

Dziecięca i młodzieńcza postać stwardnienia rozsianego – przegląd piśmiennictwa i obserwacje własne

Pediatric multiple sclerosis – the review of literature and own clinical observations

Anna Pokryszko-Dragan¹, Ewa Gruszka¹, Małgorzata Bilińska¹, Marta Dubik-Jezierzańska², Barbara Ujma-Czapska², Olimpia Chrzan³, Hanna Kuc³, Joanna Radziejewska³, Anna Stoińska³, Karolina Zaleśna³

¹ Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu

² Oddział Neurologii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu

³ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurologii AM we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM) w 2,7-5% przypadków rozpoczyna się w wieku rozwojowym. Dziecięca i młodzieńcza postać SM, ze względu na perspektywę wieloletniego przebiegu schorzenia, budzi szczególne zainteresowanie zwłaszcza w kontekście możliwości leczenia immunomodulacyjnego. Autorzy omawiają aktualne poglądy na patomechanizm i specyfikę obrazu klinicznego SM o wczesnym początku, a także metody diagnostyczne i strategie terapeutyczne zalecane w tej grupie pacjentów. Przedstawiają również własne doświadczenia kliniczne, związane z kilkuletnią obserwacją i leczeniem 34 pacjentów z dziecięcą i młodzieńczą postacią SM.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane – postać dziecięca i młodzieńcza, stwardnienie rozsiane o wczesnym początku, rezonans magnetyczny, potencjały wywołane, leczenie immunomodulacyjne

ABSTRACT

The 2,7-5% of cases of multiple sclerosis begins in childhood or adolescence. Pediatric MS deserves special attention because of the life-long perspective of the disease, especially regarding the possibilities of immunomodulating treatment. The authors have summarized current views on the background and specific clinical features of the early onset MS, as well as on the diagnostic methods and therapeutic strategies recommended for these patients. They also present their own clinical experiences, based on a several years of treatment and the follow-up of 34 patients with pediatric MS.

Key words: pediatric (childhood and juvenile) multiple sclerosis, early onset multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, evoked potentials, immunomodulating therapies

Stwardnienie rozsiane (SM) przez wiele lat uznawane było za schorzenie występujące niemal wyłącznie u młodych dorosłych. Opisywano nieliczne przypadki ujawnienia się SM w wieku dziecięcym lub w okresie dojrzewania, podkreślając ich wyjątkowość [1-4]. Obecnie rozpowszechnienie wczesnej postaci SM szacowane jest na 2,7 do 5% (według niektórych autorów aż 10,5%) całej populacji chorych [5,6]. W ostatniej dekadzie, w kontekście coraz powszechniej stosowanego leczenia immunomodulującego, znacznie wzrosło zainteresowanie grupą najmłodszych chorych na SM ze względu na szczególną perspektywę wieloletniego przebiegu choroby, jej wpływu na niepełnosprawność i różne aspekty jakości życia. Opublikowano wyniki obserwacji naturalnego przebiegu choroby, a także efektów leczenia w dużych grupach młodych pacjentów [5-10]. Nadal pozostaje jednak wiele nierozstrzygniętych kwestii dotyczących patofizjologii wczesnej postaci SM, zastosowania w niej obowiązujących kryteriów diagnostycznych, czynników prognostycznych, a także wskazań do leczenia immunomodulacyjnego [11,12].

ETIOLOGIA

Nie wyjaśniono dotąd patomechanizmu nietypowego, wczesnego początku SM. Nie udowodniono jednoznacznie genetycznych uwarunkowań ujawniania się choroby w określonych przedziałach wiekowych. Boiko i wsp. [13] wykazali wprowadzić większą częstość allelu 7 TNF α u pediatrycznych pacjentów z SM w porównaniu z dorosłymi, inni autorzy nie potwierdzili jednak tej prawidłowości [14,15]. Obciążony wywiad rodzinny stwierdza się u 5-7% dzieci i młodzieży z SM, podobnie jak w całej populacji chorych [6,16,17]. Większą częstość rodzinnego występowania SM w tej grupie (aż do ok. 20%) podają jedynie autorzy pojedynczych prac retrospektywnych z długim okresem obserwacji chorych (umożliwiającym rozpoznanie SM u dorosłych krewnych po kilkunastu latach od zachorowania dziecka) [8,18]. Niezależnie od wieku zachorowania etiologia SM wiąże się z zaburzonymi reakcjami autoimmunologicznymi głównie o charakterze odpowiedzi komórkowej (typ Th-1 zależny). Correale i wsp. [19] wykazali, że spektrum autoreaktywnych limfocytów T, skierowanych

przeciwno antygenom mieliny (MBP, *myelin basic protein*, MOG, *myelin oligodendrocyte glycoprotein*) oraz aktywność wydzielanych przez nie cytokin (m.in. interferonu γ) są zbliżone u pacjentów z początkiem SM w wieku rozwojowym i dorosłym. Podobnie jak przy początku choroby w wieku dorosłym, u pacjentów pediatrycznych już we wczesnych etapach SM demielinizacji może towarzyszyć proces neurodegeneracyjny. Rostasy i wsp. [20] stwierdzili w niewielkiej grupie dzieci z SM wzrost stężenia białka tau (wskaźnika uszkodzenia aksonalnego) w płynie mózgowo-rdzeniowym podczas rzutu. Niepełna dojrzałość immunologiczna w wieku rozwojowym być może ma wpływ na pewne odmienności obrazu klinicznego SM o wczesnym początku.

CECHY DEMOGRAFICZNE

Grupa ekspertów (International Pediatric MS Study Group) [21] sprecyzowała definicję wczesnego SM, zaliczając do tzw. pediatrycznych pacjentów z SM (*pediatric MS*) wszystkich chorych, u których do pierwszej klinicznej manifestacji choroby doszło przed 18 r.ż. Wśród nich wyróżnia się postać dziecięcą SM, rozpoczynającą się przed 10 r.ż. i stanowiącą jedynie 0,2-0,7% wszystkich przypadków SM [19,22]. Objawy wieloogniskowego deficytu neurologicznego w tak wczesnym wieku nasuwają raczej podejrzenie wrodzonych schorzeń neurozwyrodnieniowych związanych z zaburzeniami metabolicznymi, ewentualnie procesu zapalnego, i wymagają wnikliwej diagnostyki różnicowej. Przy jednoznacznym rozpoznaniu SM bardzo wczesny wiek pierwszych objawów choroby stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [18,22,23].

W populacji dorosłych SM występuje ok. dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, podobnie w przypadkach zachorowania między 10 a 18 r.ż. Wzrost wytwarzania żeńskich hormonów płciowych w okresie dojrzewania prawdopodobnie stanowi czynnik sprzyjający ujawnieniu się choroby. Nieuregulowane jeszcze w tym okresie wahania poziomu estrogenu i progesteronu powodują zwiększoną aktywność reakcji immunologicznych Th-1 zależnych, wpływając także na funkcję makrofagów i bariery krew-mózg [4,5,18,24-27]. W grupie chorych o bardzo wczesnym początku SM (poniżej 10 r.ż.) dominuje płeć męska. Fakt ten wiązano z większą podatnością chłopców na infekcje (sprzyjające ujawnieniu się lub kolejnym rzutom SM) lub ich większą aktywnością fizyczną, ułatwiającą wczesne wykrycie deficytu neurologicznego [24,26].

OBRAZ KLINICZNY

Istnieje znaczna rozbieżność danych dotyczących charakteru pierwszej manifestacji klinicznej SM u dzieci i młodzieży. Część autorów uważa zaburzenia czucia za najbardziej typowe dla tej grupy chorych [7,9], inni odnotowują większą częstość objawów świadczących o zajęciu mózdzku lub pnia mózgu [6,17,25]. Deficyt ruchowy i zaburzenia chodu uważane są często za pierwsze objawy typowe dla chłopców i młodszego wieku (przed 10 r.ż.), natomiast zapalenie nerwu wzrokowego i zaburzenia czucia – dla dziewcząt w okresie dojrzewania [5,7]. Należy jednak uwzględnić fakt, że deficyt ruchowy jest łatwiejszy do wykrycia w oparciu o

badanie podmiotowe i przedmiotowe, podczas gdy obiektywna ocena zaburzeń widzenia lub zaburzeń czucia może sprawiać trudności, zwłaszcza u młodszych dzieci [28]. Obserwacje dużych grup pediatrycznych pacjentów z SM wykazały u większości z nich (50-70%) wieloogniskowość objawów neurologicznych już przy pierwszej manifestacji klinicznej schorzenia [5,7,18]. W przypadkach szczególnie wczesnych zachorowań na SM (przed 10 r.ż.) opisywany bywa wieloogniskowy deficyt neurologiczny o ostrym lub podostrym początku, z towarzyszącą gorączką i zaburzeniami świadomości, który wymaga różnicowania z zakażeniami ooun i ostrym rozsiałym zapaleniem mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) [19,29]. U pediatrycznych pacjentów z SM częściej niż w wieku dorosłym występują napady padaczkowe (ok. 20%), głównie o charakterze częściowym. Są one uznawane za niekorzystny czynnik prognostyczny [10,22].

U znacznej większości pacjentów pediatrycznych SM ma przebieg nawracająco-zwalniający (*relapsing-remitting*, RR). U ponad połowy z nich w ciągu 12 miesięcy od klinicznego ujawnienia się choroby dochodzi do kolejnego rzutu [5,6,17]. Wczesny nawrót choroby oraz częste rzuty w jej pierwszym okresie stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne, podobnie jak w przypadku dorosłych pacjentów [8,10]. Średnia częstość rzutów w postaci dziecięcej i młodzieńczej SM oceniana jest jako większa niż u dorosłych. Objawy rzutu u młodych chorych wydają się ustępować szybciej i w większym stopniu, być może w związku z większą plastycznością ooun, w którym nie zakończył się jeszcze proces rozwojowy. Zdaniem wielu autorów, przebieg SM o wczesnym początku jest łagodniejszy i kolejne stopnie niepełnosprawności osiągnane są po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych [18,24,28]. Jednak wieloletnie obserwacje chorych na SM o wczesnym początku wykazują, że do nieodwracalnej umiarkowanej lub znacznej niepełnosprawności dochodzi u nich w wieku wcześniejszym niż u pacjentów z początkiem choroby w 3-4 dekadzie życia [10,11,24].

Wtórnie postępująca postać SM (*secondary progressive*, SP) obserwowana jest wśród pacjentów pediatrycznych dość rzadko (11-20%) i – przy początkowym przebiegu nawracająco-zwalniającym – następuje po dłuższym czasie niż u dorosłych chorych [24,25,30]. Z wyjątkiem pracy Duquette i wsp. [2], częstość postaci pierwotnie postępującej SM (*primary progressive*, PP) oceniana jest u dzieci i młodzieży jako niezwykle niska (poniżej 3%). Rozpoznanie takiej postaci SM musi być poprzedzone szczególnie wnikliwą diagnostyką różnicową z wykluczeniem innych schorzeń [4-8].

BADANIA POMOCNICZE

Badanie za pomocą rezonansu magnetycznego (MR) stanowi bardzo istotny element diagnostyki SM. Wieloogniskowe zmiany w istocie białej mózgu uwidocznione w MR mogą być interpretowane jako ogniska demielinizacji w przebiegu SM pod warunkiem spełnienia obowiązujących kryteriów radiologicznych [31]. Zastosowanie tych kryteriów w rozpoznawaniu dziecięcej i młodzieńczej postaci SM pozostaje przedmiotem dyskusji [11,32]. MR wyko-

nane przy pojawieniu się pierwszych objawów choroby u pacjentów pediatrycznych wykazuje zazwyczaj mniej liczne zmiany niż u dorosłych [32]. Częściej natomiast opisywane są ogniska o dużych rozmiarach, otoczone strefą obrzęku i wykazujące efekt masy (*tumefactive lesions*) [32,33]. Lokalizacja podnamiotowa zmian demielinizacyjnych wydaje się bardziej typowa dla młodych chorych, natomiast ogniska wokół układu komorowego oraz w ciele modzelowatym są charakterystyczne dla SM niezależnie od wieku zachorowania [16,18,32]. Specyfika obrazu ognisk demielinizacyjnych w MR w przypadkach wczesnego początku choroby może wynikać z faktu, że do uszkodzenia mieliny w oun dochodzi w okresie, kiedy proces mielinizacji nie został jeszcze ukończony [32].

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) odgrywa istotną rolę przede wszystkim w diagnostyce różnicowej SM i zakażeń oun. Immunoelktroforeza pmr umożliwia stwierdzenie obecności prążków oligoklonalnych oraz ocena indeksu IgG jako wskaźnika wewnątrzpłynowej syntezy przeciwciał wykazują w wieku dziecięcym i młodzieńczym mniejszą czułość i specyficzność niż u dorosłych (prawdopodobnie w związku z niedojrzałym jeszcze układem immunologicznym). Podwyższony indeks IgG stwierdzany jest w ok. 40%, a obecność prążków oligoklonalnych – w ok. 60% przypadków SM o wczesnym początku. [3,34,35].

Znaczną czułość w diagnostyce SM o wczesnym początku wykazują natomiast badania potencjałów wywołanych. Ze względu na nieinwazyjność i powtarzalność metoda ta jest szczególnie przydatna w obiektywizacji deficytu neurologicznego u dzieci i młodzieży. Nieprawidłowe parametry wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW), zwłaszcza przedłużenie latencji odpowiedzi P100, stwierdza się u 80-100% pediatrycznych pacjentów z SM, szczególnie wówczas, gdy obecne są kliniczne objawy zapalenia nerwu wzrokowego [35-37]. Rzadziej w tej grupie chorych obserwuje się zmiany w zakresie słuchowych i somatosensorycznych potencjałów wywołanych. Mogą one jednak potwierdzać subkliniczne uszkodzenie dróg przebiegających w istocie białej. Od niedawna w diagnostyce elektrofizjologicznej SM, także w wieku rozwojowym, znajdują zastosowanie ruchowe potencjały wywołane przezczaszkową stymulacją magnetyczną [34,38].

RÓŻNICOWANIE

Objawy wielogniskowego deficytu neurologicznego u dzieci i młodzieży wymagają przede wszystkim diagnostyki w kierunku dziedzicznych schorzeń zwyrodnieniowych oun, zajmujących głównie istotę białą mózgu (leukodystrofie, leukoencefalopatie). Są one przeważnie związane z zaburzeniami metabolicznymi [11,18]. Napady padaczkowe, zaburzenia świadomości oraz kliniczne i laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego, towarzyszące pierwszym objawom choroby, mogą przemawiać za zakażeniem oun (np. o etiologii wirusowej) lub procesem zapalnym naczyń oun. Ze względu na zbliżony patomechanizm autoimmunologiczny i wielogniskowość zmian dotyczących głównie istoty białej mózgu szczególną trudność stanowi różnicowanie pierwszych objawów SM z ADEM. Niekiedy dopiero dłu-

gotrwała obserwacja, z monitorowaniem badań obrazowych (MR), pozwala na odróżnienie przebytego epizodu ADEM od rozwijającego się nadal procesu demielinizacyjnego w SM. Dodatkową trudność diagnostyczną stwarza możliwość nawrotowego przebiegu ADEM [21,27,29].

LECZENIE

W leczeniu rzutów u dzieci i młodzieży z SM, podobnie jak u dorosłych chorych, zalecane jest krótkotrwałe podawanie kortykosteroidów w postaci dożylniej lub doustnej, z dostosowaniem dawek do masy ciała pacjenta [18,24]. W razie przeciwwskazań do podania kortykosteroidów lub braku ich skuteczności podejmowane są próby leczenia dożylnymi wlewami immunoglobulin [39]. W leczeniu ciężkiego rzutu rozważa się także plazmaferezę [18].

W ostatnich latach, wraz z coraz powszechniejszym stosowaniem leków immunomodulujących i podkreśleniem ich maksymalnej skuteczności we wczesnym okresie choroby, wzrosło zainteresowanie możliwościami zastosowania takiego leczenia w dziecięcej i młodzieńczej postaci SM [40-43]. Badania oceniające efekt leczenia interferonem β (IFN β) lub octanem glatirameru u pacjentów poniżej 16 r.ż. wykazały spadek częstości rzutów i stabilizację stopnia niepełnosprawności w trakcie terapii [42,44,45]. Podkreślano dobrą tolerancję leków. Efekty niepożądane (objawy grypopodobne, niewielka leukopenia lub wzrost aktywności transaminaz we krwi) miały charakter przemijający i tylko w pojedynczych przypadkach stanowiły przyczynę odstąpienia od dalszego leczenia [40,43,45]. Konieczne są dalsze badania wielośrodkowe, określające szczegółowe wskazania do leczenia immunomodulacyjnego w dziecięcej i młodzieńczej postaci SM. Wydaje się, że rozszerzenie takiego leczenia na najmłodszą grupę pacjentów jest uzasadnione i może przynieść wiele korzyści.

Leki immunosupresyjne (azatiopryna, mitoksantron) oraz przeciwciała monoklonalne (natalizumab) stosowane są u dzieci i młodzieży z SM tylko w wyjątkowych przypadkach ze względu na ryzyko poważnych efektów niepożądanych oraz brak wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie takiego leczenia u pacjentów pediatrycznych [18].

OBSERWACJE WŁASNE

Spośród pacjentów Specjalistycznej Poradni SM przy Klinice Neurologii AM we Wrocławiu i/lub hospitalizowanych w Oddziale Neurologii Dziecięcej Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka wybrano 34 chorych (25 płci żeńskiej, 9 męskiej) z klinicznie pewnym rozpoznaniem SM wg kryteriów McDonalda [12], u których do ujawnienia się choroby doszło przed ukończeniem 18 r.ż. Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną pacjentów, zestawiając następujące dane: wiek zachorowania, pierwsze objawy, przebieg choroby, wyniki badań pomocniczych (zwłaszcza MR) oraz zastosowane leczenie immunomodulacyjne.

Wiek zachorowania wynosił 8-17 lat (średnia 14,6). W 4 przypadkach (2 dziewczynki i 2 chłopców) objawy SM wystąpiły przed 10 r.ż. Najczęstszymi pierwszymi obja-

wami były zaburzenia ruchowe i czuciowe (32,4%), rzadziej – objawy zajęcia mózdzku i pnia mózgu (26,5%) i zapalenie nerwu wzrokowego (23%). U 6 pacjentów (17,6%) pierwsze objawy miały charakter wieloogniskowy. W jednym przypadku (8-letni chłopiec) pierwszą manifestacją SM były zaburzenia świadomości z gorączką i niedowładem czterech kończyn.

Badanie MR, wykonane po wystąpieniu pierwszych objawów choroby, ujawniło zmiany demielinizacyjne w mózgu u wszystkich pacjentów: u 33(97%) okołokomorowe, u 16 (47%) także półkulowe, u 14 (41%) podnamiotowe, u 3 (8,8%) w ciele modzelowatym, w jednym przypadku (2,9%) ogniska wyłącznie o lokalizacji podkorowej. U 4 chorych wykazano obecność dużych obszarów demielinizacyjnych z efektem masy (*tumefactive lesions*). W 7 przypadkach oprócz MR głowy wykonano także badanie rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym, które również uwidoczniło ogniska demielinizacyjne.

Badanie pmr, wykonane u 5 pacjentów, u 3 wykazało obecność prążków oligoklonalnych i u 2 zwiększony indeks IgG. W badaniu WPW, przeprowadzonym u 19 chorych, w 11 przypadkach stwierdzono przedłużoną latencję odpowiedzi wywołanych.

W jednym przypadku (16-letnia dziewczynka z dominującymi objawami zajęcia pnia mózgu i mózdzku) przebieg SM był pierwotnie postępujący, z szybką progresją niepełnosprawności i zgonem w 20 roku życia z powodu zakażenia dróg oddechowych i moczowych. U dwóch chorych zaobserwowano tylko jeden epizod klinicznych objawów deficytu neurologicznego (*clinically isolated syndrome, CIS*), jednak progresja zmian w kolejnym badaniu MR pozwoliła na rozpoznanie SM zgodnie z kryteriami McDonalda. U pozostałych 31 pacjentów schorzenie miało przebieg nawracająco-zwalniający. Odstęp między wystąpieniem pierwszych objawów a kolejnym rzutem wynosił od 2 miesięcy do 10 lat (średnio 1,5 roku), przy czym u 20 chorych do kolejnego rzutu doszło w czasie krótszym niż 12 miesięcy. U jednego 8-letniego pacjenta po czterech latach od pierwszych objawów rozwinęła się wtórnie postępująca postać SM.

Czas obserwacji wynosił 2-19 lat (średnio 6,9 lat). Stopień niepełnosprawności oceniany w skali Kurtzkiego (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) [46] u 33 chorych wynosił 1-4 (średnio – 2). W tab.I przedstawiono progresję niepełnosprawności ocenianej za pomocą EDSS w

podgrupach chorych o różnym czasie trwania obserwacji.

Obraz kliniczny schorzenia u pacjentów z postacią dziecięcą SM (przed 10 r.ż.) wykazywał znaczne różnice indywidualne. Jak wspomniano powyżej, najbardziej niepomyślny przebieg, z przejściem w postać wtórnie postępującą SM, obserwowano u chłopca z pierwszą manifestacją choroby w 8 r.ż. w postaci zaburzeń świadomości z gorączką i niedowładem czterech kończyn. U drugiego 8-letniego chłopca pierwsze objawy wskazywały na zajęcie pnia mózgu (podwójne widzenie, zaburzenia równowagi, nudności), kolejny rzut wystąpił po roku; w ciągu ośmiu lat obserwacji odnotowano 6 rzutów, jednak z niemal zupełną remisją objawów i minimalnym stopniem niepełnosprawności (EDSS 1,5). U jednej z dziewczynek pierwsze objawy w postaci zaburzeń czucia wystąpiły w 9 r.ż., w ciągu kolejnych siedmiu lat stwierdzono 4 rzuty, również z minimalnym deficytem neurologicznym (EDSS 1,5). U drugiej dziewczynki rozpoznanie ustalono po wystąpieniu zapalenia nerwu wzrokowego w 9 r.ż., a kolejny rzut (z pełną remisją – EDSS 1) wystąpił dopiero po siedmiu latach.

U 12 pacjentów rozpoczęto leczenie IFN β między 14 a 17 r.ż. i kontynuowano je przez 1-5 lat (średnio 2,3 roku). 9 chorych otrzymywało IFN β 1-a (4 – Avonex, 5 – Rebif), pozostałych 3 – IFN β 1-b (Betaferon). U jednej z pacjentek leczenie Rebifem zostało przerwane po roku (w 18 rż) ze względu na ciążę. Przebieg ciąży i porodu był prawidłowy, pacjentka nie podjęła ponownie leczenia immunomodulującego, a w ciągu dalszych 5 lat obserwacji nie stwierdzono u niej kolejnych rzutów SM. U 4 chorych odnotowano wystąpienie rzutu w trakcie leczenia IFN β , u jednego – pomimo leczenia – rozwinęła się wtórnie postępująca postać SM. Różnice dotyczące wieku rozpoczęcia leczenia immunomodulacyjnego, czasu jego trwania oraz stosowanych preparatów utrudniają obiektywną ocenę jego skuteczności w badanej grupie. Zwraça uwagę natomiast dobra tolerancja IFN β . U wszystkich pacjentów w pierwszych miesiącach terapii występowały objawy grypopodobne, zazwyczaj jednak przemijające i o niewielkim nasileniu. W dwóch przypadkach obserwowano łagodną leukopenię, utrzymującą się przez kilka miesięcy. Objawy niepożądane nie stanowiły jednak przyczyny zaprzestania leczenia u żadnego z chorych.

Tab.I. Postęp niepełnosprawności ocenianej w EDSS w zależności od czasu obserwacji chorych z dziecięcą lub młodzieńczą postacią SM *Progression of disability assessed in EDSS as referred to the duration of follow-up in the patients with pediatric MS*

Czas obserwacji chorych [lata] <i>Duration of follow-up [years]</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	Postęp EDSS w trakcie obserwacji <i>EDSS progression during follow-up</i>	
		zakres <i>range</i>	średnia <i>mean</i>
2-5	8	1-3,5	1,5
6-10	18	1-4	1,8
>10	7	1-3,5	2,2

PODSUMOWANIE

Pediatryczni pacjenci z SM stanowią niewielką, ale zasługującą na szczególną uwagę grupę chorych. Obraz kliniczny dziecięcej i młodzieńczej postaci SM wykazuje dużą różnorodność, jest jednak zbliżony do postaci spotykanej u dorosłych. Rozpoznanie SM zwłaszcza w wieku dziecięcym wymaga przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki różnicowej.

Badanie MR stanowi jedno z podstawowych narzędzi diagnostycznych w ustalaniu rozpoznania i monitorowaniu przebiegu choroby, natomiast badanie potencjałów wywołanych pełni rolę pomocniczą. Wyniki wielośrodkowych badań przemawiają za skutecznością i bezpieczeństwem leczenia immunomodulacyjnego w dziecięcej i młodzieńczej postaci SM, co potwierdzają obserwacje własne.

PIŚMIENICTWO

- [1] Sindern E., Haas J., Stark E., Wurster U.: Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 280-284.
- [2] Duquette. P., Murray T. J., Pleines J. et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111: 359-363.
- [3] Selcen D., Anlar B., Renda Y.: Multiple sclerosis in childhood: report of 16 cases. *Eur Neurol* 1996; 36:79-84
- [4] Cole G.F., Stuart C.A.: A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 661-666.
- [5] Simone I.L., Carrara D., Tortorella C. et al. Course and prognosis in early onset MS. Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59:1922-1928
- [6] Ghezzi A., Pozzilli C., Liguori M. et al.: Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002; 8: 115-120
- [7] Boiko A., Vorobeychik G., Paty D. et al.: Early onset multiple sclerosis. A longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006-1010.
- [8] Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y. et al. for the Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-2613.
- [9] Chitnis T., Glanz B., Jaffin S., Healy B.: Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 2009; 00: 1-5.
- [10] Mikaeloff Y., Caridade G., Assi S. et al. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics* 2006; 118: 1133-1139.
- [11] Belman A.L., Chitnis T., Renoux C., Waubant E.: Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology* 2007; 68 (suppl.2): S70-74.
- [12] McDonald W.I., 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.
- [13] Boiko A.N., Guseva M.E., Guseva M.R.: Clinico-immunogenetic characteristics of multiple sclerosis with optic neuritis in children. *J Neurovirol.* 2000; 6: S152-155.
- [14] Anlar B., Alikasifoglu M., Kose G. et al.: Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in children with multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2001; 32: 214-2116.
- [15] Ohlenbush A., Pohl D., Hanefeld F.: Myelin oligodendrocyte gene polymorphism and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Res* 2002; 52: 175-79.
- [16] Forrester M.B., Coleman L., Kornberg A.J.: Multiple Sclerosis in Childhood: Clinical and Radiological Features. *J Child Neurol* 2009; 24: 56-64.
- [17] Tardieu M., Mikaeloff Y.: Multiple sclerosis in children. *Int MS J* 2004; 11: 36-42.
- [18] 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
- [19] Correale J., Tenenbaum S.N.: Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis *Mult Scler* 2006; 12: 412-422.
- [20] Rostasy K., Withut E., Pohl D. et al.: Tau, phospho-tau, and S-100B in the cerebrospinal fluid of children with multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2005; 20: 822-825.
- [21] Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S. et al. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68(16 Suppl. 2): S7-S12.
- [22] Ruggieri M., Polizzi A., Pavone L., Grimaldi L.M.E.: Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 53: 478-484.
- [23] Cole G.F., Auchterlonie L.A., Best P.V.: Very early onset multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 667-672.
- [24] Ghezzi A.: Clinical characteristics of multiple sclerosis with early onset *Neurol Sci* 2004; 25: S336–S339
- [25] Simone I.L., Carrara D., Tortorella C., Ceccarelli A., Livrea P.: Early onset multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21:S861-S863
- [26] Haliloglu G., Anlar B., Aysun S. et al.: Gender Prevalence in Childhood Multiple Sclerosis and Myasthenia Gravis. *J Child Neurol* 2002; 17: 390-394
- [27] Atzori M., Battistella P.A., 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: 363-372.
- [28] Ness J.M., Chabas D., Sadovnick A.D. et al. : for the International Pediatric MS Study Group: Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (suppl.2): S37-45.
- [29] Dale R.C., de Sousa C., Chong W.K. et al.: Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123: 2407-2422.
- [30] Gusev E., Boiko A., Bikova O. et al.: The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 203-207.
- [31] Barkhof F., Rocca M., Francis G. I wsp.: Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta-1a. *Ann Neurol* 2003; 53: 718-24.
- [32] Hahn C.D., Shroff M.M., Blaser S.I., Banwell B.L.: MRI criteria for multiple sclerosis. Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004; 62: 806-808.
- [33] Dastgir J., DiMario Jr. F.J. : Acute Tumefactive Demyelinating Lesions in a Pediatric Patient With Known Diagnosis of Multiple Sclerosis: Review of the Literature and Treatment Proposal. *J Child Neurol* 2009; 24: 431-439.
- [34] Belopitova L., Guergueltcheva P.V., Bojinova V.: Definite and suspected multiple sclerosis in children: long-term follow-up and magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2001; 16: 317-324.
- [35] Zgorzalewicz M: Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży. *Aktualności Neurol* 2003; 2: 137-144.
- [36] Frederiksen J.L., Petrera J., Larsson H.B.W.: Serial MRI, VEP, SEP and biotestometry in acute optic neuritis: value of baseline results to predict the development of new lesions at one year follow-up. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 246-252.
- [37] Kryst-Widźgowska T., Ignatowicz R.: Magnetic resonance imaging in evaluation of demyelinating changes of CNS in children. *Neur Dziec* 1993; 2: 73-81.

- [38] Dan B., Christiaens F., Christophe C., Dachy B.: Transcranial magnetic stimulation and other evoked potentials in pediatric multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 136-138.
- [39] Nishikawa M., Ichiyama T., Hayashi T. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 583-586.
- [40] Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B.: Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozlanego o wczesnym początku. *Neurol Dziec* 2005; 28: 51-58.
- [41] Śmigielka-Kuzia J., Sobaniec W., Kułak W. et al.: Aktualne dane na temat zastosowania interferonu w leczeniu stwardnienia rozlanego u pacjentów wieku rozwojowego. *Nerol Neurochir Pol.* 2004; 38: S45-51.
- [42] Mikaeloff Y., Moreau T., Debouverie M. et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001; 139: 443-446.
- [43] Tenenbaum S., Martin S., Fejerman N.: Disease-modifying therapies in childhood a juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: S57.
- [44] Pohl D., Rostasy K., Hanefeld F.: The use of interferon-beta-1a (Rebif) in children and adolescents with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: S250, P610.
- [45] Ghezzi A., Amato M. P., Capobianco M. et al. and ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early onset MS) Group: Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian cooperative study. *Mult Scler* 2005; 11: 420-426.
- [46] Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.

Adres do korespondencji:

Anna Pokryszko-Dragan, Katedra i Klinika Neurologii AM, Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: annapd@interia.pl