

NEUROLOGIA

Międzynarodowe badanie dziecięcej postaci stwardnienia rozsianego: czynniki ryzyka i rokowanie

Źródło: Banwell B, Krupp L, Kennedy J i wsp. *Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. Lancet Neurol* 2007; 6 (9):773-781; doi: 10.1016/S1474-4422 (07)70196-5

W ramach międzynarodowego programu badacze porównali obraz kliniczny, rokowanie i wirusowe czynniki wyzwalające u 137 dzieci ze stwardnieniem rozsianym (SM) i 96-osobowej grupy kontrolnej. Pacjentów z SM rekrutowano z 17 ośrodków znajdujących się w czterech obszarach geograficznych: Kanada/północne stany, południowe stany USA, Ameryka Południowa i Europa. Dzieci z SM porównywano z dobranymi pod względem roku urodzenia i regionu pochodzenia osobami z grupy kontrolnej. Dzieci, u których

pierwszy rzut SM przypominał ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), ale kolejne miały postać typową dla SM, włączono do grupy badanej, wykluczono natomiast te, u których zespoły przypominające ADEM nawracały lub przyjmowały postać wielofazową oraz dzieci z zapaleniem rdzenia kręgowego i nerwu wzrokowego (neuromyelitis optica). Grupę kontrolną do badania dobierano przy okazji planowych zabiegów ortopedycznych lub dentystrycznych, lub w czasie badania w izbie przyjęć z powodu lekkich chorób. Od uczestników badania zebrano usystematyzowany wywiad dotyczący zagadnień klinicznych i demograficznych oraz wyników w nauce, przeprowadzono badanie przedmiotowe, ocenę niesprawności

(tylko dzieci z SM) i standaryzowane oznaczenia stężenia przeciwciał IgG przeciw kilku wirusom.

Wskaźnik dziewczęta:chłopcy w badaniu wynosił 1,54:1, a wśród tych z pierwszym rzutem <10 r.ż. 1,1:1. Średni wiek w momencie wystąpienia pierwszego rzutu wynosił 11 lat (1,6-17,9). U 22 (16%) pacjentów, w większości poniżej 10 r.ż., pierwszym objawem choroby było ADEM. Dzieci, u których pierwszy rzut SM przypominał ADEM, były znacznie młodsze niż te z wielo- lub jednoogniskowym rzutem choroby. Postać oczna wystąpiła u 30 (22%), u 31 (23%) chorych pojawił się pojedynczy, jednoogniskowy rzut. Jednoogniskowe zespoły z pnia mózgu lub mózdzkowe pojawiły się u 25 dzieci (18%), a u 31 (23%) stwierdzono poprzeczne zapalenie rdzenia (transverse myelitis). Pierwszy

rzut choroby w postaci zespołu jednoogniskowego występował częściej w Europie, natomiast zespoły wieloogniskowe lub zajmujące wiele miejsc (w tym ADEM) pojawiały się znacznie częściej na południu Stanów Zjednoczonych. Do całkowitej niesprawności fizycznej w ciągu 5 lat doszło u 13%, a w grupie z gorszymi wynikami w nauce u 17%. Przeciwciała IgG przeciw wirusowi Epstein-Barr (EBV) wykryto u 86% chorych na SM i 64% zdrowych ($p=0,25$). Częstość wyników seropozytywnych dla EBV wzrastała z wiekiem i wiązała się z 2,8 razy większym ryzykiem rozwoju SM niż w grupie seronegatywnej. Pacjenci z SM nie różnili się od grupy kontrolnej pod względem występowania przeciwciał przeciw cytomegalowirusom, parwowirusom B19, VZV (varicella-zoster virus) oraz HSV (herpes simplex virus). U dzieci seropozytywnych w kierunku EBV i HSV ryzyko rozwoju SM było jednak 3,2 razy większe niż u EBV dodatnich, ale HSV ujemnych ($p=0,02$). W porównaniu z grupą kontrolną u dzieci z SM nie stwierdzono większej liczby przypadków tej choroby w rodzinie, różnic pod względem miesiąca urodzenia, liczby i wieku rodzeństwa. Autorzy podsumowują, że wyniki sugerują zależność objawów klinicznych SM u dzieci od regionu geograficznego i wieku wystąpienia pierwszych objawów. Może również istnieć związek między zakażeniem EBV i wystąpieniem SM.

Komentarz J. Gordon Millichap, MD, FAAP

Neurology, Children's Memorial Hospital, Northwestern University Medical School, Chicago, IL

Dr Millichap deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczalnego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

W ciągu ostatniego półwiecza wzrosła częstość występowania SM. W badaniu norweskim roczna częstość występowania tej choroby wzrosła dwukrotnie: z 2,87 na 100 000 w latach 1950-54 do 5,57 na 100 000 w latach 1985-91. Wzrost ten nie wynika ze zmiany struktury wiekowej.¹ Kilka doniesień o wystąpieniu SM u dzieci pojawiło się w ostatnim dziesięcioleciu, a najświeższe pochodzi z Tajwanu i obejmuje 21 dzieci (patrz *AAP Grand Rounds*, March 2007; 17:30-31).^{2,3} Przewaga liczebna kobiet wśród chorych na SM zwiększyła się w ciągu ostatnich 50 lat. W jednym z badań córki kobiet chorych na SM miały 50-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na tę chorobę.⁴ Wrodzone ryzyko zachorowania na SM zostało ostatnio sprecyzowane w szerokich badaniach genomu i wiąże się z allelami genu dla receptora interleukiny 2 (*IL2RA* i *IL7RA*).⁵

Stwardnienie rozsiane uważa się obecnie za chorobę autoimmunologiczną, jednak o nieznanym mechanizmie. Ostatnie prace

popierają koncepcję czynnika etiologicznego, jakim jest zakażenie EBV, który miałby odgrywać istotną rolę w inicjowaniu i progresji objawów autoimmunologicznych. Mniejszą rolę – w inicjowaniu rzutów w nawracająco-zwalniającej postaci SM – może odgrywać HSV 6,⁶ jednak tej koncepcji nie sprawdzano w badaniach międzynarodowych. Na etiologię SM wpływają czasem czynniki niezakaźne, takie jak uwarunkowania geograficzne i środowiskowe. Palenie tytoniu może zwiększać ryzyko wystąpienia SM u kobiet, a światło słoneczne i witamina D działać ochronnie.⁷

Artykuł ukazał się oryginalnie w *AAP Grand Rounds*, Vol. 18, Nr 6, December 2007, p. 58: Multinational Study of Childhood Multiple Sclerosis: Risk Factors and Outcome, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez *Medical Tribune Polska*. AAP i *Medical Tribune Polska* nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i *Medical Tribune Polska* nie popierają stosowania ani nie ręcą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

1. Midgard R, et al. *Brain*. 1996; 119:203-211.
2. Weng W-C, et al. *Pediatr Neurol*. 2006;35:327-334.
3. Orton S-M, et al. *Lancet Neurol*. 2006;5:932-936.
4. Sadovnick AD, et al. *Neurology*. 1988;38:990-991.
5. Hafler DA, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:851-862.
6. Alvarez-Lafuente R, et al. *Mult Scler*. 2007;13:578-583.
7. Ascherio A, et al. *Ann Neurol*. 2007;61:504-513.