

Stwardnienie rozsiane u dzieci i młodzieży

Multiple sclerosis in children and adolescents

Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kierownik Kliniki: prof. UM dr hab. n. med. Barbara Steinborn

Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Neurologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 61-355 Poznań, tel.: 61 869 12 55, e-mail: karolina.kupczyk@op.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) należy do rzadkich chorób ośrodkowego układu nerwowego w wieku rozwojowym. SM o początku w dzieciństwie stanowi mniej niż 10% przypadków. Najwięcej danych z piśmiennictwa dotyczy przebiegu klinicznego i badań laboratoryjnych. Do tej pory niewiele wiadomo o obrazie histopatologicznym, immunopatogenezie i czynnikach genetycznych w tej grupie wiekowej. Podejmowane są próby stworzenia odpowiednich kryteriów rozpoznania SM wieku rozwojowego. Obecnie obowiązują kryteria McDonalda w modyfikacji Polmana z 2005 roku, jednak w przypadku dzieci są one mniej czułe i specyficzne. Wyzwaniem nadal pozostaje różnicowanie ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) z pierwszym rzutem SM. W diagnostyce różnicowej SM u dzieci należy również uwzględnić neuroboreliozę, zapalenia naczyń, choroby mitochondrialne i metaboliczne. Dziecięce SM jest związane z łagodniejszym przebiegiem w porównaniu z dorosłymi, jednak najmłodszy osiąga niepełnosprawność we wcześniejszym wieku. Przebieg remitująco-rzutowy u dzieci dotyczy około 90% przypadków, a przebieg pierwotnie postępujący występuje znacznie rzadziej niż u dorosłych. U dzieci zaleca się stosowanie leków immunomodulacyjnych, niemniej brak jest badań prospektywnych i obserwacji długoterminowych. Tolerancja i skuteczność interferonów β oraz octanu glatirameru wydają się podobne do obserwowanych u dorosłych. W niniejszym artykule przedstawiono odrębności dziecięcego SM zebrane na podstawie publikacji z ostatniego dziesięciolecia. Autorzy opisują przede wszystkim objawy oraz trudności diagnostyczne i terapeutyczne.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, wiek rozwojowy, kryteria McDonalda, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, leczenie immunomodulacyjne

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a rare disease of the central nervous system in the patients at developmental age. The onset of MS occurring in childhood constitutes less than 10% of the cases. The majority of data originating from the publications concerns the clinical course and laboratory investigations. At present not much is known about the sufficient competence in the histopathological findings, immunopathogenesis and genetic factors in the aforementioned age group. The suitable diagnostic criteria for the paediatric MS have not been defined yet, but many attempts have been made. At present McDonald's criteria are obligatory, but they are less specific and sensitive for the children. To distinguish acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) from the first attack of MS is still a challenging problem. In the differential diagnosis of paediatric MS it should be also taken into account: borreliosis, vasculitis, mitochondrial and metabolic disorders. Paediatric MS is associated with a more favourable course compared to adult MS, however, children can become disabled at a younger age. The relapsing-remitting course in paediatric MS concerns about 90% cases. The primary progressive course occurs rarely. The application of immunomodulatory therapies for children have been recommended, but still there is a lack of prospective investigations and long-term observations. Tolerability and efficacy of interferon β and glatiramer acetate appear to be similar to those observed at adults. In this paper we present the individualities of the childhood MS based on the literature available over the past decade. In particular, the authors present the symptoms, diagnostic and therapeutic difficulties of paediatric MS.

Key words: multiple sclerosis, developmental age, McDonald criteria, acute disseminated encephalomyelitis, disease modifying therapy

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex*, SM) może wystąpić w każdym wieku. Zwykle rozpoczyna się między 20. a 40. rokiem życia. Od 3 do 10% przypadków dotyczy pacjentów poniżej 18. roku życia, z czego 2% poniżej 10., a 0,2% poniżej 6. roku życia⁽¹⁾. Dostępne są kazuistyczne opisy chorych z początkiem objawów w wieku 2-3 lat⁽²⁾. W ostatnim czasie tzw. postać dziecięca SM staje się istotnym przedmiotem wielu klinicznych badań ze względu na obserwowane odmienności, brak odpowiednich kryteriów rozpoznania, trudności diagnostyczne oraz nieprzewidywalność efektów leczenia immunomodulacyjnego związanych z oddziaływaniem na niedojrzały układ immunologiczny i układ nerwowy będący w czasie mielinizacji. Postać dziecięca SM kwalifikowana jest jako wariant SM obok m.in. choroby Schildera, stwardnienia koncentrycznego Baló, postaci później i postaci łagodnej⁽³⁾. Nieliczne doniesienia dotyczące obrazu histopatologicznego, immunopatogenezy i uwarunkowań genetycznych nie przybliżają do rozstrzygnięcia, czy rzeczywiście można mówić o odmiennościach obrazu klinicznego SM wieku rozwojowego. W związku z powyższym w niniejszym artykule podkreślono różnice między dziećmi a dorosłymi z rozpoznaniem SM na podstawie retrospektywnych badań przeprowadzonych w ostatnim dziesięcioleciu na świecie.

DEFINICJA

W 2007 roku opublikowano definicję chorób demielinizacyjno-zapalnych dotyczących dzieci⁽⁴⁾. Dla SM wymagane jest pojawianie się dwóch lub więcej rzutów występujących po co najmniej czterech tygodniach. Jeśli pierwszy rzut spełniał kryteria rozpoznania ostrego rozsianego zapalenia mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), żeby rozpoznać SM, muszą następnie wystąpić co najmniej dwa epizody nie-ADEM.

ADEM w kryterium rozpoznania zawiera objawy encefalopatii w postaci zaburzeń świadomości lub zaburzeń zachowania, a za kolejny incydent uważa się wystąpienie nowych objawów neurologicznych po co najmniej trzech miesiącach (tzw. nawracający ADEM). Praktycznie nadal do rozpoznawania SM u dzieci wykorzystuje się aktualnie obowiązujące dla dorosłych kryteria McDonald'a w modyfikacji Polmana z 2005 roku^(5,6).

EPIDEMIOLOGIA

U dorosłych obserwuje się przewagę płci żeńskiej w stosunku 2:1. U dzieci poniżej 6. roku życia rysuje się nieznaczna przewaga chłopców w proporcji 0,8:1, między 6. a 10. rokiem życia stwierdza się nieco częstsze występowanie u dziewczynek – 1,6:1, a powyżej 10. roku życia zaznacza się wyraźniejsza dominacja płci żeńskiej, podobnie jak w wieku dorosłym – 2,1:1⁽⁷⁾. Nie opublikowano do tej pory danych demograficznych określających występowanie SM u dzieci na całym świecie. Wyniki kilku badań wskazują, że zwiększoną skłonnością do zachorowania na SM, odpowiadającą lokalnemu wskaźnikowi występowania choroby na danym terenie, pacjenci nabywają w okresie

dziecięcym powyżej 13. roku życia⁽⁸⁾. Zaobserwowano również związek początku choroby z początkiem okresu dojrzewania⁽⁸⁾. Pozytywny wywiad rodzinny stwierdzono w 6-8% przypadków dziecięcego SM, zaś u dorosłych w około 20% przypadków⁽⁷⁾. Wśród środowiskowych czynników ryzyka podkreśla się niedobór witaminy D₃, nikotynizm bierny i infekcję EBV⁽⁹⁾. Nie wykazano związku wystąpienia rzutów SM ze szczepieniami przeciwko grypie, tężcowi, błonicy, odrze, różyczce, śwince i polio⁽¹⁰⁾. Jedynie w kwestii szczepionek przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B nadal pojawiają się sprzeczne doniesienia⁽¹¹⁾.

PATOGENEZA

Badania sekcyjne u dzieci z SM są rzadkością ze względu na niski wskaźnik zgonów⁽¹²⁾. Większość publikacji neuropatologicznych dotyczy wariantów SM występujących u dzieci, głównie choroby Schildera i przypadków ze zmianami demielinizacyjnymi imitującymi guz mózgu. U dorosłych rasy kaukaskiej w licznych, choć nadal niesatysfakcjonujących odkryciach wykazano związek zachorowania na SM z genami zgodności tkankowej MHC na chromosomie 6p21, haplotypami HLA-DRB1*1501 i HLA-DQw6. Boiko i wsp. w grupie 56 pacjentów poniżej 15. roku stwierdzili zależność z allelami HLA-DR2(15)⁽¹³⁾.

W kwestii oceny immunopatogenezy potwierdzono znaczenie zwiększonej liczby limfocytów autoreaktywnych związanych z antygenami mielinowymi (MBP, MOG) oraz wzrost stężenia interferonu γ ⁽¹⁴⁾. W jednym badaniu wykazano w płynie mózgowo-rdzeniowym wysoki poziom białka *tau* jako wskaźnika uszkodzenia aksonalnego⁽¹⁵⁾. W 2009 roku Rithidech i wsp. opublikowali wyniki dotyczące potencjalnych biomarkerów SM u dzieci⁽¹⁶⁾. W grupie 9 pacjentów w wieku 14-17 lat z objawami neurologicznymi trwającymi 3-39 miesięcy stwierdzili wyraźny wzrost poziomu 12 białek osocza, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Poza proteinami opisywanymi już w płynie mózgowo-rdzeniowym u dorosłych z SM, tj. α 1-kwaśną glikoproteiną, klusteryną, gelsoliną, hemopeksyną, SAP – składnikiem surowiczym amyloidu P, białkiem wiążącym witaminę D, wykazano istotny wzrost stężeń nowych białek, tj. transtyretyny, apolipoproteiny C-III, kininogenu, czynnika 1 komplementu, α -1B-glikoproteiny, izoformy hCG 1993037. Oczywiście wyżej wymienione odkrycia wymagają dalszych badań.

PRZEBIEG KLINICZNY

Przebieg remitująco-rzutowy stwierdza się częściej u dzieci niż u dorosłych (90 vs 80%). U 60% drugi rzut występuje w ciągu roku, a przerwa między pierwszym a kolejnym rzutem jest krótsza niż u dorosłych (1,6 vs 2,0 lata). Wskaźnik rzutów jest zatem większy niż u dorosłych, ale objawy rzutu ustępują szybciej (4,3 vs 6-8 tygodni). Średni czas osiągnięcia 4 punktów w skali EDSS jest zdecydowanie dłuższy w wieku rozwojowym (20 vs 10 lat). Przejście postaci remitująco-rzutowej we wtórnie postępującą również następuje później (16 vs 7 lat). Średnia wieku na początku osiągnięcia postaci wtórnie postępującej jest u dzieci niższa (30 vs 37 lat), co świad-

czy o tym, że mimo wszystko dziecięce SM nie jest łagodną chorobą i prowadzi do niepełnosprawności w młodszy wieku⁽¹⁷⁾. W metaanalizie przeprowadzonej przez Banwella i wsp. zebrano dane publikowane w latach 2001-2006 oceniające 1540 pacjentów poniżej 18. roku życia z rozpoznaniem SM⁽⁷⁾. Pierwszy rzut u dzieci częściej przebiega wielobjawowo, z objawami z pnia mózgu (głównie zawroty głowy, diplopia), pozagałkowym zapaleniem nerwu wzrokowego (PZNV), a u dzieci poniżej 10. roku życia z objawami encefalopatii, gorączki i drgawek, co wyraźnie utrudnia różnicowanie z ADEM. W tabeli 1 przedstawiono porównanie prezentacji pierwszego rzutu u dzieci i dorosłych.

Kaciński i wsp. przedstawili charakterystykę SM u dziecięcej dzieci w wieku 5-16 lat. Wśród objawów pierwszego rzutu zaobserwowano w trzech przypadkach PZNV, u dwóch osób diplopię i zawroty głowy, ponadto połowiczne zaburzenia czucia, monoparezę, ale również zaburzenia świadomości z wymiotami i drgawki⁽¹⁹⁾.

W ocenie częstości objawów neurologicznych należy uwzględnić fakt, iż u młodszych dzieci trudniej zweryfikować zaburzenia widzenia, ponieważ nie czytają i nie potrafią zwerbalizować dolegliwości. Podobnie jest z oceną zaburzeń czucia, łatwiej bowiem wykazać zaburzenia motoryczne w postaci niedowładów piramidowych niż parestezje.

PZNV u dzieci często przebiega obustronnie, z zapaleniem tarczy nerwu wzrokowego i bólem całej głowy. Wymaga różnicowania w pierwszej kolejności z pozakaźnym zapaleniem nerwu wzrokowego o charakterze immunologicznym⁽²⁰⁾. Dane na temat ryzyka konwersji PZNV do SM są sprzeczne, co może wynikać z małej liczebności badanych grup i krótkiego czasu obserwacji. Przyjmuje się, że ryzyko to może wynosić 26-56% w ciągu 2 lat i jest porównywalne ze spotykanym u dorosłych^(17,21). Czynnikiem niekorzystnym prognostycznie jest obecność zmian demielinizacyjnych w rezonansie magnetycznym (RM) oraz obustronne PZNV.

Podkreśla się też obecność zaburzeń funkcji poznawczych u około 30% pacjentów, głównie w zakresie pamięci i koncentracji uwagi, nawet we wczesnych etapach choroby i przy braku znaczących deficytów w badaniu neurologicznym. Jednak w przeciwieństwie do dorosłych nie stwierdzono zaburzeń fluencji słownej i wykazano w mniejszym stopniu zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych⁽²²⁾.

Objawy	Dzieci	Dorośli
Rzut monoobjawowy	30-50%	75%
Rzut wielobjawowy	50-70%	25%
Pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego	10-22%	15-20%
Objawy ruchowe	30%	25-30%
Objawy czuciowe	15-30%	30-35%
Ataksja	5-15%	15%
Objawy pniowe	25%	10%
Zaburzenia funkcji poznawczych	30%	40-60%
Drgawki	5%	0%
Zaburzenia zwieraczy	0%	1%

Tabela 1. Objawy pierwszego rzutu SM u dzieci i dorosłych^(7,18)

WARIANTY KLINICZNE

Wyróżnia się tzw. „agresywne” formy SM: wariant Marburga, stwardnienie koncentryczne Baló, chorobę Schildera (stwardnienie rozlane) i TDLs (*tumefactive demyelinating lesions*), czyli zmiany demielinizacyjne imitujące guz mózgu. U dzieci najczęściej opisywano chorobę Schildera i TDLs^(23,24). Częstość występowania złośliwych postaci SM w całej populacji chorych nie jest dokładnie określona, ale wiadomo, że mniej niż 4% pacjentów z SM umiera w okresie 4 lat od początku choroby⁽²⁵⁾. Choroba Schildera rozpoczyna się gwałtownie, w ciągu kilku dni lub tygodni prowadzi do ciężkich objawów neurologicznych, a nawet zgonu, spowodowanych zajęciem pnia mózgu lub rozlanym uszkodzeniem półkul mózgu w zakresie istoty białej i szarej, z obrzękiem i martwicą. Zmiany imitujące guz mózgu mają średnicę ≥ 2 cm, są hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i hipointensywne w T1-zależnych, z wyraźnymi granicami, brzeżnym wzmocnieniem kontrastowym i relatywnie niewielką strefą obrzęku lub jej brakiem⁽³⁾. Należy różnicować je ze zmianami nowotworowymi, takimi jak glejak wielopostaciowy, mieszany glejak anaplastyczny, gwiaździak anaplastyczny, skąpodrzewiak o niskim stopniu złośliwości i pierwotny chłoniak mózgu, oraz zmianami o charakterze infekcji oportunistycznych lub ropnia. *Mega lesions* spotyka się również w ADEM i adrenoleukodystrofii. Powinno się uwzględniać też możliwość współistnienia SM i guza mózgu.

WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH

Aby wykazać rozsianie procesu demielinizacyjnego w przestrzeni, zmiany w RM mózgu powinny odpowiadać co najmniej trzem z czterech poniższych kryteriów (tzw. kryteria Barkhofa i Tintorého):

- 1) ≥ 9 ognisk hiperintensywnych w T2 lub ≥ 1 ognisko wzmacniające się po podaniu gadolinium;
- 2) ≥ 3 ognisk okołokomorowych;
- 3) ≥ 1 ognisko podkorowe;
- 4) ≥ 1 ognisko podnamiotowe (lub rdzeniowe).

U dzieci stwierdzono czułość dla ww. zaleceń w przedziale 52-54% przy pierwszym rzucie i 67% przy kolejnym⁽⁷⁾. Uznano zatem, że niespełnienie warunku rozsiania w przestrzeni według McDonalda nie wyklucza późniejszego rozpoznania SM. Przedstawiono również propozycje przystosowania kryteriów RM dla dziecięcego SM. Według Mikaeloffa i wsp. (tzw. KIDMUS, The French Kids MS Database) do rozpoznania SM wystarczy wykazanie jednego wyraźnego ogniska o charakterze demielinizacyjnym w ciele modelowatym prostopadle do jego długiej osi⁽²⁶⁾. Według Callena i wsp. muszą być spełnione co najmniej dwa z trzech kryteriów⁽²⁷⁾:

- 1) ≥ 5 ognisk hiperintensywnych w T2;
- 2) ≥ 2 ognisk okołokomorowych;
- 3) ≥ 1 ognisko w pniu mózgu.

Dla pierwszej propozycji czułość oceniono na 47%, swoistość na 100%, dla drugiej – czułość na 85%, swoistość na 98%. U dzieci zaobserwowano tendencję do mniej licznych zmian w RM i mniejszą skłonność do zmian wzmacniających się po

podaniu kontrastu przy pierwszym rzucie (24% dzieci vs 52% dorosłych)^(28,29). Prawdopodobnie może to wynikać między innymi z krótszej fazy subklinicznej z powodu młodego wieku, niedojrzałości układu immunologicznego, różnic w przepuszczalności bariery krew-mózg i sekrecji cytokin oraz odmiennej remielinizacji. Opisuje się podobną dystrybucję zmian w obrębie mózgowia w obu grupach chorych. Wykazano jednak, że u dzieci występują większe ogniska w pniu mózgu, co może być wytłumaczone gradientem mielinizacji istoty białej w zależności od wieku⁽³⁰⁾. Częściej stwierdza się również zmiany guzopodobne ze strefą obrzęku. Sześćdziesiąt pięć procent pacjentów ma przynajmniej jedną plakę o średnicy powyżej 2 cm⁽²⁷⁾. U najmłodszych pacjentów zmiany mogą być rozlane, obustronne, z zatartymi granicami, a nawet zlokalizowane w jądrach podkorowych i we wzgórzu (ale jako pojedyncze ogniska)⁽²⁾. Należy też uwzględnić ograniczenia badań obrazu RM u dzieci z SM, tj. przede wszystkim różną moc pola magnetycznego aparatów (zwykle 0,5-1,5 tesli), niewystandaryzowane protokoły, niestosowanie w wszystkich gadolinium, brak seryjnych badań oceniających pojawianie się nowych zmian w określonym czasie.

W spektroskopii RM stwierdzano podobnie jak u dorosłych spadek N-acetyloasparagianu (NAA) i wzrost choliny w plakach oraz spadek NAA w sąsiedniej istocie szarej, jednak nie wykazano istotnych zmian w pozornie niezmięnionej istocie białej⁽³¹⁾. W jednym badaniu z wykorzystaniem techniki rezonansowej perfuzji i dyfuzji nie uzyskano dowodów na to, że neurodegeneracja poza miejscami ognisk musi być wczesną cechą SM u dzieci⁽³²⁾.

W płynie mózgowo-rdzeniowym prążki oligoklonalne wykazano u 90% pacjentów, podobnie jak u dorosłych, jednak u dzieci nie zawsze są stwierdzane przy pierwszym rzucie⁽³³⁾. Leukocytoza mieści się w zakresie 0-30 komórek w 1 μ l, a w 8% przypadków dochodzi do 30-60 komórek. Z kolei wśród pacjentów dorosłych mniej więcej w dwóch trzecich przypadków oznacza się maksymalnie 5 komórek w 1 μ l.

Badanie wywołanych potencjałów wzrokowych (VEP) wypadło nieprawidłowo u mniejszej liczby pacjentów wieku rozwojowego (34 vs 69% u dorosłych przy pierwszym rzucie, bez objawów PZNV), a po przebyciu PZNV u prawie 95% pacjentów (vs blisko 100% u dorosłych)⁽³⁴⁾. VEP-y wykorzystywane są do detekcji ognisk niemych klinicznie w przebiegu drogi wzroko-

wej. W celu potwierdzenia diagnozy SM ich przydatność ogranicza się jednak do przypadków pierwotnie postępujących, w sytuacji kiedy w badaniu RM stwierdzono niewystarczającą liczbę ognisk (większą od 4, ale mniejszą od 9). Ponadto wykonanie badania VEP jest obecnie wymagane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w programach terapeutycznych leczenia SM. Pozostałe rodzaje potencjałów wywołanych: słuchowe, somatosensoryczne i ruchowe, podobnie jak u dorosłych wykorzystywane są rzadziej ze względu na mniejszą czułość. Zaletą badania potencjałów wywołanych pozostaje łatwość wykonania, możliwość dowolnej liczby powtórzeń i nieinwazyjność. Wadą jest niestety duża zmienność osobnicza rejestrowanych wyników, co przekłada się na szerokie zakresy norm⁽³⁾.

ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE

U dzieci diagnostyka różnicowa SM stanowi prawdziwe wyzwanie, głównie za sprawą podobieństwa z ADEM. Pomyłki związane z rozpoznawaniem ADEM u pacjentów z SM mogą dotyczyć nawet 27% przypadków⁽³⁵⁾. Według definicji w ADEM poza encefalopatią występują bóle głowy, objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, drgawki i wieloogniskowe, ubytkowe objawy neurologiczne. W 50-70% przypadków ADEM poprzedzony jest infekcją lub szczepieniem. Dotyczy najczęściej dzieci między 5. a 8. rokiem życia i rzadko pojawia się w wieku dorosłym, gdzie częściej dochodzi do zajęcia obwodowego układu nerwowego pod postacią ostrej poliradikuloneuropatii. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się pleocytozę limfocytarną, podwyższone stężenie białka i przejściowo pojawiające się prążki oligoklonalne. W badaniu RM zmiany są rozlane, słabiej odgraniczone, asymetrycznie obejmujące istotę białą i szarą, częściej w okolicy jąder podkorowych. Wzmocnienie po środku cieniującym jest opisywane w 30-100% przypadków w zależności od stadium choroby i może obejmować całe ognisko lub nieregularnie jego część. Przebieg ADEM jako choroby immunologicznej jest zwykle jednofazowy, a objawy mają tendencję do samoistnego ustępowania w ciągu 1-6 miesięcy. W badaniu Atzoriego i wsp. porównującym ADEM i SM stwierdzono częstsze zmiany w pniu mózgu (60 vs 12,5% w SM) i zwojach podstawy (50 vs 10% w SM), a rzadsze ogniska okołokomorowe (20 vs 79% w SM). W ocenie płynu mózgowo-rdzeniowego pleocytoza w ADEM utrzymywała się w zakresie od

Grupy chorób	Przykłady
Endokrynologiczne	Choroby tarczycy, cukrzyca
Zapalne/waskulopatie	Toczeń, sarkoidoza, zespół antyfosfolipidowy, izolowane zapalenie naczyń
Mitochondrialne	MERRF, MELAS, LHON
Leukodystrofie	Metachromatyczna, adrenoleukodystrofia
Genetyczne/metaboliczne	Aminoacydurie, ataksje rdzeniowo-mózdkowe, choroba Fabry'ego
Infekcyjne	Borelioza, herpesowe zapalenie mózgu, kiła, HIV, pasożyty, ropnie
Naczyniowe	CADASIL, choroba moyamoya
Demielinizacyjne	ADEM, choroba Devica, ostre poprzeczne zapalenie rdzenia, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (izolowane)
Rozrostowe	Chłoniak, <i>astrocytoma</i>
Niedoborowe	Niedobór witaminy B ₁₂ , niedobór kwasu foliowego

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa SM u dzieci⁽³⁸⁾

4 do 120 komórek w 1 μ l, a w SM od 4 do 26 komórek w 1 μ l. Co ciekawe, aż 20% przypadków ADEM (vs 17% SM) miało prawidłowy wynik płynu mózgowo-rdzeniowego⁽³⁶⁾.

Pozostałe jednostki i zespoły chorobowe konieczne do różnicowania z dziecięcym SM wymieniono w tabeli 2.

Biorąc pod uwagę przebieg rzutowy, należy w pierwszej kolejności uwzględnić neuroboreliozę, choroby mitochondrialne, choroby naczyniowe/zapalne (w tym toczeń układowy, zespół antyfosfolipidowy, izolowane zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, CADASIL, malformacje naczyniowe). Choroby neurodegeneracyjne (leukodystrofia metachromatyczna, leukodystrofia Krabbego, adrenoleukodystrofia, choroba Canavan, choroba Pelizaeusa-Merzbachera, choroba Alexandra) związane z pierwotnym defektem mieliny mają przebieg postępujący, większość przypadków rozpoczyna się przed 3. rokiem życia, a zmiany w RM jedynie początkowo są wieloogniskowe, tworząc następnie rozległe symetryczne obszary hiperintensywne w obrazach T2-zależnych obejmujące istotę białą i szarą mózgu.

Według zalecanych standardów minimalny zestaw badań laboratoryjnych przy podejrzeniu SM powinien zawierać: badanie RM głowy i kręgosłupa w odcinku szyjnym, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną pleocytozy, białka, indeksu IgG i prążków oligoklonalnych, badanie krwi z oceną morfologii, OB oraz przeciwciał przeciwjądrowych⁽³⁷⁾.

LECZENIE

Terapia SM u dzieci i młodzieży oparta jest na postępowaniu doraźnym w czasie rzutu, leczeniu modyfikującym przebieg choroby, leczeniu objawowym oraz kompleksowej rehabilitacji uwzględniającej również pomoc pielęgniarki, psychologa i pracownika socjalnego. W 2007 roku zostały opublikowane wytyczne International Pediatric MS Study Group⁽³⁸⁾. W celu przyspieszenia ustępowania objawów rzutu stosuje się metyloprednizolon we wlewie dożylnym przez 1-2 godziny w dawce 20-30 mg/kg mc. (maks. 1 g/dobę), w okresie 3-5 dni. W wyjątkowych sytuacjach związanych z niecałkowitym i powolnym ustępowaniem objawów lub z szybkim nawrotem dolegliwości zaleca się kontynuację steroidoterapii w formie doustnej przy użyciu prednizonu w dawce początkowej 1 mg/kg mc. w godzinach porannych przez 3 dni, z następującą redukcją dawki co 2-3 dni, zwykle przez okres 2-3 tygodni. Przy łagodnych rzutach, nieupośledzających codziennej aktywności, nie zale-

ca się stosowania steroidoterapii. Nie przeprowadzono do tej pory badań z użyciem placebo oceniających skuteczność steroidów w SM u dzieci. Aktualne postępowanie oparte jest na doświadczeniach klinicznych i obserwowanych efektach u dorosłych pacjentów. Leczenie doustne stosuje się możliwie jak najkrócej celem uniknięcia działań niepożądanych, głównie wzrostu ciśnienia tętniczego, hiperglikemii, choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz supresji nadnerczy. W przypadku obecności przeciwwskazań do steroidoterapii oraz przy ciężkich rzutach rekomendowane są immunoglobuliny w dawce 0,2-0,4 g/kg mc. przez 2-5 dni lub plazmaferezy 3-7 razy co drugi dzień.

Wprowadzenie na świat w 1993 roku leków modyfikujących przebieg choroby (*disease modifying therapy*, DMT) rozpoczęło nowy etap w terapii stwardnienia rozsianego, również u dzieci. Obecnie zarejestrowanych jest sześć preparatów DMT: Betaferon – interferon β -1b (250 μ g, co 2 dni, podskórnie), Rebif – interferon β -1a (22 μ g, 44 μ g, 3 razy w tygodniu, podskórnie), Avonex – interferon β -1a (30 μ g, 1 raz w tygodniu, domięśniowo), Copaxone – octan glatirameru (20 mg, codziennie, podskórnie), Novantrone – mitoksantron (12 mg/m², co 3 miesiące, dożylnie, dawka życiowa 140 mg), Tysabri – natalizumab (300 mg, 1 raz w miesiącu, dożylnie). U dzieci i młodzieży stosuje się interferony i octan glatirameru, które w Polsce uzyskały refundację jedynie dla pacjentów z ukończonym 16. rokiem życia. Poniżej tego wieku ich stosowanie wiąże się z wykorzystaniem procedur leczenia niestandardowego (dawniej tzw. farmakoterapia niestandardowa) i wymaga indywidualnej zgody ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia w oparciu o opinię konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie neurologii dziecięcej. Randomizowane podwójnie zaślepienie badania z wykorzystaniem DMT przeprowadzono do tej pory jedynie u dorosłych, w grupach liczących setki pacjentów. W przypadku dzieci i młodzieży dokonano jedynie retrospektywnych obserwacji obejmujących od kilku do kilkudziesięciu pacjentów z kilku ośrodków na świecie⁽⁷⁾.

Najliczniej reprezentowana grupa opisana przez Ghezzi'ego i wsp. liczyła 65 osób⁽³⁹⁾. Trzydziestu ośmiu pacjentów otrzymywało Avonex, szesnastu Rebif, dziewięciu Copaxone i dwóch Betaferon. Średni czas leczenia wynosił 34 miesiące. Roczny wskaźnik rzutów zmniejszył się z 2,4-3,2 do 0,25-0,85 w zależności od preparatu, nie obserwowano natomiast istotnej poprawy w zakresie sprawności ocenianej w skali EDSS. Stwierdzono podobne do występujących u dorosłych działania niepożądane pod postacią objawów grypopodobnych (ból głowy, ból mięśni,

Badanie	Leki	Liczba pacjentów	Średni wiek przy pierwszym rzucie (lata)	Średni czas leczenia (miesiące)
Mikaeloff, 2001	Avonex, Rebif, Betaferon	16	13	12
Pakdaman, 2001	Avonex	16		48
Waubant, 2001	Avonex	9	11	17
Kornek, 2003	Copaxone	7	13	24
Pohl, 2005	Rebif	51	13	21
Ghezzi, 2005	Avonex, Rebif, Betaferon, Copaxone	65	12	34
Banwell, 2006	Betaferon	43	10	29
Tenenbaum, 2006	Rebif	24	9	44

Tabela 3. Badania oceniające leczenie dzieci z SM

dreszcze, gorączka), izolowanych bólów głowy, nudności, zmęczenia, odczynów skórnych w miejscu podania. W większości przypadków objawy były przemijające. W badaniach laboratoryjnych wykazano przejściowy wzrost aminotransferaz, głównie u dzieci poniżej 10. roku życia, wahania poziomów hormonów tarczycy i leukopenię, która w mniej niż 2% przypadków utrzymywała się przez cały okres leczenia.

Śmigiełska-Kuzia i wsp. w 2004 roku opisali przypadek 16-letniego pacjenta z SM leczonego interferonem β -1a w dawce 30 μ g przez 18 miesięcy. W trakcie kuracji nie obserwowano rzutów choroby, w badaniu RM zmniejszyła się liczba ognisk demielinizacyjnych. Spośród objawów niepożądanych wystąpiły jedynie łagodne dolegliwości grypopodobne, które ustąpiły w ciągu trzech miesięcy⁽⁴⁰⁾.

Nadal nie uściślono kwestii stosowanych dawek interferonów u dzieci. W wieku poniżej 10 lat na ogół początkowo podaje się 25-50% dawki dorosłych i zwiększa co 2-4 tygodnie do najmniejszej tolerowanej dawki. Jednak w przypadkach o ciężkim przebiegu i rozległych zmianach w badaniu RM można wykorzystać pełne dawki zalecane u dorosłych. Dawka octanu glatirameru jest taka sama jak u dorosłych. Celem profilaktyki objawów grypopodobnych zaleca się podawanie paracetamolu (500-1000 mg jednorazowo) lub ibuprofenu w dawce 10 mg/kg mc. na jedną godzinę przed iniekcją i ewentualnie dodatkowo 4-5 godzin po podaniu leku.

DMT znane są od 15 lat i nadal możliwe jest pojawienie się skutków długoterminowych, szczególnie istotnych dla pacjentów z niedojrzałym układem immunologicznym. Alternatywą dla dzieci najmłodszych są immunoglobuliny podawane w pulsach jeden raz w miesiącu lub co trzy miesiące przez okres 6-12 miesięcy.

Leczenie immunosupresyjne przewlekłe stosuje się u dzieci wyjątkowo ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne i możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych, takich jak supresja szpiku, hepatotoksyczność, nefrotoksyczność i kardiotoxyczność, zapalenie trzustki, zakażenia i ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych dotyczących głównie układu chłonnego. Jako lek drugiego rzutu można stosować ewentualnie azatioprynę w maksymalnej dawce doustnej 3 mg/kg mc./dobę. Inne leki, takie jak mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, stosowane były sporadycznie.

Leczenie objawowe SM u dzieci nie jest tak często wykorzystywane jak u dorosłych.

Wyraźnie rzadziej obserwuje się spastyczność, zaburzenia zwieraczy, depresję, dolegliwości bólowe. W przypadku spastyczności stosuje się baklofen (2,5-60 mg/dobę, powyżej 12. roku życia), klonazepam (0,01-0,03 mg/dobę), przeciwbólowo i w przypadku zaburzeń napadowych – karbamazepinę, celem zmniejszenia zmęczenia – amantadynę (5 mg/kg mc./dobę, powyżej 6. roku życia), z powodu zaburzeń oddawania moczu – oksybutyninę (2,5-15 mg/dobę, powyżej 6. roku życia), przeciwdepresyjnie – leki trójpierścieniowe.

WNIOSKI KOŃCOWE

Dzieci i młodzież stanowią zdecydowaną mniejszość wśród pacjentów z SM. Przebieg choroby wydaje się u nich łagodniejszy, ale ostatecznie prowadzi do niepełnosprawności we wcześniejszym wieku. Nadal wyzwaniem pozostaje diagnostyka różnicowa,

głównie za sprawą wielu podobieństw SM z ADEM. Dalszych ustaleń wymagają kryteria rozpoznania SM u dzieci, głównie dotyczące obrazu RM. Często z uwagi na ograniczenia etyczne najmłodszy pacjenci z SM mają zdecydowanie mniejsze szanse na skorzystanie ze wszystkich dostępnych metod leczenia. Z roku na rok wzrasta ilość publikacji dotyczących SM u dzieci i młodzieży. Wyraźnym ograniczeniem pozostaje mała liczebność ocenianych grup pacjentów i nieliczne badania prospektywne. Jednak każda próba scharakteryzowania SM wieku rozwojowego przybliży do ustalenia etiopatogenezy tego zespołu chorobowego i wyznaczenia dalszych kierunków terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Renoux C., Vukusic S., Mikaeloff Y. i wsp.; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group: Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2603-2613.
2. Ruggieri M., Iannetti P., Polizzi A. i wsp.; Italian Society of Paediatric Neurology Study Group on Childhood Multiple Sclerosis: Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol. Sci.* 2004; 25 (supl. 4): S326-S335.
3. Selmaj K.: Stwardnienie rozsiane. Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2006.
4. Krupp L.B., Banwell B., Tenenbaum S.; International Pediatric MS Study Group: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68 (supl. 2): S7-S12.
5. McDonald W.I., Compston A., Edan G. i wsp.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001; 50: 121-127.
6. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846.
7. Banwell B., Ghezzi A., Bar-Or A. i wsp.: Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 887-902.
8. Sloka J.S., Pryse-Phillips W.E., Stefanelli M.: The relation between menarche and the age of first symptoms in a multiple sclerosis cohort. *Mult. Scler.* 2006; 12: 333-339.
9. Pohl D.: Epidemiology, immunopathogenesis and management of pediatric central nervous system inflammatory demyelinating conditions. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21: 366-372.
10. Confavreux C., Suissa S., Saddinger P. i wsp.; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 319-326.
11. Mikaeloff Y., Caridade G., Suissa S., Tardieu M.: Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009; 72: 873-880.
12. Izquierdo G., Lyon-Caen O., Marteau R. i wsp.: Early onset multiple sclerosis. Clinical study of 12 pathologically proven cases. *Acta Neurol. Scand.* 1986; 73: 493-497.
13. Boiko A.N., Gusev E.I., Sudomoina M.A. i wsp.: Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002; 58: 658-660.
14. 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: 412-420.
15. Rostasy K., Withut E., Pohl D. i wsp.: Tau, phospho-tau, and S-100B in the cerebrospinal fluid of children with multiple sclerosis. *J. Child Neurol.* 2005; 20: 822-825.

16. Rithidech K.N., Honikel L., Milazzo M. i wsp.: Protein expression profiles in pediatric multiple sclerosis: potential biomarkers. *Mult. Scler.* 2009; 15: 455-464.
17. Ness J.M., Chabas D., Sadovnick A.D. i wsp.; International Pediatric MS Study Group: Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (supl. 2): S37-S45.
18. McDonald W.I., Compston A.: The symptoms and signs of multiple sclerosis. W: Compston A. (red.): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005: 287-346.
19. Kaciński M., Kubik A., Gergont A. i wsp.: Charakterystyka stwardnienia rozsianego u dzieci na podstawie obserwacji dziesięciorga chorych. *Neurol. Dziec.* 2004; 13: 23-29.
20. Wilejto M., Shroff M., Buncic J.R. i wsp.: The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006; 67: 258-262.
21. Bonhomme G.R., Waldman A.T., Balcer L.J. i wsp.: Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 881-885.
22. MacAllister W.S., Belman A.L., Milazzo M. i wsp.: Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1422-1425.
23. Kurul S., Cakmakçi H., Dirik E., Kovanlikaya A.: Schilder's disease: case study with serial neuroimaging. *J. Child Neurol.* 2003; 18: 58-61.
24. McAdam L.C., Blaser S.I., Banwell B.L.: Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr. Neurol.* 2002; 26: 18-25.
25. Pichiecchio A., Tavazzi E., Maccabelli G. i wsp.: What insights have new imaging techniques given into aggressive forms of MS – different forms of MS or different from MS? *Mult. Scler.* 2009; 15: 285-293.
26. Mikaeloff Y., Adamsbaum C., Husson B. i wsp.; KIDMUS Study Group on Radiology: MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004; 127: 1942-1947.
27. Callen D.J.A., Shroff M.M., Branson H.M. i wsp.: MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 961-967.
28. Banwell B., Shroff M., Ness J.M. i wsp.; International Pediatric MS Study Group: MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (supl. 2): S46-S53.
29. Korteweg T., Tintoré M., Uitdehaag B. i wsp.: MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 221-227.
30. Ghassemi R., Antel S.B., Narayanan S. i wsp.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Study Group: Lesion distribution in children with clinically isolated syndromes. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 401-405.
31. Bruhn H., Frahm J., Merboldt K.D. i wsp.: Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy *in vivo*. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 140-150.
32. Mezzapesa D.M., Rocca M.A., Falini A. i wsp.: A preliminary diffusion tensor and magnetization transfer magnetic resonance imaging study of early-onset multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 366-368.
33. Pohl D., Rostasy K., Reiber H., Hanefeld F.: CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1966-1967.
34. Pohl D., Rostasy K., Treiber-Held S. i wsp.: Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J. Pediatr.* 2006; 149: 125-127.
35. Tenenbaum S., Chitnis T., Ness J., Hahn J.S.; International Pediatric MS Study Group: Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68 (supl. 2): S23-S36.
36. Atzori M., Battistella P.A., Perini P. i wsp.: 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.
37. Hahn J.S., Pohl D., Rensel M., Rao S.; International Pediatric MS Study Group: Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68 (supl. 2): S13-S22.
38. Pohl D., Waubant E., Banwell B. i wsp.; International Pediatric MS Study Group: Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68 (supl. 2): S54-S65.
39. Ghezzi A., Amato M.P., Capobianco M. i wsp.; Immunomodulatory Treatment of Early onset MS Group: Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult. Scler.* 2005; 11: 420-424.
40. Śmigielka-Kuzia J., Sobaniec W., Kułak W. i wsp.: Aktualne dane na temat zastosowania interferonu w leczeniu stwardnienia rozsianego u pacjentów wieku rozwojowego. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38 (supl. 1): S45-S51.