las células B anti-CD19, proporciona otra estrategia terapéutica para Espectro de Neuromielitis Óptica. El estudio de fase 2 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (estudio N-Momentum) mostró una reducción significativa del riesgo de recaídas en el trastorno del espectro de neuromielitis óptica. El efecto del tratamiento parece particularmente alto en NMOSD AQP4-IgG-seropositivo (hasta 79%). El período de estudio controlado aleatorio se detuvo antes de que se alcanzara el número predeterminado de eventos debido a la clara demostración de eficacia. Inebilizumab está en revisión por FDA para su revisión y posible aprobación. El inebilizumab-anti-CD19 reduce las etapas más tempranas del desarrollo de células B que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) ; esto puede ser ventajoso, ya que los pacientes con Espectro de Neuromielitis

Óptica positivo para AQP4-IgG tienen un punto de control de tolerancia temprana de células B defectuoso que, en teoría, sería el objetivo de anti-CD19.

Además, el bloqueo del receptor de IL-6 se demostró como una opción de tratamiento beneficiosa en Espectro de Neuromielitis Óptica. En varios informes de casos y series de casos, el tocilizumab, anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6, mostró eficacia en la prevención de recaídas. Posteriormente, se evaluó en dos estudios un nuevo anticuerpo-receptor de IL-6 aplicado por vía subcutánea y reciclado (satralizumab) con una mayor duración de acción. El primer ensayo (Sakura-Sky), en el que se agregó satralizumab a la terapia inmunosupresora estable, mostró una reducción del 62 % en el riesgo de recaídas en Espectro de Neuromielitis Óptica, que fue más pronunciada en pacientes positivos para AQP4-IgG. Un segundo estudio controlado con placebo (Sakura-star), sin terapia inmunosupresora concomitante, mostró efectos positivos en la prevención de recaídas de Espectro de Neuromielitis Óptica.

- *Otras opciones*

Las estatinas, que inhiben la activación del complemento mediante la regulación al alza de la proteína reguladora del complemento CD55 en los astrocitos, también pueden tener utilidad terapéutica.

El tacrolimus, que es un inmunosupresor que inhibe la producción de anticuerpos y aumenta el efecto de los esteroides, demostró ser efectivo para Espectro de Neuromielitis Óptica con o sin AQP4-IgG.

Queda por investigar si los nuevos enfoques de tratamiento para IL-6R, complemento o CD19 también son beneficiosos en AntiMOG. Podría mostrarse un efecto putativo de anti-IL6R en AntiMOG. Han surgido tres nuevos anticuerpos monoclonales como opciones de tratamiento prometedoras para el NMOSD seropositivo para AQP4-IgG, pero todavía faltan ensayos clínicos para AntiMOG.

El tratamiento menos invasivo puede permitir atacar selectivamente las células secretoras de autoanticuerpos y las células B de memoria específicas de AQP4-IgG o MOG-IgG o bloquear la IgG patógena. Aunque se están desarrollando inmunoterapias específicas de antígeno para NMOSD positivo para AQP4-IgG, también se pueden considerar para AntiMOG. ¹⁸

Tabla 3. Terapia de trastornos del espectro de neuromielitis óptica AQP4-IgG y enfermedades asociadas a MOG-IgG ¹⁸

ASPECTO DE LA ENFERMEDAD	AQP4-IGG - ESPECTRO DE NEUROMIELITIS OPTICA	ANTIMOG
TERAPIA DE RECAÍDA	Dosis altas de esteroides y plasmaféresis/inmunosupresor.	Dosis altas de esteroides y plasmaféresis/inmunosupresor
TERAPIA A LARGO PLAZO		
- INMUNOSUPRESORES CLASICOS	Azatioprina, esteroides orales, MMF, MTX	Azatioprina, esteroides orales, MMF, MTX
- IGIV	Parcialmente efectiva	Efectiva en población pediátrica
- ANTICUERPOS MONOCLONALES	<ul style="list-style-type: none"> - Rituximab: muy eficaz, reduce las tasas de recaída hasta en un 80-90 % - Satralizumab: reducción del riesgo de recaídas Espectro de Neuromielitis Óptica (AQP4-IgG hasta 79%), - Toclizumab: efectivo en series de casos, - Inebilizumab: reducción del riesgo de recaídas de Espectro de Neuromielitis Óptica (AQP4-IgG hasta 77%) - Eculizumab: reducción del riesgo de recaídas (hasta 94%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rituximab: hasta 1/3 de los pacientes no responde. - Satralizumab y Tozilizumab: no hay datos de estudios más grandes disponibles, en pocos informes son efectivos - Inelizumab: no hay datos disponibles - Eculizumab: No hay datos disponibles

MMM: micofenolato de mofetilo, MTX: metrotexato.

Pronóstico:

los pronósticos a corto y largo plazo para la recuperación visual varían según el subtipo de neuritis óptica y probablemente se vean afectados por la edad, la raza, el sexo, los antecedentes genéticos y los factores ambientales.

Los pacientes con neuritis óptica asociada a AntiMOG también tienden a tener mejores resultados funcionales. En una serie de casos de 87 pacientes con neuritis óptica que eran seropositivos para MOG-IgG, solo cinco (6%) individuos tenían una agudeza visual final de 20/100 o peor. Los eventos recurrentes de neuritis óptica probablemente contribuyen a los malos resultados.

En el contexto de la neuritis óptica asociada al AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica, el pronóstico visual puede ser peor que para otros subtipos de neuritis óptica. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con AQP4-Espectro de Neuromielitis Óptica permanecerán funcionalmente ciegos (Agudeza visual de 20/200 o peor) en su ojo afectado después de un evento de neuritis óptica, y el 70% de aquellos con un curso de enfermedad recidivante manifestarán una agudeza visual de 20/200 o peor. ¹⁸

Pregunta de Investigación:

¿Cuáles son las características del perfil clínico y radiológico de pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante Espectro de Neuromielitis Óptica y AntiMOG en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2017 al año 2022?

Justificación:

El servicio de Neurología del INP es un centro de referencia a nivel nacional para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades desmielinizantes, la variabilidad de las manifestaciones clínicas en la población pediátrica es un reto para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes a nivel mundial, con la mejoría en los métodos diagnósticos inmunológicos y radiológicos ha sido factible identificar presentaciones clínicas que antes no se consideraban en la etapa pediátrica, siendo importante definir las características y paraclínicas de nuestros pacientes para estructurar protocolos diagnósticos y terapéuticos en forma temprana.

Planteamiento del problema

El diagnóstico temprano e inicio de tratamiento oportuno de las enfermedades desmielinizantes autoinmunes de SNC es esencial para reducir el riesgo de secuelas, siendo en el primer episodio establecer el abordaje diagnóstico dirigido para favorecer el inicio temprano de tratamiento. En INP se reciben pacientes con enfermedades desmielinizantes primarias y secundarias en los que debemos optimizar el tiempo y recursos para su diagnóstico, siendo un reto diferenciar en el primer evento la presencia de esclerosis múltiple versus AntiMOG y Anti AQP4.

Objetivos:

- a. *Objetivo General:* Identificar los elementos clínicos y radiológicos y perfil inmunológico en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica.
- b. *Objetivos Específicos:*
 - Identificar la edad de inicio y género en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica en el primer episodio.
 - Identificar antecedentes patológicos de infección viral, exposición a vacunas en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica en el primer episodio.
 - Describir las manifestaciones clínicas en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica en el primer episodio.
 - Describir las alteraciones en resonancia magnética cerebral y/o de órbitas y/o medula espinal en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica al diagnóstico.
 - Describir las alteraciones en resonancia magnética cerebral y/o de órbitas y/o medula espinal en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica en cada recaída.
 - Describir el perfil inmunológico en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica al diagnóstico.

- Describir el tratamiento en fase aguda, respuesta clínica y efectos secundarios en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica al diagnóstico.
- Describir el tratamiento en fase de mantenimiento, respuesta clínica y efectos secundarios en los pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica al diagnóstico.

Tipo de estudio: Descriptivo longitudinal

Diseño del estudio:

- Secuencia temporal: longitudinal
- Control de la asignación de los factores de estudio: Observacional
- Por la recolección de datos: Retrospectivo
- Por los componentes del grupo: Homodémico

Población en estudio:

- Población objetivo:* pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica.
- Población elegible:* Pacientes con enfermedad desmielinizante tipo antiMOG y espectro de Neuromielitis óptica valorados por el servicio de Neurología en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre los años 2017 al 2022.
- Criterios de Selección:*
 - Criterios de Inclusión: expedientes de pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica confirmado por criterios radiológicos y/o serológico del año 2017 al año 2022.
 - Criterios de exclusión:
 - Expedientes sin reporte serológico que respalde el diagnóstico.
 - Expedientes radiológicos con imágenes incompletas o sin reporte oficial.

Hipótesis:

- Hipótesis nula: no existen elementos en la edad de presentación, exploración neurológica, pero si en los estudios de imagen por resonancia magnética que se asocian al diagnóstico diferencial entre pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo antiMOG y espectro de Neuromielitis óptica positivos.
- Hipótesis alternativa: existen elementos en la edad de presentación, sexo, exploración neurológica y estudios de resonancia magnética que se asocian al diagnóstico diferencial entre pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante tipo antiMOG y espectro de Neuromielitis óptica positivos.

Tamaño de la muestra y muestreo:

Las enfermedades desmielinizantes autoinmunes en edad pediátrica son de baja prevalencia y se encuentran consideradas dentro del grupo de enfermedades raras, por lo que el tamaño de la muestra no será calculado, incluyendo todos los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad desmielinizante tipo AntiMOG y espectro de Neuromielitis óptica.

Análisis estadístico:

1. Registro del protocolo ante la coordinación de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Obtención de expedientes de archivo clínico + lista de hospitalización

3. Recolección de variables en Excel
4. Exportación al programa estadístico SPSS-21 para realizar análisis estadístico.
5. Se realizará análisis descriptivo de las variables demográficas, analizando si existe alguna característica predominante en alguna de las 2 presentaciones de enfermedad desmielinizante, las variables cualitativas se reportarán en porcentajes y/o proporciones, las variables cuantitativas con medidas de tendencias central y dispersión.
6. Se realizará descripción narrativa del curso clínico mediante el análisis de las respuestas clínicas las variables cualitativas se reportarán en porcentajes y/o proporciones, las variables cuantitativas con medidas de tendencias central y dispersión.

Aspectos éticos

Ningún nombre, número de expediente o dato que pudiera hablar de alguna manera específica de un paciente serán usados de manera pública.

Tabla de variables:

- a. Variable dependiente: enfermedad desmielinizante tipo antiMOG o espectro de Neuromielitis óptica.
- b. Variables Independientes:

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Subindicador
Factores Demográficos			
Edad al inicio	La edad es un antecedente demográfico, que permite identificar factores de riesgo a lo largo del ciclo vital de las personas.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Cuantitativa nominal	Hombre
			Mujer
Historial médico			
b.1 Historia personal de autoinmunidad	Historia previa de una respuesta inmune contra uno o varios antígenos propios.	Cualitativa Dicotómica	- Sí
			- No
b.2 Antecedentes familiares de autoinmunidad	Historia de familiares de primer y segundo grado con una respuesta inmune contra uno o varios antígenos propios.	Cualitativa Dicotómica	- Sí
			- No

b.3 Presencia de desencadenantes infecciosos	Antecedentes infecciosos en las 4 semanas previas a la edad inicio del cuadro actual.	Cualitativa Dicotómica	- Sí
b.4 Presencia de desencadenantes vacunales.	Antecedentes vacunales en las 4 semanas previas a la edad inicio del cuadro actual.	Cualitativa Dicotómica	- Sí
			- No
			- No
Exploración neurológica			
Neuritis Óptica	Disminución/perdida aguda de agudeza visual.	Cualitativa Dicotómica	- Unilateral Derecha/Izquierda
			- Bilateral
			No presenta
Mielitis aguda	Afección motora, sensitiva con nivel medular y de esfínteres	Cualitativa Dicotómica	- Síndrome medular incompleto
			- Síndrome medular completo
Síndrome cerebral agudo	Afección motora (hemiparesia/monoparesia con lesión del tracto cortico espinal en IRM).	Cualitativa Dicotómica	- Hemiparesia
			- Monoparesia
			- Cuadriparesia
			- No presenta
Síndrome diencefálico	Narcolepsia, obesidad, diuresis elevada, hipertermia e hipersomnía	Cualitativa Dicotómica	- Sí
			- No
Síndrome de área postrema	Náuseas, vomito e hipos intratables	Cualitativa Dicotómica	- Sí
			- No
Síndrome de tronco encefálico	Oftalmoparesia y ataxia	Cualitativa Dicotómica	- Sí
			- No
Estudios biomédicos			
Estudio en Sangre			
- Biometría hemática	Prueba que se realiza con una muestra de sangre para medir la cantidad de ciertas sustancias en la sangre o contar tipos diferentes de células sanguíneas.	Cualitativa nominal	- Linfocitosis
			- Linfopenia
			- Leucocitosis
			- Leucopenia
- Citometría de flujo	Prueba que se realiza con una muestra de sangre para medir la cantidad de ciertas sustancias en la sangre o contar tipos diferentes de células sanguíneas.	Cuantitativa nominal	- Conteo de CD 19
			- Conteo de CD 20
			- No realizado

- AQP4-IgG		Cualitativa nominal	- Positivo
			- Negativo
			- No realizado
- Anti-MOG IgG		Cualitativa nominal	- Positivo
			- Negativo
			- No realizado
- Perfil Inmunologico		Cualitativa nominal	ANA +
			Anti-Ro +
			Anti La +
			Anti-DNA +
			AntiB2glicoproteinas +
			Anticardiolipinas (IgG, IgM, IgA) +
b.6 LCR - Recuento celular total y diferencial	Líquido que circula por los espacios huecos del cerebro y la médula espinal y entre dos de las meninges. Pleocitosis: más de 10 células el líquido cefalorraquídeo	Cualitativa nominal	- Pleocitosis con predominio de mononucleares
			- Pleocitosis con predominio de polimorfonucleares
- LCR. Análisis bioquímicos (micro proteína)	Aumento de Micro proteínas: más de 60mg/dl	Cualitativa nominal	- Aumento de micro proteínas
			- Micro proteínas normales
- LCR. Perfil de bandas oligoclonales	Las bandas oligoclonales son proteínas llamadas inmunoglobulinas que pueden estar presentes o no en líquido cefalorraquídeo.	Cualitativa nominal	- Presentes
			- Ausentes
			- No realizado
Estudio de Imagen			
b.7 Resonancia magnética cerebral	Es un examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes del cuerpo. No se emplea radiación ionizante	Cualitativa nominal	- Normal
			- Lesiones focales en sustancia blanca
			- Afección de tracto corticoespinal
			- lesiones peri endimarias
			- No realizada
b.8 Resonancia magnética – Órbitas		Cualitativa nominal	Lesión longitudinal de NO

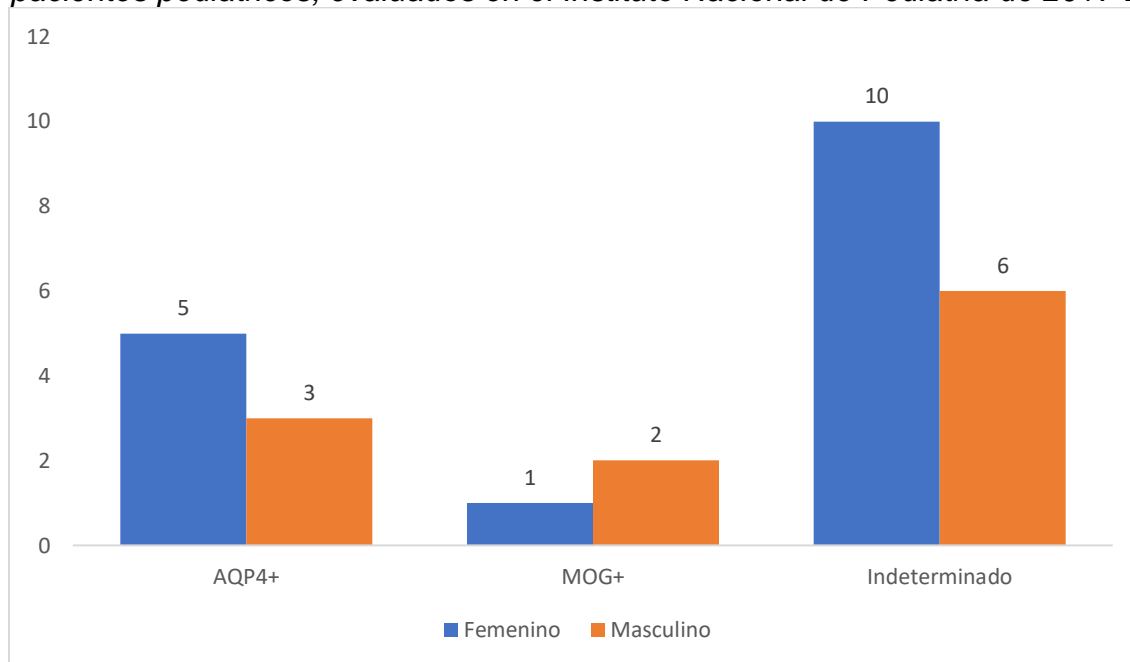
			Lesión focal de NO Realce con gadolinio en t1 Realce de grasa peri orbitaria Sin lesiones Normal
b.9 Resonancia magnética de la médula espinal		Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> - Sin lesiones - Lesiones de segmento largo (>3 segmentos vertebrales). - Lesiones de segmento corto (<3 segmentos vertebrales). - Localización de lesión 1. Bulbar 2. Cervical 3. Dorsal 4. Lumbar - Tipo de Lesión medular. 1. Central 2. Lateral 3. Anterior 4. Posterior - No realizado

Resultados

Se revisaron 45 expedientes de pacientes, con diagnóstico de enfermedad desmielinizante, descartando los que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y los que a través de su evolución se diagnosticó esclerosis múltiple, síndrome de anticuerpos de antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad neoplásica.

Se incluyeron un total de 27 pacientes, 8/27 con anticuerpos positivos para AQP4-IgG y 3/27 con anticuerpos positivos para AntiMOG, el resto de los pacientes no cuenta con el diagnóstico confirmatorio inmunológico, algunos con resultados negativos para anticuerpos y otros sin contar en ninguno de los episodios con los estudios inmunológicos específicos. El 40.7% (11/27) de sexo masculino y 59.3% (16/27) de sexo femenino, considerando el tipo de enfermedad desmielinizante observamos predominio del género femenino en los pacientes en los que se confirmó enfermedad desmielinizante por anticuerpos por AQP4, en una proporción de 1.6:1, a diferencia de la distribución de los pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpo AntiMOG positivo en los que predominó el género masculino con una proporción 2:1, en el resto de enfermedades desmielinizantes con manifestaciones clínicas de enfermedad por anticuerpos por AQP4 o por enfermedad por anticuerpos contra MOG, pero sin estudio inmunológico confirmatorio presentan un predominio en el género femenino, debiendo de mantener seguimiento clínico y de laboratorio para poder clasificarlas al presentar seroconversión. (Ver gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de enfermedades desmielinizantes antiMOG, antiAQP4 y no determinada, por género en pacientes pediátricos, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



La edad de presentación del primer episodio clínico en el grupo de anticuerpos AQP4 positivos fue una edad mínima de 9 años y máxima de 17 años, con una mediana de 13 años, manteniendo la edad mediana de presentación en el segundo episodio y sin diferencias significativas en el tercer episodio, sin embargo, llama la atención que los rangos máximos de presentación se acortan en forma clínicamente significativa en el segundo y tercer episodio; solo 7 pacientes presentaron un segundo evento desmielinizante y 2 un tercer evento desmielinizante. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Distribución por edad y número de evento en pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante con anticuerpos AQP4 positivos, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.

Número de evento	n	AcAQP4+	Edad		
			Mínima	Mediana	Máxima
1	8/8	2	9 años	13 años	17 años
2	7/8	4	11 años	13 años	17 años 7 mes
3	2/8	2	11 años 9 mes	12 años 7 mes	13 años 6 mes

No todos los pacientes presentaron anticuerpos AQP4 positivos al inicio de su enfermedad, 2 fueron positivos en el primer episodio, 4 pacientes presentaron seroconversión en el segundo y 2 pacientes en el tercero.

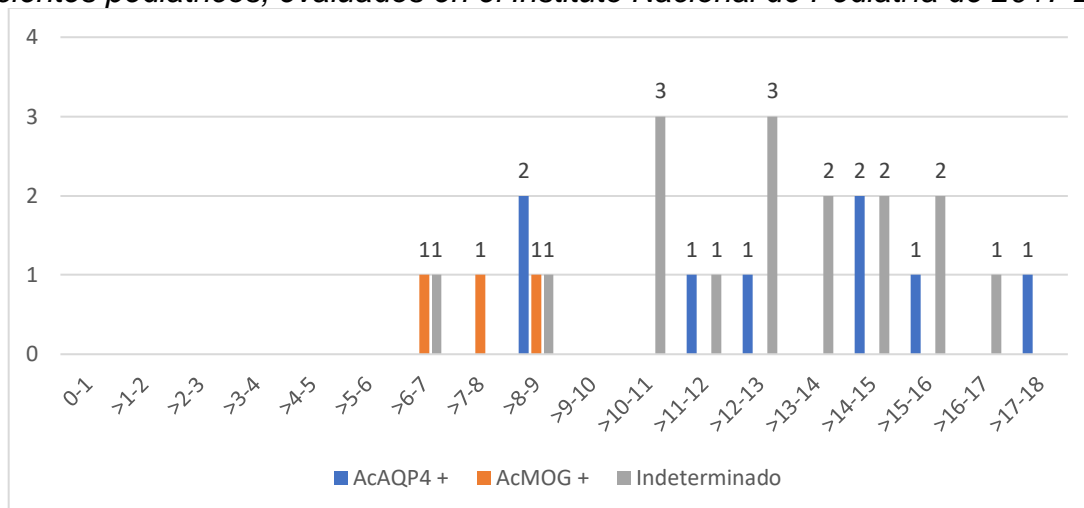
En el grupo de enfermedad desmielinizante con anticuerpo AntiMOG positivo la edad mínima de presentación fue de 6 años 10 meses y una máxima de 9 años, con una mediana de 7 años 3 meses, 2/3 pacientes han presentado un segundo episodio, con intervalos de recaídas semejantes. En el primer episodio fueron antiMOG positivos 2 pacientes y el tercer paciente tuvo seroconversión en su segundo episodio. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Distribución por edad y número de evento en pacientes pediátricos con enfermedad desmielinizante con anticuerpos antiMOG positivos, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.

Número de evento	n	AcMOG +	Edad		
			Mínima	Mediana	Máxima
1	3/3	2	6 años 10 mes	7 años 3 mes	9 años
2	2/3	1	8 años	9 años 3 mes	10 años 7 mes

La presentación de los pacientes con edad desmielinizante con anticuerpos AntiMOG positivos fueron a edades más tempranas en comparación con el grupo de pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos AQP4 positivos, existiendo cierta tendencia en el incremento del número de casos en el grupo de anticuerpos AQP4 positivos al incrementar la edad, tendencia que no se observó en los pacientes con anticuerpos antiMOG positivos. (Ver gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución de enfermedades desmielinizantes antiMOG, antiAQP4 y no determinada, por edad en pacientes pediátricos, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



Con relación a los antecedentes personales patológicos 4/27 pacientes tenían historia de un proceso infeccioso (infección de vía aérea superiores y gastrointestinal remitidas) al inicio del proceso desmielinizante, sin observarse ninguna relación hacia el proceso autoinmune activado, solo un paciente tuvo el antecedente de inmunización contra SarsCov2 dos semanas previas al primer evento. Ninguno de los pacientes presento historia familiar o personal previa de autoinmunidad, previo al cuadro inicial.

Al evaluar la presentación de manifestaciones clínicas observamos que en el primer episodio es factible identificar las manifestaciones clásicas del espectro de enfermedad de neuromielitis óptica con anticuerpos AQP4 positivos, siendo factible la subvaluación de la alteración en oculomotores y de cerebelo, llama la atención que en el segundo episodio predomina el compromiso medular y de nervios craneales; en relación al síndrome de área postrema ninguno de nuestros pacientes cumplió con los criterios operacionales establecidos, pero 4 de 8 pacientes si presentaron vómito que requirió tratamiento farmacológico e hidratación, pero no presentaron correlación con neuroimagen. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Manifestaciones clínicas por evento clínico en pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos AQP4 positivos, en pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.

Número Evento	Neuritis Óptica	Mielitis	Síndrome Piramidal	Síndrome Encefálico	Síndrome Diencefálico	Oftalmoparesia	Síndrome Cerebeloso	Síndrome Área postrema	Vómitos sin lesión en RM
1	4	4	4	0	1	0	2	0	4
2	2	5	5	0	0	4	0	0	1
3	1	0	2	0	0	1	0	0	0

Comparando las manifestaciones clínicas en los pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos AntiMOG positivos observamos que la presentación clínica fue muy similar en el primer y segundo episodio, caracterizándose por neuritis óptica, mielitis, síndrome cerebeloso y piramidal, sin compromiso de la alerta ni crisis epilépticas. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Manifestaciones clínicas por evento clínico en pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos antiMOG positivos, en pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.

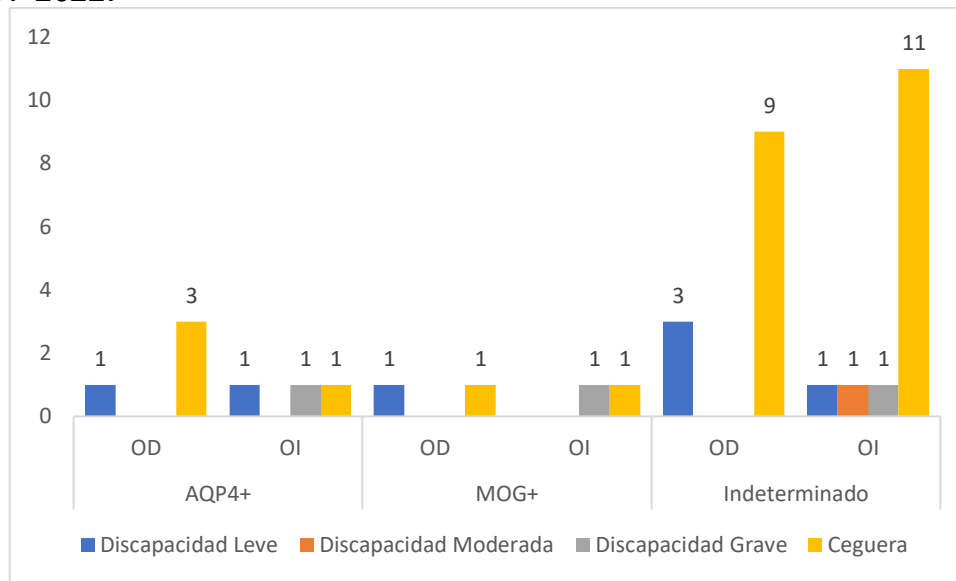
Número Evento	Neuritis Óptica	Mielitis	Síndrome Piramidal	Síndrome Encefálico	Síndrome Diencefálico	Oftalmoparesia	Síndrome Cerebeloso
1	2	1	1	0	0	1	1
2	1	1	1	0	0	1	1

De los 27 pacientes incluidos en este estudio, solo 19 presentaron neuritis óptica dentro de las manifestaciones clínicas en el primer episodio, predominando la variante bilateral secuencial (10/19), seguida por la presentación unilateral (5/19) con predominio en ojo izquierdo (3/19) sin diferencia estadística, y en tercer lugar la presentación bilateral simultánea (3/19), la presentación clínica relacionado con anticuerpos AQP4 positivos fue 2/4 bilateral secuencial, 1/4 unilateral derecha y 1/4 unilateral izquierda; con anticuerpos antiMOG positivos 2/3 debutaron con neuritis óptica bilateral secuencial.

Al analizar la severidad de la neuritis óptica en el primer episodio llama la atención que la agudeza visual esta más comprometida en los pacientes con anticuerpos seronegativos, sin diferencia estadísticamente significativa entre ojo derecho y ojo izquierdo, quedando en segundo lugar los

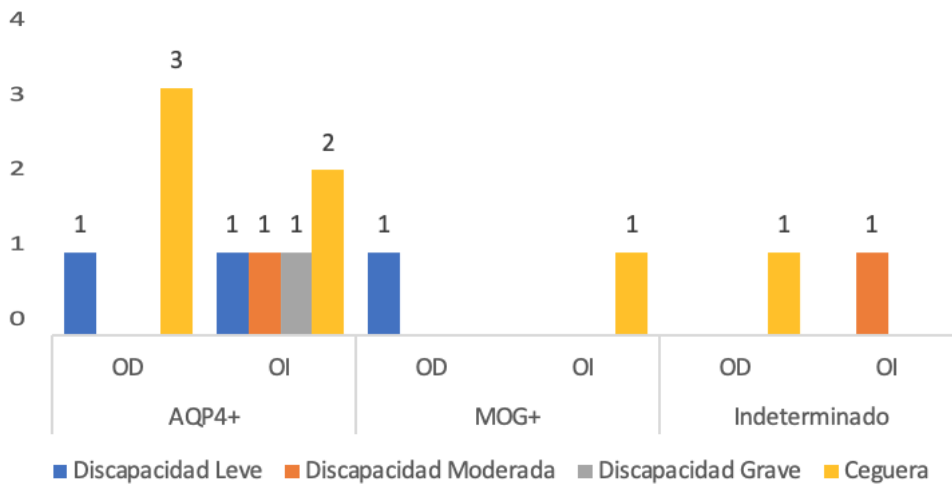
pacientes seropositivos AQP4-IgG (ver gráfico 3), siendo evidente el impacto funcional visual sumatorio en los pacientes con AQP4 seropositivo (ver gráfico 4).

Gráfico 3. Severidad de la discapacidad visual en el primer evento de neuritis óptica, desmielinizantes antiMOG, AntiAQP4 y no determinada, en pacientes pediátricos evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



Discapacidad leve: Agudeza visual 20/40-20/60, Discapacidad moderada: agudeza visual 20/60-20/100, Discapacidad grave: 20/200, Ceguera: menor a 20/200.

Gráfico 4. Severidad de la discapacidad visual en el segundo evento de neuritis óptica, de pacientes con enfermedades desmielinizantes antiMOG, antiAQP4 y no determinada, en pacientes pediátricos evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



Discapacidad leve: Agudeza visual 20/40-20/60, Discapacidad moderada: agudeza visual 20/60-20/100, Discapacidad grave: 20/200, Ceguera: menor a 20/200.

En cuanto al compromiso medular en el primer episodio solo 11/27 presentaron manifestaciones clínicas, 8/11 integraron síndrome medular anterior, 2/11 síndrome medular completo y 1/11 síndrome medular posterior; 8 /11 con afección de cordones laterales.

Los pacientes con anticuerpos AQP4 positivos que presentaron afección medular, 3/4 con síndrome medular anterior y 1/4 síndrome medular completo.

Los pacientes con anticuerpos antiMOG positivo 1 debuto con síndrome medular anterior con afección de cordones laterales.

El déficit motor predominante en el primer episodio fue la paraparesia en 6/12 pacientes, seguido de monoparesia en 3/12, la hemiparesia en 2/12 y solo un paciente ingreso con cuadriparesia.

La afección a nervios craneales es de la manifestación clínicas menos descritas en el primer episodio, identificando afección de tercer par craneal en 4/27 de los pacientes, afección del cuarto par craneal 1/27, afección del sexto par craneal en 2/27 y con afección del séptimo par craneal en 3/27. Ningún paciente con anticuerpos AQP4 presento datos oftalmoparesia, 1 paciente con AntiMOG positivo presento paresia de III, IV y VII par craneal. Ninguno presento compromiso de pares bajos.

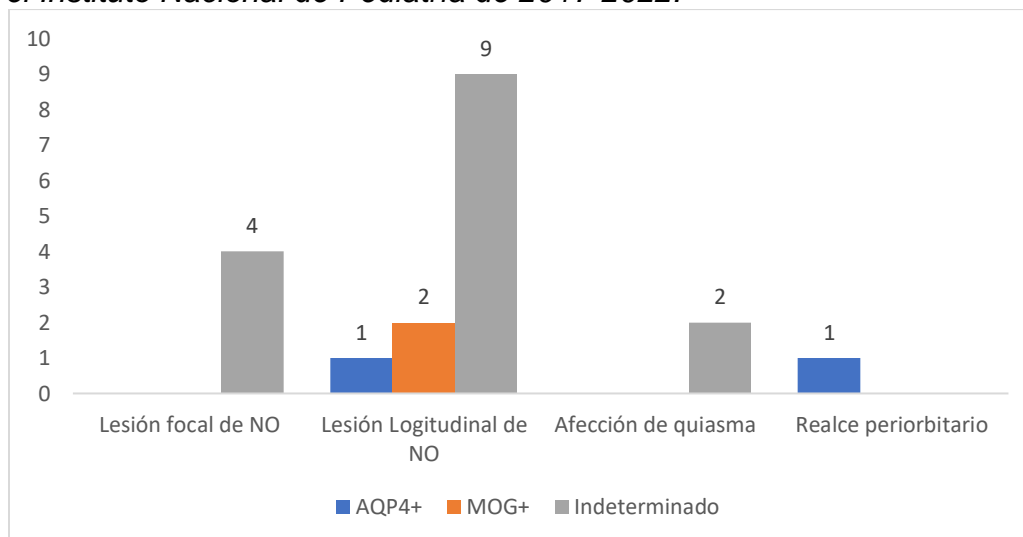
El síndrome cerebeloso en el primer episodio se presentó en 4/27 pacientes: síndrome del vermis cerebeloso en un paciente AntiMOG positivo y uno seronegativo, síndrome cerebeloso izquierdo en un paciente anti AQP4 positivo y pan cerebeloso en un paciente anti AQP4 positivo.

Estudio de resonancia magnética.

Se identificó que los pacientes no cuentan con la evaluación completa radiológica en su primer episodio, muchos de estos extra INP, 22/27 cuentan con resonancia magnética cerebral, 21/27 cuentan con resonancia magnética de nervios ópticos y 20/27 con resonancia magnética de neuroeje, mejorando la evaluación integral en los 12 pacientes que presentaron recaídas, alcanzando una cobertura de estudios RM cerebral 12/12, RM nervios ópticos 12/12 y RM de neuroeje 9/12.

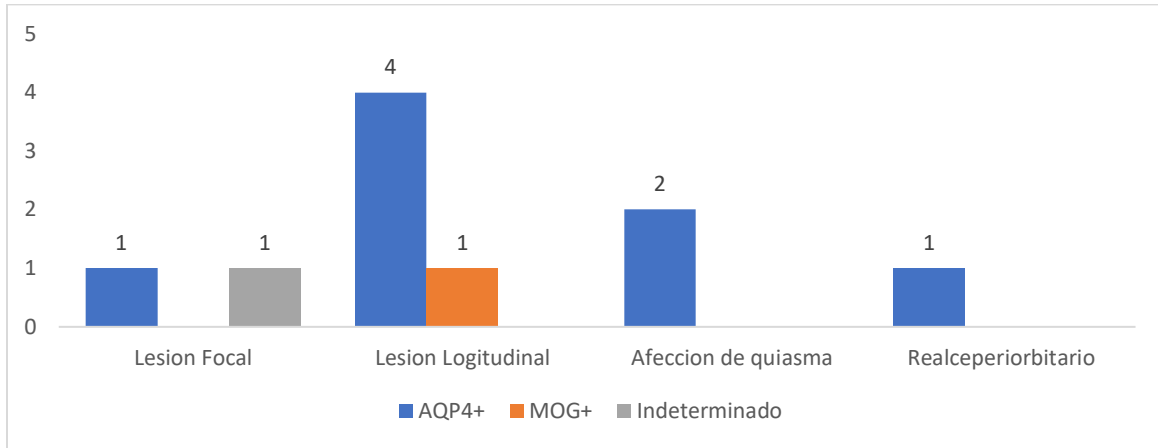
En la resonancia de órbitas en el primer evento se identificaron hiperintensidades de manera longitudinal en nervio óptico en 12/21, lesiones hiperintensas focales en 4/21, no se evidencio lesión en nervio ópticos en 5/21 pacientes, un paciente presento reforzamiento de grasa peri orbitaria con gadolinio (antiAQP4 positivo) y dos pacientes del grupo enfermedad desmielinizante seronegativa presentaron compromiso quiasmático. (ver gráfico 5)

Gráfico 5. Lesiones de nervio óptico por resonancia magnética en el primer evento clínico de pacientes con enfermedades desmielinizantes antiMOG, AntiAQP4 y no determinada, en pacientes pediátricos evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



Los hallazgos radiológicos en resonancia magnética de órbitas en los pacientes que presentaron un segundo episodio fueron más extensos en los pacientes con antiAQP4 positivo, predominando las lesiones longitudinales y el compromiso quiasmático. (Ver gráfico 6)

Gráfico 6. Lesiones de nervio óptico por resonancia magnética en el segundo evento clínico de pacientes con enfermedades desmielinizantes antiMOG, AntiAQP4 y no determinada, en pacientes pediátricos evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



A nivel cerebral se identificaron lesiones hiperintensas pequeñas subcorticales en 8 pacientes, lesiones hiperintensas en cuerpo calloso en 2 pacientes, lesiones hiperintensas peri endimarias en 2 pacientes, en centros semiovaes en un paciente, en cerebelo en 2 pacientes y uno de los pacientes con compromiso de cápsula interna (Ver gráfico 7), incrementando el número de lesiones predominantemente en sustancia blanca en el segundo episodio de los pacientes con enfermedad desmielinizante por anticuerpos AQP4 positivos (Ver gráfico 8)

Gráfico 7. Lesiones cerebrales por resonancia magnética en el primer evento clínico de pacientes con enfermedades desmielinizantes antiMOG, AntiAQP4 y no determinada, en pacientes pediátricos evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.

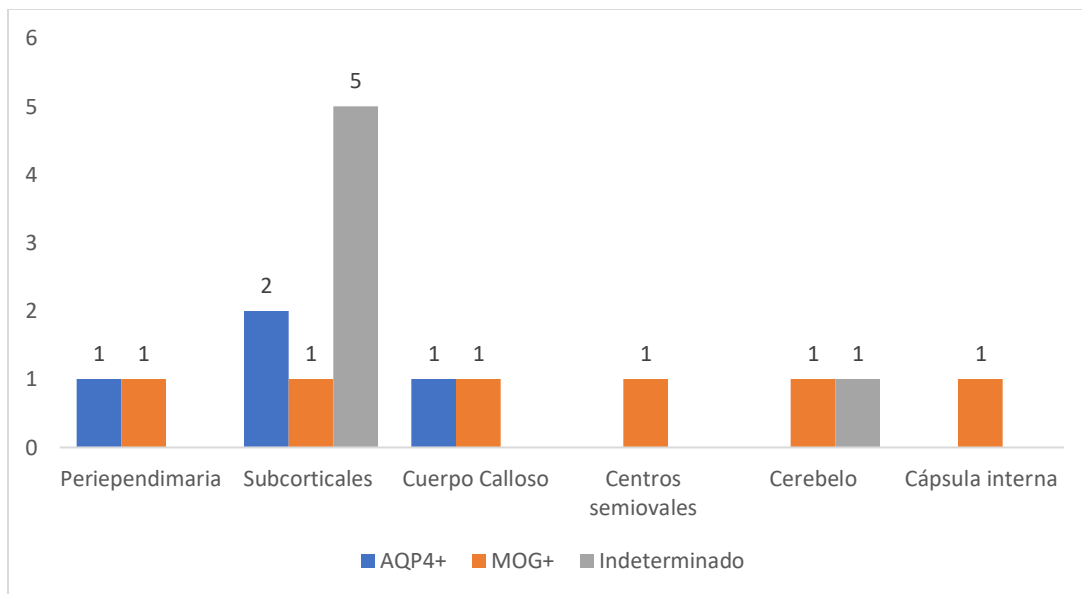
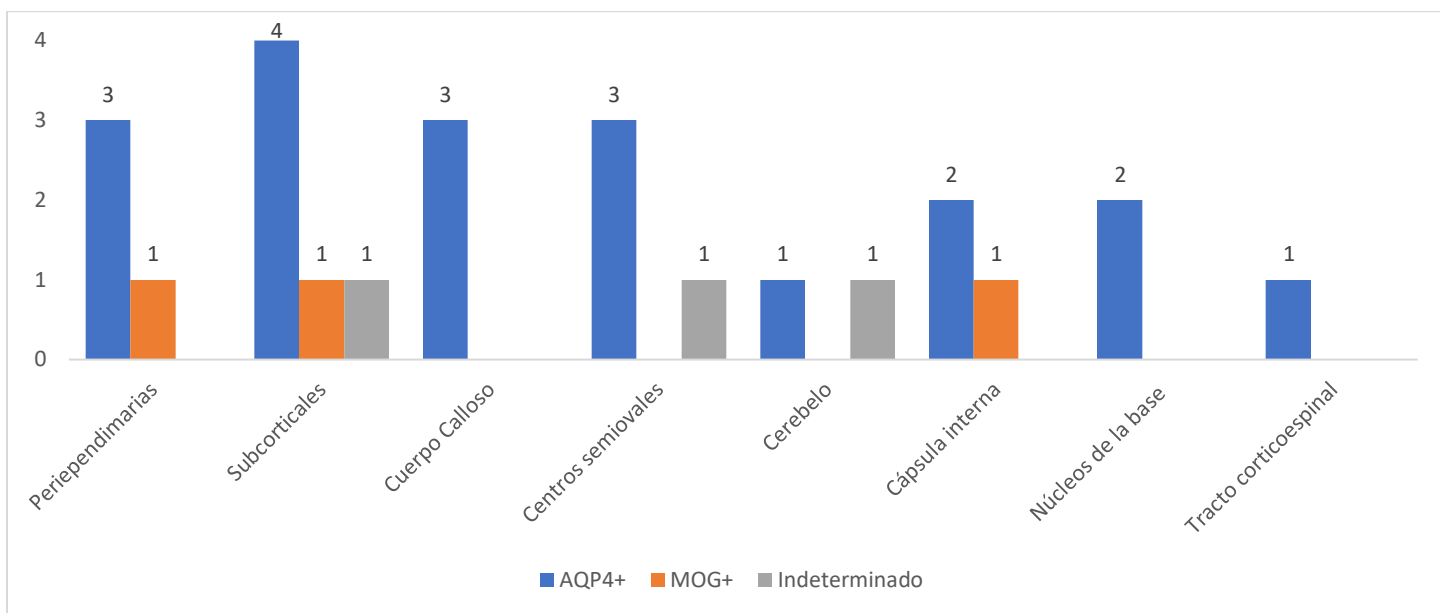


Gráfico 8. Lesiones cerebrales por resonancia magnética en el segundo evento clínico de pacientes con enfermedades desmielinizantes antiMOG, AntiAQP4 y no determinada, en pacientes pediátricos evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.



Se realizó estudio de resonancia magnética de neuroeje a 20/27 pacientes en el primer evento, en 15/20 no se encontró lesión en medula espinal y en 5/20 una lesión longitudinalmente extensa de más de 2 segmentos medulares, el nivel medular más afectado fue el torácico (4/5 pacientes), en segundo lugar, el cervical 2/5 y el lumbar 2/5. En la recaída de 12 pacientes se realizó resonancia magnética de neuroeje en 10/12 pacientes, identificando 4 pacientes con lesiones hiperintensas menor a 3 segmentos medulares (2 pacientes con anticuerpos positivos para AQP4 y 1 paciente con anticuerpos positivos para antiMOG), 3/10 pacientes con lesión hiperintensa mayor a 3 segmentos (Anticuerpos AQP4 positivos) y un paciente con lesiones hiperintensas múltiples confluentes (anticuerpos positivos para AQP4).

Perfil inmunológico complementario:

6 pacientes con anticuerpos antinucleares positivos, un paciente con anti-B2glicoproteínas IgA positiva y 8 con anti-B2glicoproteínas IgM positiva, en diferentes pacientes, no completando criterios clínicos ni radiológicos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ni lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento:

El tratamiento en el primer evento en 18/27 pacientes, en el segundo evento en 10/12 y en tercer evento en 2/3 pacientes se realizó en Instituto Nacional de Pediatría, el resto de los pacientes recibieron atención en otra institución y en algunos el manejo fue ambulatorio por médico de primer contacto.

Los tratamientos más utilizados en la etapa aguda del primer evento fueron metilprednisolona 25/27 pacientes, gammaglobulina endovenosa en 15/27 pacientes, 14/27 pacientes recibieron ambos tratamientos y 6/27 pacientes requirieron terapia de segunda línea con Rituximab dejando como terapia de mantenimiento prednisona en 25/27, azatioprina en 3/27, micofenolato de mofetilo en 10/27, gammaglobulina mensual 1/27 y ciclofosfamida mensual 1/27.

En el segundo evento presentado en 12 pacientes todos recibieron en la fase aguda metilprednisolona, a 9 se les agregó gammaglobulina endovenosa, 6 requirieron de Rituximab y uno paso a plasmaféresis,

quedando con terapia de mantenimiento con prednisona 11 pacientes, 9 con micofenolato de mofetilo, 4 con gammaglobulina y 1 con ciclofosfamida mensual.

Los pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos positivos para AQP4 presentaron mayor número de secuelas, predominando las de tipo visual y en segundo lugar las motoras de tipo piramidal, en comparación con los pacientes con anticuerpos AntiMOG positivos (ver tabla 5).

Tabla 5. Secuelas por evento clínico en pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos AntiMOG positivos y anticuerpos AQP4 positivos, en pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017-2022.

No. de evento	Visual unilateral		Visual bilateral		Síndrome medular		Síndrome piramidal		Secuela cognitiva	
	AQP4+	MOG+	AQP4+	MOG+	AQP4+	MOG+	AQP4+	MOG+	AQP4+	MOG+
1	2	1	2	0	0	0	2	0	0	0
2	0	0	5	0	0	0	3	1	0	0
3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

Los trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central son enfermedades de baja prevalencia en la edad pediátrica, existen pocos estudios epidemiológicos a nivel mundial, en nuestro país solo contamos con series de casos aislados, sin estudios recientes que utilicen la nueva clasificación de enfermedades desmielinizantes propuesta por el Grupo Internacional de Enfermedades Desmielinizantes en la Etapa Pediátrica, siendo subdiagnosticados.

En el Instituto Nacional de Pediatría existe gran interés en el diagnóstico y tratamiento de este grupo de enfermedades, contando con especialistas actualizados en los criterios diagnósticos vigentes, sin embargo, la variabilidad de manifestaciones clínicas, las dificultades para la realización de estudios de neuroimagen en forma temprana, el no contar con el panel inmunológico completo para enfermedades desmielinizantes requiriendo su procesamiento en laboratorios de referencia constituyen un reto para poder establecer el diagnóstico en forma temprana.

Se revisaron los expedientes de pacientes con enfermedades desmielinizantes excluyendo los que tuvieron diagnóstico confirmado de enfermedad autoinmune sistémica (Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y lupus eritematosos sistémico), esclerosis múltiple, enfermedad neoplásica, quedando una cohorte de 27 pacientes de los cuales solo 11 pacientes cubrieron en su totalidad los criterios clínicos, radiológicos e inmunológicos, en el resto de los pacientes algunos cumplían criterios clínicos sin la presencia de autoanticuerpos positivos (alguno por resultados negativos y otros por omisión en su determinación, por dificultades económicas y/o falta de laboratorios de referencia).

En relación al género el sexo femenino tuvo leve predominio con una relación de 1.5:1 considerando el total de los pacientes, manteniendo proporción similar al analizar solo los pacientes con enfermedad desmielinizante por anticuerpos por antiAQP4 positivos (1.6:1), proporción menor en comparación con la gran tendencia de género femenino reportada por Absoud y colaboradores en Reino Unido (9:1) y Chitnis y colaboradores en Estados Unidos (3.5:1); otra diferencia poblacional de nuestra serie es el predominio del género masculino 2:1 en pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos antiMOG positivos en comparación a las series de pacientes reportados a nivel internacional, sin embargo, hay que considerar con cautela esta distribución tomando en cuenta el tamaño de la muestra. La distribución por edad presenta una tendencia similar a las publicaciones internacionales, siendo de inicio más temprano la presentación del primer evento en el grupo de pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpo antiMOG positivo: edad mínima 6 años 10 meses, edad máxima 9 años, Mdn de 7 años 3 meses en comparación con la edad de presentación del primer episodio de los pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos AQP4 positivos, teniendo mayor dispersión en la distribución de edades encontrando una edad mínima de inicio a los 9 años de edad y una

máxima de 17 años. Considerando las edades mínimas y máximas de presentación por el número de evento observamos que el tercer evento en los pacientes AQP4 positivo se acorta (edad mínima 11 años 9 meses, edad máxima 13 años 6 meses), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en las edades de presentación por evento en el grupo de antiMOG positivo; a nivel poblacional no hemos registrado pacientes en la edad preescolar con antiMOG positivo en comparación a lo descrito por los grupos de enfermedades desmielinizantes.

No se encontró ninguna asociación significativa entre los antecedentes de infección previa, inmunización y el desarrollo de enfermedad desmielinizante antiMOG/antiAQP4.

Las manifestaciones clínicas predominantes en el primer episodio de los pacientes con enfermedad desmielinizante antiAQP4 positiva cumplen con las definiciones operacionales establecidas excepto el síndrome de área postrema, si bien 4 de los pacientes presentaron vomito incoercible, no se demostró correlación radiológica, observando cambios en el perfil clínico en el segundo episodio en donde predominaron las manifestaciones medulares y de nervios craneales. El grupo de pacientes con enfermedad desmielinizante con anticuerpos antiMOG positivos presentó manifestaciones clínicas similares en el primer y segundo episodio: neuritis óptica, mielitis, síndrome cerebeloso y piramidal, compatible con lo reportado en la literatura internacional.

Al analizar el comportamiento de la neuritis óptica en la cohorte de 27 pacientes observamos que la variante bilateral secuencial fue la más frecuente (10/19), siendo la variante más frecuente también al evaluar su presentación asociada a la presencia de anticuerpos antiAQP4 y antiMOG, observando mayor severidad de presentación y discapacidad de moderada a severa en el grupo de enfermedades desmielinizantes por AQP4 positivos. En el grupo de pacientes con antiMOG positivos que presentaron neuritis óptica uno quedó con disfunción moderada visual unilateral.

Los estudios de resonancia magnética fueron incompletos en nuestra cohorte siendo más frecuente la falta de la evaluación completa radiológica en el primer episodio, no teniendo control en este punto ya que algunos de los pacientes recibieron atención del primer episodio en otra institución, sin embargo, llama la atención que en el seguimiento radiológico de los episodios subsecuentes no se contó con los estudios completos de resonancia magnética en el 100% de los eventos, quedando incompleta la evaluación de neuroeje en 3 episodios. Se identificaron lesiones longitudinales en los tres grupos de pacientes, predominando en el grupo de diagnóstico no confirmado y en segundo lugar en los pacientes con antiMOG positivo, cambiando la distribución de presentación en el segundo evento clínico en donde predominaron las lesiones longitudinales de nervio óptico en los pacientes con

antiAQP4 positivos. Las lesiones identificadas en sustancia blanca predominaron en los pacientes con anti AQP4 positivos sin tener un patrón radiológico específico, incrementando en número en el segundo episodio.

Dentro del abordaje integral inmunológico se identificó anticuerpos antinucleares débilmente positivos en 6 pacientes, uno con antiB2glicoproteína IgA y 8 con antiB2glicoproteína IgM, en diferentes episodios, sin integrar criterios diagnósticos confirmatorios de estas patologías, manteniendo controles cada 6 meses, para vigilar su comportamiento.

El tratamiento más utilizado en fase aguda fue la metilprednisolona y en segundo lugar la gammaglobulina endovenosa, la mayoría de los pacientes recibió los dos tratamientos en forma simultánea, teniendo que utilizar en 6 pacientes rituximab y en uno plasmaféresis por falla terapéutica; todos los pacientes continuaron con tratamiento de mantenimiento con prednisona combinado con micofenolato en su mayoría, azatioprina, retirando en forma gradual el esteroide; cuatro pacientes reciben gammaglobulina por la severidad y recurrencia de los episodios y uno se encuentra en esquema ciclofosfamida mensual con antecedente de anafilaxia a rituximab.

Conclusiones

Las enfermedades desmielinizantes continúan siendo un reto diagnóstico y terapéutico aun en instituciones de tercer nivel con nivel especializado en patologías autoinmunes.

Es importante conocer el perfil clínico de nuestra población en los diferentes grupos de edad y en la asociación con la presencia de anticuerpos antiAQP4 y antiMOG, recordando que si bien no son patognomónicos de los espectros neuromielitis óptica por AQP4 y MOGAD su identificación es un elemento fundamental para la toma de decisiones terapéuticas y el diseño de protocolos de vigilancia.

La demanda creciente de este grupo de pacientes es cada vez mayor, considerando importante establecer las estrategias para estructurar los protocolos diagnósticos y de tratamientos, imperando la integración formal de la clínica de enfermedades desmielinizantes en la edad pediátrica, con objetivos asistenciales, educativos y de investigación.

En nuestra serie de pacientes identificamos diferencias poblacionales las cuales deben de ser tomadas con cautelas, considerando el tamaño de la muestra, siendo evidente la severidad de la instalación de las manifestaciones clínicas en comparación a la población adulta agregándose las limitaciones de alternativas de tratamiento en la edad pediátrica.

Es importante continuar el seguimiento de los pacientes con diagnostico confirmado y no descuidar el seguimiento integral de los pacientes en los que no ha sido factible confirmar el diagnóstico, debiendo de analizar en un segundo tiempo el comportamiento de los que continúan con criterios clínicos y radiológicos, pero persisten seronegativos, comportamientos clínicos desconocidos en población pediátrica a nivel internacional.

Referencias.

1. Tanaka S, Hashimoto B, Izaki S, Oji S, Fukaura H, Nomura K. Clinical and immunological differences between MOG associated disease and anti AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders: Blood-brain barrier breakdown and peripheral plasmablasts. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun; 41:102005.
2. Papp, V., Magyari, M., Aktas, O., Berger, T., Broadley, S. A., Cabre, P., Jacob, A., Kira, J. I., Leite, M. I., Marignier, R., Miyamoto, K., Palace, J., Saiz, A., Sepulveda, M., Sveinsson, O., & Illes, Z. (2021). Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica. *Neurology*, 96(2), 59–77.
3. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, Matiello M, Kale N, Wingerchuk DM, Mandrekar J, Sagen JA, Fryer JP, Robinson AB, Pittock SJ. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016 May;79(5):775-783.
4. Bukhari W, Prain KM, Waters P, Woodhall M, O'Gorman CM, Clarke L, Silvestrini RA, Bundell CS, Abernethy D, Bhuta S, Blum S, Boggild M, Boundy K, Brew BJ, Brown M, Brownlee WJ, Butzkueven H, Carroll WM, Chen C, Coulthard A, Dale RC, Das C, Dear K, Fabis-Pedrini MJ, Fulcher D, Gillis D, Hawke S, Heard R, Henderson APD, Heshmat S, Hodgkinson S, Jimenez-Sanchez S, Killpatrick T, King J, Kneebone C, Kornberg AJ, Lechner-Scott J, Lin MW, Lynch C, Macdonell R, Mason DF, McCombe PA, Pender MP, Pereira JA, Pollard JD, Reddel SW, Shaw C, Spies J, Stankovich J, Sutton I, Vucic S, Walsh M, Wong RC, Yiu EM, Barnett MH, Kermod AG, Marriott MP, Parratt JDE, Slee M, Taylor BV, Willoughby E, Wilson RJ, Vincent A, Broadley SA. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):632-638.
5. Holroyd KB, Aziz F, Szolics M, Alsaadi T, Levy M, Schiess N. Prevalence, and characteristics of transverse myelitis and neuromyelitis optical spectrum disorders in the United Arab Emirates: A multicenter, retrospective study. *Clin Exp Neuroimmunology*. 2018 Aug;9(3):155-161.
6. Gudjonsson BT, Haraldsson Á, Einarsdóttir H, Thorarensen Ó. Nationwide Incidence of Acquired Central Nervous System Demyelination in Icelandic Children. *Pediatr Neurol*. 2015 Dec;53(6):503-7.
7. Boesen MS, Magyari M, Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Born AP, Uldall PV, Blinkenberg M. Pediatric-onset multiple sclerosis and other acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Denmark during 1977-2015: A nationwide population-based incidence study. *Mult Scler*. 2018 Jul;24(8):1077-1086.
8. Dagur Ingi Jonsson, Olafur Sveinsson, Ramil Hakim, Lou Brundin, Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15): 688. Erratum for: *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2): e181-e189
9. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, et al. Neuromyelitis optical spectrum disorders: comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e225.
10. Alvarenga, M. P., Schmidt, S., & Alvarenga, R. P. Epidemiology of neuromyelitis optical in Latin America. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 2017; 3(3).
11. Dutra, B. G., da Rocha, A. J., Nunes, R. H., & Maia, A. C. M. Neuromyelitis optical spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Radio graphics*, 2018; 38(1), 169–193.
12. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018 Mar 29;11:1756286418762083
13. Bradl M, Reindl M, Lassmann H. Mechanisms for lesion localization in neuromyelitis optica spectrum disorders, *Acta Neuropathol*, 2018; 133(1): 13-24.

14. Metz I, Weigand SD, Popescu BF, Frischer JM, Parisi JE, Guo Y, Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2014 May;75(5):728-38.
15. Duan T, Smith AJ, Verkman AS. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica produced by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Jul 11;7(1):112.
16. Kwon YN, Waters PJ, Kim M, Choi YS, Kim JW, Sung JJ et al. Peripherally derived macrophages as major phagocytes in MOG encephalomyelitis. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*. 2019 Sep 1;6(5).
17. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, Thaler FS, Gerdes LA, Laurent S, Gerhards R, Brändle S, Dornmair K, Breithaupt C, Krumbholz M, Moser M, Krishnamoorthy G, Kamp F, Jenne D, Hohlfeld R, Kümpfel T, Lassmann H, Kawakami N, Meinl E. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Ann Neurol*. 2018 Aug;84(2):315-328
18. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, Petzold A, Biousse V, Newman NJ, Galetta SL. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023 Jan;22(1):89-100.
19. Magdalena C, Clarissa A, Sutandi N. Comparative Analysis of Treatment Outcomes in Patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Treated with Rituximab, Azathioprine, and Mycophenolate Mofetil: A Systematic Review and Meta-analysis. *Innov Clin Neurosci*. 2022 Apr-Jun;19(4-6):51-64.
20. Mader, Simone; Kümpfel, Tania; Meinl, Edgar. Novel insights into pathophysiology and therapeutic possibilities reveal further differences between AQP4-IgG- and MOG-IgG-associated diseases. *Current Opinion in Neurology* 33(3):p 362-371, June 2020.
21. Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jul 31;13:17.
22. Bollo, L., Iaffaldano, P., Ruggieri, M., Palazzo, C., Mastrapasqua, M., Manni, A., Paolicelli, D., Frigeri, A., & Trojano, M. Longitudinal Evaluation of Serum MOG-IgG and AQP4-IgG Antibodies in NMOSD by a Semiquantitative Ratiometric Method. *Frontiers in Neurology*, 2021; 12, 217.
23. Gomes ABAGR, Adoni T. Differential diagnosis of demyelinating diseases: what's new? *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2022May;80(Arq. Neuro-Psiquiatr., 2022 80(5) suppl 1):137–42.
24. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicinas*. 2019 Junio 12;7(2):42.
25. Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Cody M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children. *Neurology* 2016;86(8):245–252. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002283.
26. Gombolay G, Chitnis T. Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 May 2;20(6):19. DOI: 10.1007/s11940-018-0502-9.
27. Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016;87(2):2006–15. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003318.
28. Tenenbaum S, Yeh E, Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Front Pediatr*. 2020;8(3):1-15. DOI:10.3389/fped.2020.00339

29. Chang V, Chang, H. Recent Advances in the Understanding of the Pathophysiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2019; 2(5):1-20. DOI:10.1111/nan.12574.
30. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optical: A multicenter study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9(1):1-14. doi:10.1186/1742-2094-9-14
31. Yeh E, Graves J, Benson L, Wassmer E, Waldman A. Pediatric optic neuritis. *Neurology*. 2016; 9(2):53-58. DOI:10.1212/wnl.0000000000002822.
32. Chiganera H, Hryba J, Carnero E. Mielitis y lupus: clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión. *ReumatolClin*.2017;13(6):344–348. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.06.004.
33. Williams J, Speyer C, Kreps D, Kimbrough D, Costenbader K, Bhattacharya S. Spinal cord syndromes in patients with systemic lupus erythematosus: differentiating lupus myelitis, neuromyelitis optical, and multiple

Cronograma de Actividades

Actividades	Ago.22	Sep.22	Oct. 22	Nov.22	Dic. 22	En.23	Feb.23	Mar.23	Abr. 23	May. 23	Jun.23	Jul.23	Ag.23
Búsqueda bibliográfica													
Marco Teórico													
Metodología													
Revisión y aprobación Grupo Académico													
Recolección de información													
Procesamiento de información													
Redacción de tesis													
Presentación de tesis													