

Esclerosis múltiple en la población pediátrica

Multiple sclerosis in the paediatric population

Gustavo A. Suárez Z., Timothy E. Lotze, George J. Hutton,
Victor M. Rivera

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad que afecta mujeres de ancestro europeo principalmente entre la tercera y cuarta década de la vida, y tiene una prevalencia aproximada de 60 a 100 habitantes/100.000 en los Estados Unidos y superior a 140/100.000 en países del norte de Europa. El diagnóstico es bastante infrecuente en niños; del total de pacientes con EM en el mundo se estima que solo el 2.7-5 por ciento son menores de 18 años, menos del 1 por ciento son menores de 10 años y las manifestaciones clínicas pueden ser diferentes en comparación con lo visto en poblaciones de mayor edad. Es importante tener siempre entre el diagnóstico diferencial la encefalomiелitis aguda diseminada (EAD) con sus formas recurrente y multifásica, la neuromielitis óptica (NMO), las enfermedades mitocondriales y el síndrome clínico aislado (SCLA) entre otros. Los medicamentos utilizados para el tratamiento agudo o crónico en adultos de la enfermedad son los mismos utilizados en niños pero siempre teniendo en cuenta que los estudios no son tan amplios, además de la edad y el peso del paciente para determinar la mejor dosis del tratamiento.

El presente documento tiene por objetivo formular recomendaciones en cuanto al diagnóstico, pronóstico y manejo más adecuado de la enfermedad en esta población.

PALABRAS CLAVE: esclerosis múltiple, edad pediátrica, neuromielitis óptica, tratamiento.

(Gustavo A. Suárez Z., Timothy E. Lotze, George J. Hutton, Victor M. Rivera. Esclerosis múltiple en la población pediátrica. Acta Neurol Colomb 2007;23:134-140).

SUMMARY

Multiple Sclerosis (MS) is a disease which affects mainly women population between the third and fourth decade of life and european ancestry with a prevalence of 60-100/100.000 population in the USA. The diagnosis is very infrequent in the pediatric population (18 years old or younger), been only 2.7-5 per cent of the total population with MS and the clinical manifestations may vary in comparison with older population. It is always important to have in mind the differential diagnosis which include acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) with its recurrent and multiphasic forms, neuromyelitis optica (NMO), mitochondrial diseases and the clinically isolated syndrome (CIS) among others.

The medications for acute or chronic disease for adults are the same used for children. We need to have into consideration that the studies have only described a small population of these patients receiving therapy and that the dose may vary according to the age and weight of the patient.

The present document will make emphasis in diagnosis, prognosis and therapy for MS in this special population.

KEY WORDS: multiple sclerosis, children, neuromyelitis optica, treatment.

(Gustavo A. Suárez Z., Timothy E. Lotze, George J. Hutton, Victor M. Rivera. Multiple sclerosis in the paediatric population. Acta Neurol Colomb 2007;23:134-140).

Recibido: 30/04/07. Revisado: 10/07/07. Aceptado: 30/07/07.

Gustavo A. Suárez Z., MD. Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine. **Timothy E. Lotze, MD.** Department of Neurology, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine. **George J. Hutton, MD.** Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine. **Victor M. Rivera, MD, FAAN.** Maxine Mesinger Multiple Sclerosis Clinic, Department of Neurology, Baylor College of Medicine.

Correspondencia: Gustavo A. Suárez Z., MD. 6501 Fannin st, NB 100 Houston, Texas 77054 USA Tel: 713-798-6296 Fax: 713-798-0115

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante con componente inflamatorio y degenerativo que típicamente afecta adultos jóvenes entre la tercera y cuarta década de la vida, mujeres de ancestro europeo y que viven en latitudes distantes del ecuador. La causa de la enfermedad no está del todo clara, se considera que es una condición que involucra múltiples factores ambientales que desencadenan la enfermedad en pacientes genéticamente susceptibles.

Los primeros datos respecto a inicio temprano de la enfermedad son confusos. Inicialmente Pierre Marie en 1883 (1) presentó la descripción de 13 casos, sin embargo el caso temprano más claro fue descrito posiblemente por Eichhorst en 1896, aunque se cuestiona una posible alteración mitocondrial, en un niño de ocho años que presentó debilidad en ambas piernas. El paciente había presentado previamente temblor de intención, cambios frecuentes del estado de ánimo, alteraciones cognitivas, disartria y atrofia óptica, su madre sufría de la misma enfermedad.

Fue solo hasta los años cincuenta cuando la EM en niños surgió como entidad diferente. En la actualidad no hay duda que la EM en niños es rara pero definitivamente más que un dato curioso (2).

El riesgo sufrir EM durante la vida, si se tienen parientes afectados en primer grado con esta enfermedad es cercano al 5 por ciento y el riesgo en gemelos monoigóticos es cercano al 30 por ciento (3). Entre los factores ambientales más estudiados se encuentra la exposición al virus del Ebstein-Barr (EB), con una mayor prevalencia de anticuerpos IgG contra EB en niños con EM en comparación con niños que no sufren la enfermedad (4).

La EM pediátrica se define como el inicio de EM antes de los 16 años, también se conoce como EM de inicio temprano o EM juvenil. Hay que tener en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden variar en comparación con las de los adultos, el diagnóstico diferencial es amplio y los medicamentos usados para tratamiento en los adultos también han mostrado beneficio en los niños (5).

EPIDEMIOLOGIA

Se estima que la población pediátrica en Estados Unidos con EM es de aproximadamente 2.5/100.000 niños, es decir que aproximadamente 10.000 niños padecen la enfermedad en esta región del mundo (6).

Los pacientes menores de 18 años afectados con EM alcanzan como máximo al 5 por ciento de todos los pacientes con EM y solamente el 1 por ciento son pacientes menores de 10 años; las mujeres presentan la enfermedad con mayor frecuencia que los hombres con una razón de 2:1 ó 3:1. A diferencia de la población adulta, los pacientes pediátricos con EM son más frecuentemente de orígenes diferentes al europeo aunque no está clara la razón de tal hallazgo (7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

90 por ciento de los niños tienen la forma de EM llamada exacerbación-remisión (ER), la forma primaria progresiva (PP) es mucho menos frecuente en niños, sólo 3 por ciento, comparativamente con adultos. La presentación clínica inicial es muy similar a la de los adultos, siendo los síntomas sensoriales los más frecuentes (26 por ciento), seguidos por neuritis óptica (14-21 por ciento), síndromes de tallo (12 por ciento) y alteraciones de la marcha (8 por ciento). En las niñas son más frecuentes las alteraciones sensitivas o del tallo y en los niños alteraciones motoras o de la marcha (8); cabe mencionar que la progresión del EDSS (Expanded Disability Scale Score) es más lenta en el tiempo a diferencia de los adultos. Por último, es importante anotar que la presencia de convulsiones o alteraciones de conciencia es más frecuente en niños y esto nos debe hacer pensar en la posibilidad de encefalomielitis aguda diseminada (EAD).

En lo que respecta a la neuritis óptica, ésta puede presentarse como síndrome clínico aislado y se debe analizar el riesgo de desarrollar EM posteriormente. Hay pocos estudios que se refieren a este tema, 42 por ciento la presentan de forma bilateral, 58 por ciento unilateral, 56 por ciento presentan dolor retro-ocular, 67 por ciento tienen alguna alteración al fondo de ojo, el 17 por ciento tienen historia familiar de EM, 97 por ciento presentaron RM cerebral anormal,

54 por ciento lesiones separadas del nervio óptico y el 83 por ciento recuperaron la visión completamente. 36 por ciento desarrollaron EM (8). Los factores de riesgo mas importantes para el desarrollo de EM posteriormente al episodio son la presencia de neuritis óptica bilateral (simultánea, secuencial o recurrente), la presencia de resonancia cerebral anormal, la presencia de lesiones en la RM fuera los nervios ópticos o las alteraciones al examen físico aparte de la alteración visual (8,9). En el caso de otros episodios desmielinizantes aislados, el riesgo de EM en el futuro se aumenta si el paciente es mayor de 10 años y se disminuye si hay alteración de conciencia o lesiones medulares (10).

DIAGNOSTICO

El grupo internacional para el estudio de EM pediátrica está de acuerdo en utilizar los criterios de McDonald de 2001(11); (Tablas 1-3) para EM eliminando cualquier límite de edad, incluyendo el criterio de diseminación en tiempo y espacio por RM de esa propuesta y que difiere ligeramente de los criterios de 2005 (12). Cada evento neurológico debe estar separado al menos tres meses y el paciente no debe haber recibido

esteroides por lo menos durante un mes antes del nuevo episodio (13).

En lo que se refiere a los hallazgos de RM, 53 por ciento de los pacientes presenta los criterios de diseminación espacial luego del primer evento y 67 por ciento luego del segundo episodio, está dentro los requisitos exigidos, la presencia de al menos una lesión yuxtacortical (72 %) el más frecuente (14). Esto implica decir que la población pediátrica presenta menor cantidad de lesiones al momento de hacer el diagnóstico de EM en comparación con los adultos.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en 60 por ciento de los pacientes. El 40 por ciento muestra aumento leve del número de leucocitos (menos de 50 células) o proteínas elevadas (menos de 75). Se puede ver síntesis aumentada de IgG en el 80 por ciento de los casos y presencia de bandas oligoclonales en el 40-92 por ciento de los pacientes. Los resultados se deben interpretar de acuerdo al cuadro clínico de paciente (15,16).

En cuanto a otros estudios entre los cuales se encuentran los potenciales evocados, en 46 por ciento (17) de los casos pueden mostrar lesiones que no se han manifestado clínicamente, sienten

TABLA 1. CRITERIOS DE McDONALD DE 2001.

Ataques	Lesiones objetivas	Requisitos adicionales para hacer el diagnóstico
2 o más	2 o más	Ninguno. La evidencia clínica es suficiente; la evidencia adicional debe ser consistente con EM.
2 o más	1	Diseminación en espacio por resonancia ó 2 ó más lesiones en resonancia con LCR positivo o esperar por nuevo ataque que afecte otra zona en el SNC.
1	2 o más	Diseminación en tiempo por resonancia o segundo evento clínico.
1	1	Diseminación en espacio por resonancia ó 2 ó más lesiones en resonancia con LCR positivo Y diseminación en tiempo por resonancia o segundo evento clínico.
0(progresión)		LCR positivo y:1)Diseminación en espacio demostrado por 9 o más lesiones cerebrales en T2 o 2) dos o más lesiones en médula espinal o 3) 3 o 4 lesiones cerebral y una medular o PEV anormales o diseminación en tiempo por RM o progresión por un año.

TABLA 2. DISEMINACIÓN EN ESPACIO POR RMN.

3 de 4
Una lesión cerebral o en médula espinal que realce con Gadolinio o 9 lesiones en T2.
Una o más lesiones infratentoriales.
Una o más lesiones yuxtacorticales.
3 o más periventriculares.

TABLA 3. DISEMINACIÓN EN TIEMPO. PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP 2007.

RMN 3 o más meses luego de evento clínico inicial
Lesión en resonancia que realza con el medio de contraste en localización diferente al evento inicial.
Nueva lesión detectada en T2 en cualquier momento después de evento clínico inicial en comparación con Resonancia previa tomada al menos 3 meses luego de evento clínico inicial.

esto más importante en mayores de 13 años. Los PEV están alterados en 36 por ciento seguidos de los somatosensoriales (9 por ciento) y de los de tallo (6 por ciento); los dos últimos no son de mucha utilidad de acuerdo a los criterios diagnósticos.

Respecto al uso de otras neuroimágenes, hay estudios pequeños que demuestran la posible utilidad de técnicas como la espectroscopia o técnicas de difusión

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es amplio, va desde otras enfermedades desmielinizantes, lesiones tumorales, enfermedades inmunológicas, infecciones, alteraciones vasculares, leucodistrofias, déficits nutricionales y alteraciones metabólicas entre otras (Tabla 4). En este documento vamos solo a describir brevemente las más comunes.

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA (EAD)

Es el diagnóstico diferencial con EM más importante. Es una enfermedad desmielinizante que se presenta principalmente luego de infecciones (60 por ciento) o vacunación (12 por ciento), generalmente monofásica con una duración de semanas a meses y puede ser recurrente. Se caracteriza por ser de inicio agudo o subagudo. El paciente muestra alteraciones multifocales del SNC. Los criterios diagnósticos (13) incluyen alteración del estado de conciencia (confusión, irritabilidad, somnolencia o coma) que siempre debe estar presente y que puede estar asociada a ataxia, hiperreflexia, convulsiones, fiebre, vómito, cefalea o meningismo que deben seguirse de mejoría aunque pueden presentarse síntomas residuales, sin existir un antecedente previo sugestivo de episodio desmielinizante. La RM evidencia lesiones asimétricas, grandes, diseminadas y confluentes del SNC (supra e

TABLA 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EM EN NIÑOS.

Enfermedades desmielinizantes	Esclerosis Múltiple NMO Encefalomiélitis aguda diseminada (Recurrente o multiphásica) Síndrome Clínico Aislado
Tumorales	Astrocitoma Metástasis. Lymphoma
Inmunológicas	LES, Síndrome antifosfolípido, AR, Enf. de Sjogren, Granulomatosis de Wegener, Sarcoidosis.
Metabólicas	Hipotiroidismo, Hemocistinuria, Porfiria.
Infecciosas	E. de Lyme, HIV, LPM, Sífilis, Mycoplasma.
Vasculares	ACV, CADASIL, MAV, Vasculitis del SNC.
Nutricionales	Déficit de Vit. B12, A. Fólico, Tolueno.
Adrenoleucodistrofias	
E. Mitocondriales	

infratentoriales) que pueden tener realce o no con el medio de contraste. El LCR puede ser normal pero se pueden ver bandas oligoclonales en más del 50 por ciento de los casos con aumento leve de leucocitos y proteínas. El tratamiento agudo es con bolos de metilprednisolona (30mg/k día por 5 días) seguido por prednisolona oral (disminución lenta); si no hay mejoría con este tratamiento se puede hacer plasmaféresis, siete intercambios en 14 días o IvIg 2 mg/k dosis total administrada en 3-5 días. Por último se debe evitar vacunar al paciente durante los seis meses siguientes al proceso inflamatorio. El pronóstico es generalmente bueno, solo el 30 por ciento de los pacientes presentará un segundo episodio en 4 años, 5 por ciento mueren por la enfermedad o complicaciones asociadas a esta, el 70 por ciento se recuperan completamente y el 30 por ciento pueden quedar con algún tipo de secuela (18-20).

La forma recurrente de EAD se define como un nuevo evento con recurrencia de síntomas iniciales tres meses después del evento inicial, al menos un mes después de haber terminado los corticoides, sin evidencia de lesiones por clínica o RM en áreas diferentes a las evidenciadas inicialmente aunque las lesiones iniciales pueden haber crecido (13); y la forma multifásica que corresponde a un nuevo ataque de EAD tres o más meses después del ataque inicial, al menos un mes después de haber terminado los corticoides y hay evidencia de nuevas áreas afectado por RM o al examen clínico sin que halla una mejor explicación para estos hallazgos (13).

SÍNDROME CLÍNICO AISLADO (SCLA)

Es el primer evento clínico de síntomas que involucran el SNC presumiblemente de origen inflamatorio-desmielinizante sin historia de eventos similares previos, excluye un evento asociado a encefalopatía, mono o poliregional, y la RM puede tener valor predictivo en lo que se refiere a recurrencia.

El mayor riesgo de desarrollar EM luego de este evento está en niños mayores de 10 años con RM anormal sugestiva de EM y como ya mencionamos antes, lesión del nervio óptico que puede ser bilateral (21,22).

NMO

Son pocos los casos reportados en la literatura, no esta clara la frecuencia y parece que los niños tienen un mejor pronóstico en comparación con los adultos (23). Los criterios diagnósticos actuales incluyen (24) la historia de neuritis óptica y mielitis asociados a dos de los siguientes tres: una lesión medular que se extiende por más de tres segmentos vertebrales, RM que no reúne criterios para EM y la presencia de anticuerpos IgG-NMO en sangre.

TRATAMIENTO DE EM

Debe hacerse de manera multidisciplinaria incluyendo neurología, psicología, terapia física, rehabilitación y el grupo de enfermedades del sueño. Está demostrado que aparte de la disfunción física, esta población es vulnerable a los problemas cognitivos y del sueño, la fatiga y espasticidad a las alteración de esfínteres, depresión y problemas de adaptación con las personas de su misma edad (25).

El manejo del evento agudo debe hacerse con metilprednisolona 30mg/kg día por 3-5 días seguido de prednisolona oral por 11 días, esto ayuda a obtener una recuperación neurológica más rápida pero no influye en el pronóstico a largo plazo. Hay otros estudios pequeños que ofrecen como opciones el uso de ACTH, plasmaféresis o inmunoglobulina GIV (IBIV), los dos últimos cuando no hay mejoría o se presenta progresión del evento luego del uso de corticosteroides (26).

No hay estudios fase III en esta población en lo que respecta al uso de terapias modificadoras de la enfermedad. En el caso de SCLA, a diferencia de los adultos recomendamos esperar a un segundo evento clínico.

En los pacientes con diagnóstico confirmado de EM, existen estudios descriptivos, retrospectivos con interferon B1a, interferon B1b y acetato de glatiramer (AG). En estos se menciona que los medicamentos ayudan a disminuir la tasa de exacerbaciones por año de manera significativa.

La recomendación actual es que el tratamiento crónico se debe iniciar tan pronto se haya hecho el diagnóstico de la enfermedad y cuando la

variedad sea exacerbación-remisión (27).

Los interferones se deben iniciar lentamente, empezando con 25 por ciento de la dosis total y hacer incrementos hasta llegar a la dosis total (similar a los adultos) pero en menores de 10 años y que tengan un peso menor de 30 kg se recomienda únicamente llegar hasta la mitad de las dosis total. Los efectos secundarios mas comunes son parecidos a los que se presentan en los adultos, incluyendo episodios gripales, mialgias, leucopenia, reacciones en el sitio de aplicación del medicamento o alteraciones hepáticas (28-33).

El AG se puede usar a una dosis total de 20 mg/subcutáneo (SC) todos los días desde el inicio del tratamiento. Este disminuye la tasa anual de exacerbaciones de manera significativa. Hay que tener en cuenta posibles efectos secundarios en el sitio de aplicación, náusea u opresión precordial de corta duración (33).

En cuanto a otros medicamentos, el uso de natalizumab no está aprobado para pacientes menores de 18 años y los estudios con otras terapias se han realizado más que todo en adultos, incluyen: mitoxantrone, ciclofosfamida, azatioprina, IGIV, uso crónico de corticosteroides y micofenolato; los cuales están reservados para pacientes con EM de respuesta inadecuada a los interferones o al AG, o como adyuvantes o pacientes con NMO y siempre se deben tener en cuenta potenciales efectos secundarios que incluso, pueden ser severos (34).

Por último, la IGIV puede considerarse como tratamiento crónico en menores de seis años donde existe poco conocimiento acerca de tolerancia con interferones o AG.

CONCLUSIONES

La EM en niños es infrecuente si se compara con la presentación adultos pero reconoce con mas frecuencia, afecta más mujeres que hombres y la mayoría sufren la forma exacerbación-remisión (ER). Se pueden usar los criterios de McDonald para su diagnóstico. Esta población tiene un mejor pronóstico de su enfermedad y a pesar de que los estudios son pocos, las terapias modificadores de la enfermedad aprobadas en adultos (Interferones, AG) se pueden usar en

niños tomando en consideración el peso y edad del paciente.

REFERENCIAS

1. Marie P. De la sclerose en plaques chez les enfants. *Rev Med* 1883;536.
2. Hanefeld F. Pediatric Multiple Sclerosis. A short history of a long history. *Neurology* 2007;68(Suppl 2);S3-S6.
3. Dymont D, Ebers G, Sadovnick D. Genetics in Multiple Sclerosis. *Lancet Neurol* 2004;3:104-110.
4. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Eibstein-Barr virus in Pediatric Multiple sclerosis. *JAMA* 2004;291:1875-1879.
5. Lotze T. Pathogenesis, clinical features and diagnosis of pediatric Multiple Sclerosis. Up to date 2007.
6. National Multiple Sclerosis Society. Pediatric (childhood) MS. Available online at www.nationalmssociety.org/PediatricMS.
7. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset Multiple Sclerosis, A longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-1010.
8. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006;67:258-262.
9. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;48:1413-1418.
10. Mikaeloff Y, Suissa S, Valle L, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: Prognostic factors for Multiple Sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246-252.
11. McDonald WI, Compson A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
12. Krupp L, Group IPMS. Consensus definitions of acquired demyelinating disorders of childhood. Paper presented at: American Academy of Neurology meeting; 2006;San Diego.
13. Lauren B, Krupp, Banwell B, Tenenbaum S; for the International Pediatric MS Study Group. *Neurology* 2007;60(Suppl 2):S7-S12.
14. Hahn C, Shroff M, Blaser S, Bandwell B. MRI criteria for Multiple Sclerosis: Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004;62:806-808.
15. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset Multiple Sclerosis. *Neurology* 2004;63:1966-1967.
16. Dale RC, Sousa C, Chong WK, Cox TCS, Harding B, Neville BGR. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123:2407-2422.
17. Pohl D, Rostasy K, Trieber-Held S, Brockmann K, Gartner J, Hanefeld F. Pediatric Multiple Sclerosis: Detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Peiatr* 2006;149:125-127.
18. Brass SD, Zografos BA, Santos C, Dilenge ME, Lapierre Y, Rosenblatt B. Multiple Sclerosis vs Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood. *Pediatr*

Neurol 2003;29:227-231.

19. **Leake JA, Albani S, Kao A, et al.** Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood: Epidemiologic, Clinical and Laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 23:756-764.

20. **Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N.** Acute Disseminated Encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224-1231.

21. Optic Neuritis Study Group. High and low risk profiles for the development of Multiple Sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949.

22. **Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B.** The clinical features, the MRI findings and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2005;67:258-262.

23. **Hudson LA, Bernard TJ, Tseng BS, Miller B, Corboy J.** Nueromyelitis optica immunoglobulin G in a child. *Pediatr Neurol* 2006;35:370-372.

24. **Wingerchuch DM, Lennon VA, Pittock SJ, Luchinetti CF, Weinshenker BJ.** Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.

25. **MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al.** Cognitive Functioning in children and adolescents with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2005;64:1422-1425.

26. **Chitnis T.** Pediatric Multiple Sclerosis. *The Neurologist* 2006;12:299-310.

27. **Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al.** Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007;68(suppl 2):S54-S65.

28. **Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F.** Treatment of

early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;64:888-890.

29. **Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et al.** Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics* 2001;32:211-213.

30. **Banwell B, Reber AT, Krupp L, et al.** Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:472-476.

31. **Ghezzi A, Amato MO, Capobianco M, et al.** Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Multiple Sclerosis* 2005;11:420-424.

32. **Ghezzi A.** On behalf of the Immunomodulatory Treatment of Early Onset MS (ITEMS) Group. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Neurol Sci* 2005;26:s183-s186.

33. **Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al.** Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003;34:120-126.

34. **Waldman A, O'Connor E, Tennekoon G.** Childhood Multiple Sclerosis: A Review. *MRDD Research Reviews* 2006;12:147-156.