

Zapalne choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego u dzieci: ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, zespoły izolowanych objawów klinicznych, zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych oraz stwardnienie rozsiane

Russell C. Dale^a, Fabienne Brilot^a i Brenda Banwell^b

^aNeuroinflammation group, Institute of Neuroscience and Muscle Research, the Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, Australia

^bDivision of Neurology, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Kanada

Adres do korespondencji:
Dr Russell C. Dale,
Clinical School,
Children's Hospital
at Westmead, Locked bag 4001,
Sydney, NSW 2145,
Australia

e-mail: russell@chw.edu.au

Current Opinion in Neurology
2009, 22: 233-240

Neurologia po Dyplomie 2010;
5 (2): 39-47

CEL PRACY: Poniżej przedstawiono najnowsze ustalenia dotyczące definicji ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia, zespołów izolowanych objawów klinicznych, zapalenia rdzenia i nerwów wzrokowych oraz stwardnienia rozsianego (SM) u dzieci. Omówiono także znaczenie konsekwencji w stosowaniu definicji klinicznych, identyfikacji pacjentów na podstawie obecności biomarkerów, prawdopodobieństwo późniejszego rozpoznania stwardnienia rozsianego po przebytej ostrej demielinizacji oraz aktualne możliwości terapeutyczne.

NOWE ODKRYCIA: Badania z udziałem dzieci po przebyłym pierwszym epizodzie demielinizacji wykazały, że początek choroby w wieku dojrzewania, obecność białka oligoklonanego w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zapalenie nerwu wzrokowego związane są z podwyższonym ryzykiem konwersji do SM. Natomiast początek choroby przed okresem dojrzewania, wielogniskowe objawy z cechami encefalopatii oraz poprzeczne zapalenie rdzenia związane są z mniejszym ryzykiem późniejszego wystąpienia SM. Postać rzutowo-remisyjna stwardnienia rozsianego stanowi ponad 96% wszystkich przypadków SM u dzieci. Zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych wydaje się być osobną klinicznie i biologicznie jednostką, dla której przeciwciała NMO IgG są bardzo swoiste. Badania neuroobrazowe odgrywają kluczową rolę w rozpoznaniu ostrej demielinizacji, a wykonanie kontrolnych badań może dostarczyć dowodu na rozsianie zmian w czasie, co może potwierdzać rozpoznanie SM nawet przy braku klinicznych objawów rzutu choroby.

PODSUMOWANIE: Chociaż definicje kliniczne, wzrastająca świadomość oraz badania MR przyczyniły się do częstszego rozpoznawania ostrej demielinizacji i SM u dzieci, wyzwaniem pozostaje nadal przewidywanie ryzyka konwersji do SM. Zidentyfikowanie wiarygodnych biomarkerów lub zastosowanie bardziej zaawansowanych metod neuroobrazowania mogłoby służyć jako nieocenione narzędzie do odróżnienia jednofazowej demielinizacji od pierwszego rzutu SM.

SŁOWA KLUCZOWE: ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, autoprzeciwciała, neuroobrazowanie MR, stwardnienie rozsiane

Wprowadzenie

Do niedawna opis zapalnych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci był ograniczony do grup pacjentów w pojedynczych ośrodkach, z wprowadzanymi przez badaczy różnymi definicjami różnych obrazów klinicznych.^{1,2} Przez ostatnie 5 lat doszło do znaczącego poszerzenia wiedzy na temat występowania SM u dzieci oraz precyzyjnego zdefiniowania ostrej demielinizacji, SM oraz innych chorób pokrewnych u dzieci.^{3*}

Stwardnienie rozsiane jest wieloczynnikową chorobą wynikającą z genetycznej podatności oraz ekspozycji na czynniki środowiskowe. Dane epidemiologiczne, zwłaszcza dotyczące migracji, sugerują że do domniemyanych ekspozycji na czynniki środowiskowe dochodzi w dzieciństwie. Dlatego badania z udziałem dzieci z ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), zespołem izolowanych objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS) oraz SM pozwoliłyby dokonać wglądu w najwcześniejsze aspekty demielinizacji OUN.

Definicje kliniczne

Pierwszy rzut demielinizacji charakteryzuje się wystąpieniem u dotychczas zdrowego dziecka zespołu objawów neurologicznych, czasami z towarzyszącymi objawami ogólnoustrojowymi, o ostrym lub podoстрыm początku. W 2007 roku

międzynarodowy komitet zaproponował kryteria diagnostyczne rozpoznania demielinizacji OUN u dzieci (tab. 1).^{3*}

Kryteria te oparte są na zgodnej opinii ekspertów i wraz z upływem czasu mogą wymagać aktualizacji. Poniższe podrozdziały podsumowują kliniczne kryteria diagnostyczne i omawiają prawdopodobieństwo rozpoznania SM w zależności od początkowego obrazu klinicznego.

Pierwszy rzut demielinizacji ośrodkowego układu nerwowego i ryzyko nawrotu

Pierwszy epizod demielinizacji OUN jest określany terminem ADEM, CIS lub przybiera postać zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (neuromyelitis, NMO, tab. 1 i poniżej). Duże prospektywne badanie obserwacyjne z udziałem 296 francuskich dzieci z pierwszym rzutem demielinizacji OUN obserwowanych przez średnio 2,9 lat wykazało, że u 57% spośród nich wystąpiły kolejne epizody demielinizacyjne (rzuty), czyli konwersja do SM.⁴ Zapalenie nerwu wzrokowego oraz wiek powyżej 10 roku życia związane były ze zwiększonym ryzykiem konwersji, podczas gdy objawy zapalenia rdzenia i zmiany w stanie psychicznym były wyznacznikami małego ryzyka kolejnego epizodu demielinizacji. Badanie to opublikowano przed ogłoszeniem przez międzynarodowy komitet oficjalnej definicji, jednak kryteria dotyczące definicji nie zmieniły się. U wszystkich dzieci z rzutami rozpoznano SM. U żadnego z dzieci w badaniu francuskim nie rozpoznano ani nawrotu

TABELA 1. PODSUMOWANIE UZGODNIONYCH DEFINICJI ZAPALNYCH CHORÓB DEMIELINIZACYJNYCH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO U DZIECI

Jednofazowe zapalne choroby demielinizacyjne OUN	
ADEM	Objawy kliniczne muszą obejmować encefalopatię (zmiany zachowania i/lub zaburzenia świadomości). Nowe objawy pojawiające się w ciągu 3 miesięcy są uznawane za część tego samego epizodu ADEM.
CIS	Objawy kliniczne mogą być jednoogniskowe (np. izolowane zapalenie nerwu wzrokowego) lub wielogniskowe, jednak bez encefalopatii.
NMO	Do głównych kryteriów należą zapalenie nerwu wzrokowego oraz poprzeczne zapalenie rdzenia. Konieczne jest wykazanie w badaniu MR rdzenia ogniska obejmującego trzy lub więcej segmentów lub wykazanie obecności przeciwciał NMO-IgG.
Nawracające zapalne choroby demielinizacyjne OUN	
Nawrót ADEM	Nowy rzut ADEM (musi objawiać się encefalopatią) z nawrotem początkowych objawów ADEM po co najmniej 3 miesiącach od pierwszego rzutu, brak związku z odstawieniem leczenia steroidami.
Wielofazowy ADEM	ADEM, po którym następuje kolejny rzut choroby także spełniający kryteria rozpoznania ADEM, ale związany z nowymi ogniskami w OUN (klinicznie i radiologicznie).
Nawrotowe NMO	Rzut NMO jak opisano powyżej. Dodatkowe objawy kliniczne i radiologiczne, nieobjęjące nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego, są dobrze opisane i akceptowalne przy stawianiu rozpoznania.
SM u dzieci	Co najmniej dwa rzuty rozsiane czasie (4 lub więcej tygodni) i przestrzeni. Pierwszym rzutem nie może być ADEM. Jeśli pierwszym rzutem jest ADEM, wymagane są 2 lub 3 rzuty o symptomatologii innej niż ADEM, aby rozpoznać SM. Wykazanie nowych ognisk w badaniu MR po co najmniej 3 miesiącach od pierwszego rzutu może być wykorzystane, aby spełnione było kryterium rozsiania w czasie.

Wszystkie epizody muszą charakteryzować się objawami zgodnymi z ogniskami w MR odpowiadającymi zapalnej demielinizacji OUN po wykluczeniu innych ich przyczyn. ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, CIS – zespół izolowanych objawów klinicznych, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, SM – stwardnienie rozsiane, NMO – zapalenie rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych. Na podstawie [3*].

TABELA 2. PODSUMOWANIE BADAŃ NAD PIERWSZYM EPIZODEM ZAPALNYCH CHORÓB DEMIELINIZACYJNYCH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO POSŁUGUJĄCYCH SIĘ UZGODNIONYMI DEFINICJAMI

Porzeczka piśmiennictwa	Miasto/kraj	Liczba (średni czas obserwacji)	Stosunek ADEM: CIS	Pierwszy epizod → SM podczas obserwacji (%)	ADEM → SM podczas obserwacji (%)	CIS → SM podczas obserwacji (%)
[5]	Londyn, Anglia	n=40 (2,2 roku)	12 : 28	35	8	46
[6] ^a	Holandia	n=117 (4,5 roku)	36 : 81	32	17	38
[7]	Pittsburgh, Stany Zjednoczone	n=52 (7,6 lat)	10 : 42	50	0	62

Tabela przedstawia stosunek ADEM do CIS podczas pierwszego epizodu demielinizacji i późniejsze rozpoznanie SM. ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, CIS – zespół izolowanych objawów klinicznych, SM – stwardnienie rozsiane.

^a Nie wykorzystano międzynarodowych kryteriów. W oparciu o dane zawarte w badaniu zastosowano międzynarodowe kryteria. Na podstawie [3•].

wego lub wielofazowego ADEM, ani rzutowego NMO – z powodu rzadkiego występowania tych chorób lub potencjalnych różnic w nomenklaturze.

Międzynarodowe uzgodnione kryteria zostały zastosowane ostatnio w trzech mniejszych badaniach z różnych regionów świata (tab. 2).⁵⁻⁷

Tabela 3 opisuje objawy kliniczne związane ze zwiększonym lub zmniejszonym ryzykiem konwersji do SM, chociaż żaden z nich nie powinien być uważany za rozstrzygający.

OSTRE ROZSIANE ZAPALENIE MÓZGU I RDZENIA

Ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (ADEM) jest definiowane jako pierwszy epizod demielinizacji o podłożu zapalnym z wieloogniskowymi objawami neurologicznymi wskazującymi na zajęcie wielu obszarów OUN z towarzyszącą encefalopatią (określaną jako zaburzenia świadomości lub zachowania).^{3•,5,7} Widoczne w MR rozlane, obustronne ogniska mogą sugerować diagnozę, ale nie są rozstrzygające dla rozpoznania ADEM. Te wymagania definicji zostały opracowane, by uniknąć nadmiernego stosowania terminu ADEM do określania każdego przypadku chorego dziecka z ostrą demielinizacją i towarzyszącymi wieloogniskowymi zmianami w MR.

ADEM występuje częściej u małych dzieci poniżej 10 roku życia.^{8••} Może być poprzedzone objawami infekcji, chociaż nie wskazano swoistego patogenu. Podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych, gorączka oraz drgawki są częściej spotykane w ADEM niż w CIS.^{5,6,9} Rokowanie po przebyciu ADEM jest korzystne z 70% prawdopodobieństwem całkowitego wyzdrowienia.^{1,2}

ADEM klasycznie charakteryzuje się ostrym początkiem i jednofazowym przebiegiem, chociaż nie wszystkie objawy występują jednocześnie. Nowe objawy neurologiczne pojawiające się w ciągu 3 miesięcy od początku choroby uznawane są za część tego samego epizodu. Kolejne epizody ADEM występują rzadko i zdarzają się w dwóch głównych postaciach: nawrotowego oraz wielofazowego ADEM (definicje podano w tabeli 1).^{3•} Jednak w wyniku niedawnego obserwacyjnego badania holenderskiego z udziałem 117 dzieci z pierwszym epizodem demielinizacyjnym,⁶ nie stwierdzono ani jednego przypadku nawrotowego ADEM i jedynie dwa przypadki ADEM o przebiegu wielofazowym. Zatem zarówno nawrotowy, jak i wielofazowy ADEM uznaje się za rzadkie postacie choroby. Kolejne nie przypominające

ADEM epizody demielinizacji (bez objawów encefalopatii) występują u ok. 0-18% pacjentów z ADEM (tab. 1).^{5,7,10,11} Przypominający ADEM pierwszy epizod demielinizacji może być pierwszym rzutem SM.^{5,7,11} Jednak międzynarodowe kryteria rozpoznania SM u dzieci po przebyciu ADEM wymagają wystąpienia dwóch kolejnych epizodów demielinizacji nie będących ADEM.³ Nie istnieją cechy kliniczne ani biomarkery: radiologiczne lub wykrywalne w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, które jednoznacznie pozwoliłyby rozróżnić ADEM i SM, a dalsze badania w tej kontrowersyjnej kwestii są w toku.

ZESPÓŁ IZOLOWANYCH OBJAWÓW KLINICZNYCH

Zespół izolowanych objawów klinicznych (CIS) występuje u dzieci częściej niż ADEM (szczególnie powyżej 10 roku życia, tab. 2). CIS jest klinicznie zespołem bardzo różnorodnym. U osób z CIS częściej niż w przypadku ADEM dochodzi później do konwersji do SM (tab. 2). CIS może mieć charakter jednoogniskowy i dotyczyć określonej części OUN (zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia, zespół

TABELA 3. OBJAWY PIERWSZEGO EPIZODU DEMIELINIZACJI U DZIECI, KTÓRE SĄ ZWIĄZANE ZE ZWIĘKSZONYM LUB ZMNIJSZONYM RYZYKIEM KOLEJNEGO RZUTU

Zwiększone ryzyko rzutu	Zmniejszone ryzyko rzutu
Wiek >10 roku życia	Wiek <10 roku życia
CIS (kryteria międzynarodowe)	ADEM (kryteria międzynarodowe)
Zapalenie nerwu wzrokowego	Izolowane poprzeczne zapalenie rdzenia
Brak encefalopatii	Encefalopatia
Brak infekcji poprzedzającej wystąpienie objawów	Epizod poprzedzony infekcją z objawami podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, gorączką lub drgawkami
MR spełniający kryteria rozpoznania SM (KIDMUS, Barkof, Callen)	
Białko oligoklonalne w płynie mózgowo-rdzeniowym	

ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, CIS – zespół izolowanych objawów klinicznych.

pniowy i półkulowy) lub wieloogniskowy (zajmując wiele części OUN), nie stwierdza się jednak objawów encefalopatii.

CIS u dzieci przebiega najczęściej pod postacią zapalenia nerwu wzrokowego. Obustronne zapalenie nerwów wzrokowych występuje u dzieci częściej niż u dorosłych (ok. połowy zapaleń nerwów wzrokowych wieku rozwojowego ma charakter obustronny).^{1,12} Mimo początkowej znacznej utraty wzroku, ponad 80% dzieci odzyskuje ostrość wzroku (20/40 lub lepszą).¹² Zarówno jedno-, jak i obustronne zapalenie nerwu wzrokowego może być pierwszym objawem SM.^{8,12} W niedawnym obserwacyjnym badaniu prospektywnym z udziałem 36 kanadyjskich dzieci z zapaleniem nerwu wzrokowego,¹² u 36% spośród nich wystąpiły kolejne rzuty demielinizacji prowadzące do konwersji do SM po 2,4 latach obserwacji. Obecność innych objawów neurologicznych i zmian w badaniu MR mózgu zlokalizowanych poza nerwami wzrokowymi były związane ze ryzykiem SM. W kolejnym niedawnym badaniu obejmującym 26 amerykańskich dzieci obserwowanych przez 6,2 lat¹³ wykazano, że u 26% spośród nich rozpoznano SM po początkowym zapaleniu nerwu wzrokowego. Podobnie jak w badaniu kanadyjskim z większym ryzykiem rozwoju SM związane były: nieprawidłowy wynik MR mózgu ze zmianami zlokalizowanymi poza nerwem wzrokowym, starszy wiek i obecność białka oligoklonalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Poprzeczne zapalenie rdzenia (myelitis transversa) u dzieci charakteryzuje inne rokowanie niż pozostałe epizody CIS. Pidcock i wsp.^{14*} opisali ostatnio liczną grupę dzieci z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego (n=47) zawierającą zadziwiająco dużą liczbę pacjentów w wieku poniżej 3 lat. Większość epizodów stanowiły przyzakażne (47%) lub poszczepienne (28%) poprzeczne zapalenia rdzenia. Nasilenie objawów było duże w czasie trwania choroby: 89% chorych nie poruszało się, kilku wymagało sztucznej wentylacji, a zacewnikowanie pęcherza moczowego konieczne było u 82% chorych.^{14*} Rokowanie dotyczące wyzdrowienia było także szczególnie niekorzystne w tej grupie chorych. W grupie opisanej przez Pidcocka 2 spośród 47 pacjentów zmarło, a całkowitą niezależność w kontroli zwieraczy i poruszaniu się osiągnęło jedynie odpowiednio 46 i 67% dzieci. Młodszy wiek, bardziej rozległe zmiany w MR oraz ogniska zlokalizowane w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego związane były z gorszym rokowaniem.^{14*} Ryzyko rozwoju SM u dzieci, u których ostre poprzeczne zapalenie rdzenia było objawem pierwszego epizodu demielinizacji wydaje się małe: tylko u 1 spośród 47 dzieci z poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego rozpoznano SM po średnim czasie obserwacji 8 lat.^{14*}

ZAPALENIE NERWÓW WZROKOWYCH I RDZENIA

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO) charakteryzuje się występowaniem kolejno po sobie lub równocześnie zapalenia nerwu wzrokowego i poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, chociaż, podobnie jak u dorosłych, spektrum choroby obejmuje także chorych z encefalopatią, drgawkami, opornymi na leczenie wymiotami i czkawką pochodzenia pniowego, ale nie są to objawy typowe.¹⁵ Ogniska w MR zlokalizowane są głównie w nerwach wzrokowych i rdzeniu oraz w międzymózgowiu.¹⁶

NMO wieku rozwojowego występuje częściej u dzieci rasy innej niż biała i może pojawiać się w przebiegu układowych chorób autoimmunologicznych, takich jak np. toczeń trzewny układowy.^{15,16} Obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (NMO-IgG) (omówione poniżej) wydaje się być umiarkowanie czułym i bardzo swoistym biomarkerem dla dziecięcej postaci NMO, a szczególnie w przypadku nawrotowego NMO.¹⁷ Rokowanie w NMO jest różne, ale u dorosłych z nawrotami choroby – zazwyczaj bardzo niekorzystne. U ponad 60% chorych dochodzi do istotnego upośledzenia ostrości wzroku lub porażenia kończyn. Trzydzieści procent pacjentów z nawrotową postacią choroby umiera w ciągu 10 lat.^{17,18}

Stwardnienie rozsiane u dzieci

Ocenia się, że u 3-10% wszystkich pacjentów z SM choroba rozpoczyna się w wieku poniżej 18 roku życia.^{8**} Wiele aspektów SM u dzieci jest podobnych do SM u dorosłych, chociaż występują także istotne różnice. Wyraźna przewaga kobiet wśród dorosłych z SM jest także widoczna w SM o początku w okresie dojrzewania, jednak stosunek płci u pacjentów z SM o początku we wczesnym dzieciństwie jest w przybliżeniu równy.^{8**} Wywiad rodzinny w kierunku SM jest obciążający u 6-8% dzieci z SM, w porównaniu do ok. 20% u krewnych pacjentów z SM o początku w wieku dorosłym.^{8**} Co ważne, rodzice i krewni pacjentów z SM o początku w wieku dziecięcym sami są jeszcze w wieku zwiększonego ryzyka zachorowania na SM o typowym początku.

Opublikowano ostatnio usystematyzowane opracowanie dotyczące 1540 przypadków SM u dzieci: u 50-70% pacjentów objawy miały charakter wieloogniskowy, a u 30-50% jednoogniskowy.^{8**} Początkowe objawy choroby były następujące (w kolejności zmniejszającej się częstości występowania): zaburzenia ruchowe (30%), zaburzenia czuciowe (15-30%), objawy pniowe (25%), zapalenie nerwu wzrokowego (10-22%) i ataksja (5-15%).^{8**} Izolowane poprzeczne zapalenie rdzenia nie było częstym objawem SM u dzieci (<10%). Tylko u 17% pacjentów objętych badaniem objawy choroby wystąpiły w wieku poniżej 10 lat. Pierwszy rzut choroby u tych młodych pacjentów z SM częściej charakteryzował się objawami wieloogniskowymi oraz encefalopatią (przypominając ADEM).

Rozpoznanie SM u dzieci najczęściej oparte jest na danych klinicznych potwierdzających wystąpienie drugiego rzutu demielinizacji obejmującego nowe obszary OUN.¹⁹ Większość osób w wieku młodzieńczym doświadcza drugiego rzutu choroby w ciągu 12 miesięcy od pierwszego rzutu, natomiast u dzieci młodszych – odstęp pomiędzy pierwszym a drugim rzutem jest dłuższy.^{8**} Ponad 96% spośród 1540 ocenianych dzieci z SM miało rzutowo-remisyjną postać choroby (RR), a tylko 3,7% postać pierwotnie postępującą.^{8**}

Po pewnym czasie u części pacjentów z postacią RR dochodzi do progresji choroby i przejścia w fazę wtórnie postępującą (secondary progressive, SP). Średni czas trwania choroby związany z 50% ryzykiem przejścia w fazę SP wynosi 23 lata w przypadku postaci RR o początku w dzieciństwie (10 lat u do-

rosłych).²⁰ W najnowszym badaniu oceniającym długoterminowe rokowanie porównywano grupę 394 pacjentów z SM o początku przed 16 rokiem życia z grupą 1775 chorych z SM o początku w wieku dorosłym.^{21*} W grupie osób z SM o początku w wieku rozwojowym, oszacowana mediana czasu od początku objawów do przebiegu wtórnie postępującego wynosiła 28 lat, a mediana wieku, w którym następowała konwersja do przebiegu wtórnie postępującego wynosiła 41 lat. Z uzyskanych wyników wywnioskowano, że u pacjentów z SM o początku w wieku dziecięcym postęp choroby do osiągnięcia nieodwracalnej niesprawności trwa dłużej (o 10 lat), jednak osiągają ją w młodszym wieku (średnio o 10 lat) niż pacjenci z SM o początku w wieku dorosłym.^{21*}

Wyniki większości badań zgodnie wykazują, że częste rzuty w ciągu pierwszych 1-2 lat, krótki odstęp pomiędzy pierwszym a drugim rzutem i przebieg od początku postępującej, są czynnikami prognostycznie niekorzystnymi i wiążą się ze zwiększonym prawdopodobieństwem znacznej fizycznej niesprawności w przyszłości.^{8**} Zaburzenia funkcji poznawczych mogą być głównym źródłem niedoszacowania chorobowości w SM u dzieci.

Badania diagnostyczne w zespołach demielinizacyjnych OUN u dzieci

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) i MR są uważane za kluczowe badania w zapalnych chorobach OUN o ostrym początku.

ANALIZA PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

Badanie PMR jest podstawowym badaniem w przypadku każdej choroby OUN o ostrym początku lub związanej z infekcją. Podczas pierwszego epizodu demielinizacji OUN często stwierdza się zwiększoną liczbę limfocytów, co nie pozwala jednak odróżnić ADEM od CIS czy SM.^{7,9,10} Przewaga neutrofilów w PMR nasuwa podejrzenie neuroinfekcji. Intratekalną syntezę białka oligoklonalnego (prążki oligoklonalne, oligoclonal bands, OB) wykryto u ponad 90% niemieckich dzieci z SM.²⁴ Przeciwnie, obecność OB jest rzadka w ADEM (0-10%).^{5,7,9-11} Liczne nowe badania^{5-7,9,13} potwierdziły, że obecność OB podczas pierwszego epizodu demielinizacji częściej stwierdza się u pacjentów, u których później rozwinie się SM. Pomimo ich przydatności rokowniczej OB mogą nie być obecne na początku i są jedynie wykrywane w dalszym przebiegu choroby.

BADANIA OBRAZOWE OUN

Wprowadzenie MR zapewniło większą czułość i swoistość diagnostyczną w rozpoznaniu SM zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. MR jest także nieocenione w rozpoznawaniu chorób, które mogą przypominać ostrą demielinizację lub SM.²⁵ Rycina przedstawia typowe obrazy MR w przebiegu ostrej demielinizacji i SM u dzieci. Objawy MR typowe dla SM zostały ostatnio podsumowane,²⁵ a w niedawnych badaniach zdefiniowano kryteria dla rozsiania zmian w przestrzeni²⁶ oraz zi-

dentyfikowano objawy, które są pomocne w odróżnieniu pierwszego rzutu SM od ADEM na początku ich trwania (kryteria podsumowano w tabeli 4).²⁷⁻²⁹

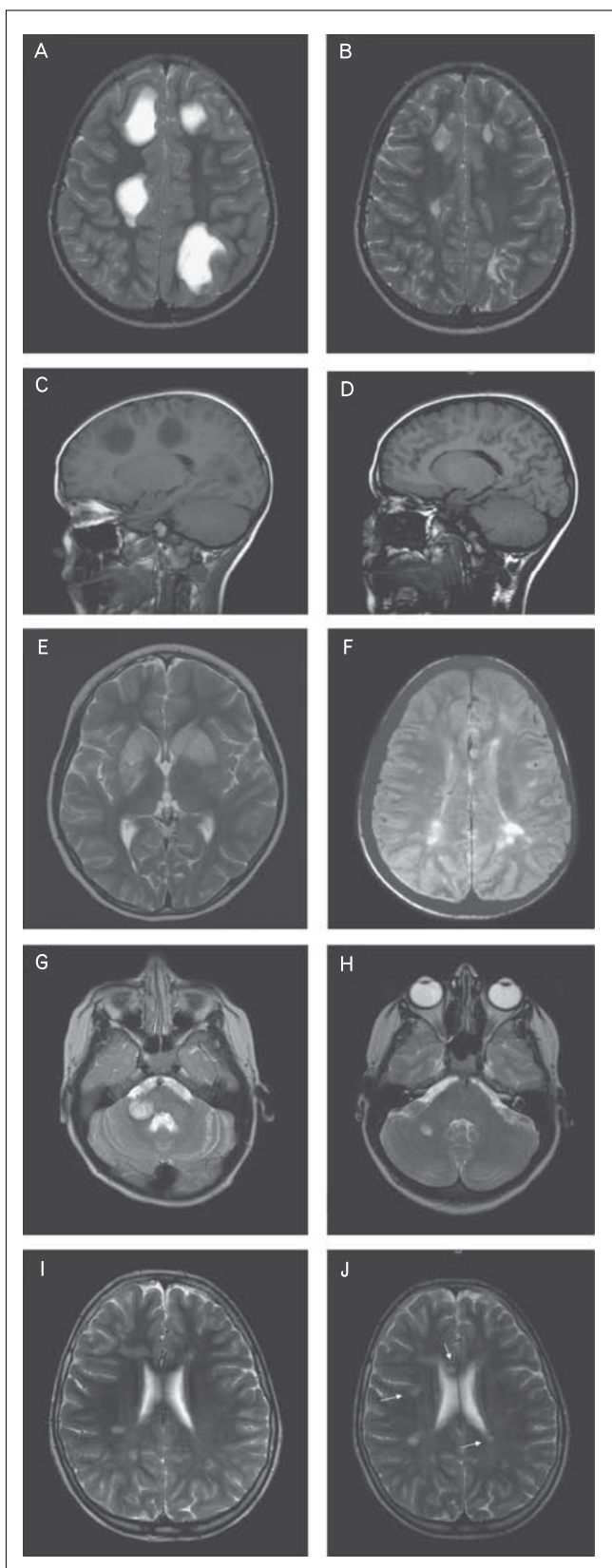
Mikaeloff i wsp.²⁹ oceniali obrazy MR u 116 dzieci podczas pierwszego epizodu demielinizacji (CIS) i wykazali, że obecność wyraźnie ograniczonych ognisk i zmian położonych prostopadle do ciała modzelowatego jest w 100% swoista dla SM. Pomimo tej wysokiej swoistości zaproponowane przez autorów kryteria (The French Kid's MS database, KIDMUS) charakteryzują się małą czułością: rzędu 21-49%. Istnieją już cztery systemy kryteriów MR rozpoznania SM u dzieci, które muszą z czasem zostać potwierdzone i skonsolidowane (tab. 4). Kontrolne badanie MR po pierwszym epizodzie demielinizacji jest przydatne w rozpoznaniu SM. Kontrolne obrazowanie po ADEM wykazuje zazwyczaj całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian i brak nowych ognisk.^{1,2,11,27} Natomiast kontrolne badania w SM na ogół ukazują nowe, często bezobjawowe ogniska (rycina).

Leczenie ostrych zespołów demielinizacyjnych i SM u dzieci

Ostre zespoły demielinizacyjne u dzieci są zwykle leczone podobnie jak u dorosłych.³⁰ Dożylny wlew kortykosteroidów w dawkach 20-30 mg/kg/24 h (maks. 1 g) przez 3-5 dni często powodują spektakularną poprawę kliniczną. Prednizon stosowany doustnie początkowo w dawce 1 mg/kg/24h, ze stopniowym zmniejszaniem dawki przez 14-21 dni jest podawany u dzieci, u których objawy nie ustąpiły całkowicie po kortykoterapii dożylniej. Dzieci, które nie odpowiedziały na terapię kortykosteroidami mogą odnieść korzyść z dożylnego podania immunoglobulin w dawce 2 g/kg/kurs podzielonej na 2-5 dni.^{31*}

W wielu krajach dzieciom z potwierdzonym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego proponuje się leczenie interferonem beta lub octanem glatirameru.^{8**} Chociaż wielkość początkowej dawki interferonu beta jest sporna, wiele ośrodków rozpoczyna terapię od ¼ dawki dla dorosłych, zwiększając ją co miesiąc do pełnej dawki i monitorując raz w miesiącu czynność wątroby oraz liczbę leukocytów. U młodszych dzieci może dojść do przejściowego podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, co wymusza wolniejsze zwiększanie dawki. Terapia octanem glatirameru jest typowo rozpoczynana od pełnej dawki przewidzianej dla osób dorosłych (20 mg/24 h we wstrzyknięciu podskórnym), a monitorowanie czynności wątroby oraz parametrów hematologicznych nie jest konieczne. Leczenie interferonem beta oraz octanem glatirameru jest na ogół dobrze tolerowane i wydaje się zmniejszać częstość rzutów,^{33,34} chociaż formalne badania dotyczące skuteczności nie zostały jeszcze przeprowadzone.

Dzieci z cięższą postacią choroby mogą wymagać leczenia preparatami, takimi jak cyklofosamid czy mitoksantron, chociaż dostępne piśmiennictwo na ten temat jest bardzo ograniczone. Natalizumab w większości krajów nie jest zatwierdzony do stosowania u pacjentów poniżej 18 roku życia.



Obecne poglądy i kontrowersje dotyczące zespołów demielinizacyjnych u dzieci

Pomimo licznych osiągnięć w pogłębianiu wiedzy w tej dziedzinie, wiele pytań pozostaje jeszcze bez odpowiedzi.³⁰

JAKIE CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE WPLYWAJĄ NA WYSTĄPIENIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO?

Nie wykryto pojedynczego patogenu ani czynnika środowiskowego, który wywoływałby stwardnienie rozsiane. Wywołanie odpowiedzi autoimmunologicznej w OUN może wynikać z jednego lub wielu teoretycznych procesów, jak podsumowali Menge i wsp.³⁶

Badania epidemiologiczne wykazały, że posiadanie rodzeństwa w pierwszych 6 latach życia było związane ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju SM, prawdopodobnie z powodu zmienionych rozwojowych reakcji immunologicznych.³⁷ Szczególnym zainteresowaniem objęty był wirus Epsteina-Barr (EBV) z uwagi na swoją zdolność do przewlekłego aktywowania limfocytów B. W kilku badaniach³⁸⁻⁴¹ wykazano zwiększone stężenia markerów serologicznych EBV w grupie dzieci z pewnym rozpoznaniem SM w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak ostatnie badanie z udziałem 152 niemieckich dzieci z SM⁴² wykazało, że związek pomiędzy chorobami zakaźnymi a SM jest bardziej złożony. W badanej grupie pacjentów z SM wykazano znacznie zwiększone stężenie IgG skierowanych przeciwko wielu patogenom w porównaniu z grupą kontrolną. Stwierdzono, że istotna może być złożona zależność pomiędzy liczbą, typem infekcji oraz wiekiem zachorowania.⁴²

RYCINA. Charakterystyczne objawy ostrych zespołów demielinizacyjnych oraz SM u dzieci.

A. MR w czasie T2 zależnym u 5-letniego chłopca z ostrym rozszianym zapaleniem mózgu i rdzenia (ADEM) z dużymi ogniskami otoczonymi strefą obrzęku. **B.** Kontrolne badanie MR u tego samego dziecka wykonane 5 lat później uwidocznilo częściowe ustąpienie zmian i brak nowych ognisk. **C.** MR w czasie T1 zależnym w ostrej demielinizacji wykazujące ostre hipointensywne „czarne dziury”. **D.** Kontrolne badanie po 4 latach u tego samego dziecka wykazujące, że czarne dziury w obrazach T1 zależnych nie są już widoczne, a co za tym idzie, są odwracalne. **E.** MR w czasie T2 zależnym u 4-letniej dziewczynki z ADEM (po infekcji paciorkowcowej) z zajęciem zwojów podstawy. **F.** MR w czasie T2 zależnym z typowymi ogniskami zlokalizowanymi okołokomorowo u pacjenta w wieku dojrzewania ze stwardnieniem rozsianym (SM).

G. MR w czasie T2 zależnym u 4-letniego chłopca z zespołem izolowanych objawów klinicznych (CIS, zespół pniowy) z dobrze widocznym ogniskiem w pniu mózgu. W ciągu 18 miesięcy pacjent przeżył dwa kolejne rzuty pozwalające na rozpoznanie SM. **H.** MR w czasie T2 zależnym u 11-letniego chłopca z ostrą demielinizacją pod postacią ataksji mózdkowej ukazujący niewielkie, dobrze ograniczone ognisko w istocie białej mózdkowej. Kolejny rzut po 6 miesiącach pozwolił na rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci SM. **I.** MR w czasie T2 zależnym u 11-letniego chłopca z zapaleniem nerwu wzrokowego i bezobjawowymi ogniskami w MR mózgowia. **J.** MR w czasie T2 zależnym w kontrolnym badaniu u tego samego chłopca po 12 miesiącach uwidoczniono nowe, klinicznie bezobjawowe ogniska (strzałki) odpowiadające SM.

TABELA 4. PROPONOWANE KRYTERIA MR ROZPOZNANIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO U DZIECI I RÓŻNICOWANIE Z INNYMI CHOROBIAMI

Proponowane kryteria MR	McDonald i wsp.28	KIDMUS29	Callen i wsp.27	Callen i wsp.26
Cel kryteriów	Kryteria rozpoznania SM u dorosłych	Kryteria rozpoznania SM u dzieci	Odróżnienie SM od ADEM niemielinizacyjnych	Odróżnienie SM od nawrotowych schorzeń
Kryteria	Przynajmniej 3 z poniższych: ≥ 9 ognisk w obrazach T2 zależnych lub ≥ 1 ognisko wzmacniające się po gadolinie, ≥ 3 ogniska okołokomorowe, ≥ 1 ognisko podkorowe, ≥ 1 ognisko podnamiotowe (lub w rdzeniu)	Wszystkie z poniższych: ≥ 1 ognisko prostopadłe do długiej osi ciała modzełowatego, obecność wyłącznie wyraźnie ograniczonych ognisk	Dla SM każde 2 z poniższych: ≥ 2 ogniska okołokomorowe, obecność „czarnych dziur”, brak zmian rozlanych	Dla SM przynajmniej 2 z poniższych: ≥ 5 ognisk w obrazach T2 zależnych, ≥ 2 ogniska okołokomorowe, ≥ 1 ognisko w pniu mózgu

Proponowane kryteria muszą jeszcze zostać potwierdzone na nowych grupach. ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, SM – stwardnienie rozsiane.

Chociaż szczepienie łączono z ostrą demielinizacją, poziom wiarygodności takiego związku jest ograniczony jedynie do pojedynczych opisów lub serii przypadków. Badania z udziałem dużych grup pacjentów nie potwierdziły związku pomiędzy szczepieniem przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B a SM u dzieci.⁴³ Jednorodna ekspozycja populacji na szczepienie prowadzi w sposób nieunikniony do przypadkowego czasowego związku pomiędzy szczepieniem a pierwszym epizodem demielinizacji. Niedawne wprowadzenie szczepionki przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka u dziewcząt w wieku dojrzewania, populacji podwyższonego ryzyka zachorowania na SM, jest przykładem potrzeby podjęcia wysiłku rygorystycznego określenia, czy szczepionki te są swoście związane ze zwiększonym ryzykiem SM.^{44,45}

Podstawowym czynnikiem środowiskowym jest światło słoneczne. Światło ultrafioletowe (UV) katalizuje syntezę witaminy D w skórze. Częstość występowania SM zwiększa się wraz ze wzrostem odległości od równika i ze zmniejszaniem ekspozycji na światło UV. Niedawne badanie norweskie wykazało zmniejszone ryzyko rozwoju SM u osobników podających dłuższy czas przebywania na świeżym powietrzu w dzieciństwie.⁴⁶ Prowadzone jest badanie stężenia witaminy D w surowicy u dzieci z SM.

JAKA JEST IMMUNOPATOLOGIA STWARDNIENIA ROZSIANEGO?

Zaburzona aktywność immunologiczna w OUN może być zarówno podstawową składową reakcji autoimmunologicznej w SM, jak i zjawiskiem wtórnym: odpowiedzią na uszkodzenie tkanki. Badanie mechanizmów immunologicznych podczas pierwszego epizodu demielinizacji w wieku dziecięcym pozwala na analizę podstawowego wczesnego zaburzenia funkcji limfocytów T i B w SM. Dotychczas proliferacja limfocytów T w odpowiedzi na epitopy białka zasadowego mielin (myelin basic protein, MBP) i mielinowej glikoproteiny oligodendrocytów (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) u dzieci z SM była uznawana za podobną

do wykazanej w SM dorosłych.⁴⁷ Dalsze badanie Banwella i wsp.⁴⁸ sugerowało jednak także, że celem limfocytów T w SM nie były tylko antygeny mózgu, ale antygeny własne i środowiskowe. Co więcej badanie to wykazało, że u pacjentów z niespecyficznym uszkodzeniem mózgu i cukrzycą typu 1 także występowała podobna proliferacja limfocytów T w odpowiedzi przeciwko antygenom mózgowym i środowiskowym. Rola limfocytów B i przeciwciał jest również uważana za istotną ze względu na często stwierdzane w badaniach patologicznych złogi przeciwciał i dopełniacza oraz obecność prązków oligoklonalnych IgG.⁴⁹ Niedawne odkrycie NMO-IgG jako swoistego i patogenetycznego markera zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO) sprzyja poszukiwaniom dalszych patogenetycznych autoprzeciwciał w demielinizacji.^{17,50} Opisano ostatnio wyraźną odpowiedź autoprzeciwciał przeciwko konformacyjnej MOG w demielinizacji u dzieci, ze znacząco wyższym mianem u dzieci niż u dorosłych.⁵¹ Na poparcie takiej koncepcji podgrup, pacjenci z ADEM po infekcji paciorkowcowej z zajęciem zwojów podstawy wykazują wiązanie autoprzeciwciał z antygenami zwojów podstawy.⁵² W demielinizacji u dzieci istotne są także inne mechanizmy niekomórkowe, w tym podwyższone stężenia cytokin wytwarzanych przez Th1 i Th2 w płynie mózgowo-rdzeniowym^{36,53,54} oraz stężenia cząsteczek adhezyjnych w surowicy krwi.⁵⁵ Jednak jedno z najważniejszych pytań pozostaje: jaka jest immunologiczna różnica (jeśli taka istnieje) pomiędzy jednofazowym ADEM a rzutowo-remisyjną postacią SM?”

CZY DZIECI Z SM NALEŻY LECZYĆ TAK JAK PACJENTÓW Z SM O POCZĄTKU W WIEKU DOROSŁYM?

Poważnym wyzwaniem pozostaje jeszcze kwestia zdefiniowania braku odpowiedzi na leczenie oraz objawów klinicznych lub cech radiologicznych (w MR), które mogą uzasadniać intensyfikację terapii. Nie istnieją jeszcze ujednolicone definicje, nie ma także zgody co do protokołów stosowania zaaprobowanych obecnie leków w SM dorosłych, ani co

do kryteriów potwierdzających konieczność zastosowania bardziej intensywnej immunosupresji. Polem dla dalszych dyskusji będzie także kolejność zastosowania poszczególnych leków.

Obecnie stosowane zasady terapii SM oparte są na początkowym zastosowaniu leków o działaniu immunomodulującym wywierających umiarkowany wpływ na częstość rzutów, a następnie – przy braku skuteczności i progresji choroby – włączeniu metod terapeutycznych o bardziej immunosupresyjnym działaniu. Alternatywnym postępowaniem mogłoby być rozważenie wczesnej intensywnej immunosupresji, a następnie podtrzymanie remisji choroby poprzez włączenie leczenia immunomodulującego.^{56,57} Wyważenie potencjalnie większej korzyści wynikającej z wczesnej kontroli choroby ze zwiększonym ryzykiem poważnych, a nawet śmiertelnych powikłań u młodych, dotychczas względnie dobrze funkcjonujących pacjentów jest nierozwiązanym zagadnieniem, wymagającym dalszej dyskusji i szczegółowych badań.

Podsumowanie

W doniesieniu podsumowano aktualne zagadnienia i kontrowersje dotyczące diagnostyki i leczenia dzieci z ostrymi zespołami demielinizacyjnymi oraz z SM. Chociaż największym wyzwaniem jest obecnie rozróżnienie pomiędzy ADEM i przypominającym ADEM pierwszym rzutem SM, to początek SM w dzieciństwie daje także możliwość zbadania najwcześniejszych aspektów patobiologii SM i wpłynięcia na jego naturalny przebieg w czasie, kiedy wtórne zmiany destrukcyjne nie zostały jeszcze utrwalone. Podstawą do osiągnięcia tych celów jest współpraca poświęcona rozpoznawaniu, leczeniu i badaniu SM u dzieci.

Tłumaczenie oryginalnej angielskojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Neurology* 2009, 22:233–240, wydanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123 (Pt 12):2407–2422.
- 2 Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224–1231.
- 3 Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2):S7–S12.
- Pierwsze uzgodnione definicje dla demielinizacji OUN u dzieci.
- 4 Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee 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.
- 5 Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining International consensus definitions. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:887–893.
- 6 Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 2008; 71:967–973.
- 7 Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol* 2008 [Epub ahead of print].
- 8 Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6:887–902.
- Obszerne podsumowanie dotyczące SM u dzieci, obejmujące analizę wcześniej opisanych 1540 przypadków SM u dzieci.
- 9 Atzori M, Battistella P, Perini P, et al. Clinical and diagnostic aspects of multiple sclerosis and acute monophasic encephalomyelitis in pediatric patients: a single centre prospective study. *Mult Scler* 2009; 15:363–370.
- 10 Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11:90–95.
- 11 Suppiej A, Vittorini R, Fontanin M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: focus on relapsing patients. *Pediatr Neurol* 2008; 39:12–17.
- 12 Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006; 67:258–262.
- 13 Alper G, Wang L. Demyelinating optic neuritis in children. *J Child Neurol* 2009; 24:45–48.
- 14 Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, et al. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007; 68:1474–1480.
- Duże doświadczenie w poprzecznym zapaleniu rdzenia u dzieci.
- 15 Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, et al. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics* 2008; 122:e1039–e1047.
- 16 McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008; 71:93–100.
- 17 Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008; 70: 344–352.
- NMO-IgG jest swoistym markerem NMO u dzieci.
- 18 Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53:1107–1114.
- 19 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227–231.
- 20 Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59:1006–1010.
- 21 Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356:2603–2613.
- Duże badanie długoterminowego rokowania oraz ryzyka przejścia w postać wtórnie postępującą w SM o początku w wieku dziecięcym w porównaniu do SM o początku w wieku dorosłym.
- 22 Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006; 118:1133–1139.
- 23 Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70:1891–1897.
- 24 Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:1966–1967.
- 25 Banwell B, Shroff M, Ness JM, et al. MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2):S46–S53.
- 26 Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72:961–967.
- 26 Proponowane nowe kryteria MR rozpoznania SM u dzieci wymagają jeszcze potwierdzenia w innych grupach.
- 27 Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009; 72:968–973.
- 28 McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121–127.
- 29 Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004; 127 (Pt 9): 1942–1947.
- 30 Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68 (16 Suppl 2):S54–S65.
- 31 Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1996; 46:1173–1174.
- 32 Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:511–513.
- 33 Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci* 2004; 25 (Suppl 4): S346–S349.
- 34 Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:472–476.
- 35 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.
- 36 Menge T, Kieseier BC, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:247–254.

- 37 Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293:463–469.
- 38 Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol* 2007; 6:773–781.
- 39 Lunemann JD, Huppke P, Roberts S, et al. Broadened and elevated humoral immune response to EBNA1 in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71:1033–1035.
- 40 Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004; 291:1875–1879.
- 41 Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:2063–2065.
- 42 Krone B, Pohl D, Rostasy K, et al. Common infectious agents in multiple sclerosis: a case-control study in children. *Mult Scler* 2008; 14:136–139.
- 43 Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007; 130 (Pt 4): 1105–1110.
- 44 Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, et al. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:979–984.
- 45 Sutton I, Lahoria R, Tan I, et al. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 2009; 15:116–119.
- 46 Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the arctic circle. *J Neurol* 2007; 254: 471–477.
- 47 Correale J, Tenembaum SN. Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12:412–420.
- 48 Banwell B, Bar-Or A, Cheung R, et al. Abnormal T-cell reactivities in childhood inflammatory demyelinating disease and type 1 diabetes. *Ann Neurol* 2008; 63:98–111.
- 49 Breij EC, Brink BP, Veerhuis R, et al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63:16–25.
- 50 Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med* 2008; 205:2473–2481.
- Nowatorska metoda wykorzystująca natywną konformacyjną MOG pokazuje, że demielinizacja OUN u dzieci ma wyraźniejszą odpowiedź skierowaną przeciwko MOG w porównaniu z SM o początku w wieku dorosłym oraz z grupą kontrolną.
- 51 O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med* 2007; 13:211–217.
- 52 Dale RC, Church AJ, Cardoso F, et al. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive ant basal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 2001; 50:588–595.
- 53 Dale RC, Morovat A. Interleukin-6 and oligoclonal IgG synthesis in children with acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics* 2003; 34:141–145.
- 54 Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, et al. CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006; 175:52–58.
- 55 Martino D, Branson JA, Church AJ, et al. Soluble adhesion molecules in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2005; 33:255–258.
- 56 Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371: 2201–2212.
- 57 Macdermott EJ, Adams A, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in children: current and emerging therapies. *Lupus* 2007; 16:677–683.