

Stwardnienie rozsiane u dzieci

Tanuja Chitnis, MD,^a Lauren Krupp, MD,^b Ann Yeh, MD,^c Jennifer Rubin, MD,^d Nancy Kuntz, MD,^d Jonathan B. Strober, MD,^e Dorothee Chabas, MD, PhD,^f Bianca Weinstock-Guttman, MD,^g Jayne Ness, MD, PhD,^h Moses Rodriguez, MD,ⁱ Emmanuelle Waubant, MD, PhD^f

^a Harvard Medical School, Partners Pediatric Multiple Sclerosis Center, Massachusetts General Hospital for Children, Boston; ^b Department of Neurology, National Pediatric Multiple Sclerosis Center, SUNY Stony Brook, Stony Brook, NY; ^c Pediatric Multiple Sclerosis Center of Excellence, Jacobs Neurological Institute, SUNY-Buffalo, Buffalo; ^d Department of Pediatric Neurology, Children's Memorial Hospital, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago; ^e Pediatric Muscular Dystrophy Association Clinic, Neurology and Pediatrics UCSF, Division of Child Neurology, Department of Neurology, University of California, San Francisco; ^f Department of Neurology, UCSF Regional Pediatric Multiple Sclerosis Center, University of California, San Francisco; ^g SUNY University of Buffalo, Baird Multiple Sclerosis Center and Pediatric Multiple Sclerosis Center of Excellence, Jacobs Neurological Institute, SUNY-Buffalo, Buffalo; ^h University of Alabama at Birmingham, Center for Pediatric Onset Demyelinating Disease, Children's Hospital of Alabama, Birmingham; ⁱ Mayo Clinic Pediatric Multiple Sclerosis Center, Mayo Clinic, Rochester

Adres do korespondencji:
Jayne Ness, MD, PhD
University of Alabama at Birmingham, Center for Pediatric Onset Demyelinating Disease, Children's Hospital of Alabama, 1600 7th Avenue South, CHB 314, Birmingham, AL 35233-1711, USA

e-mail: jness@uab.edu

Neurol Clin 29 (2011) 481-505

Neurologia po Dyplomie 2011; 6 (5): 21-36

SŁOWA KLUCZOWE: stwardnienie rozsiane, dzieci, pediatryczny, leczenie

W ciągu ostatnich 5 lat istotnie poszerzyła się wiedza o stwardnieniu rozsianym (SM) u dzieci i młodzieży. Ukazało się wiele doniesień poświęconych diagnostyce, patogenecie, przebiegowi klinicznemu i leczeniu tej choroby. Wiele istotnych zagadnień wymaga jednak dalszych badań. Niniejszy przegląd omawia aktualny stan wiedzy na temat stwardnienia rozsianego u dzieci oraz perspektywy jej rozwoju.

Definicje

W ciągu ostatnich 20 lat wzrosło zainteresowanie stwardnieniem rozsianym u dzieci (do 18 roku życia). Od czasu opublikowania w 1987 r. pierwszego doniesienia o dużej grupie dzieci dotkniętych tą chorobą¹ nie udało się ustalić jej ogólnie przyjętej definicji. Do roku 2001 kryteria rozpoznawania stwardnienia rozsianego u dorosłych opierały się głównie na objawach klinicznych, rozsianych w czasie i przestrzeni.² Kryteria diagnostyczne, uwzględniające wyniki obrazowania przy użyciu rezonansu magnetycznego (MR) opublikowano w 2001 r.,³ a następnie zmodyfikowano w 2005 r.⁴ Kryteria te mają jednak ograniczone zastosowanie u dzieci. Rozpoznanie u nich stwardnienia rozsianego zawsze stanowi wyzwanie, zwłaszcza przed okresem dojrzewania. Przyczyną jest nietypowy obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych, a także szerokie spektrum chorób występujących w tej grupie wiekowej, które należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej.⁵ Wyzwanie dla klinicysty może na przykład stanowić różnicowanie pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego z ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) u dzieci z pierwszym w życiu epizodem demielinizacji, ze względu na podobieństwo objawów klinicznych obu chorób i brak pewnych markerów laboratoryjnych czy kryteriów neuroobrazowych.

Ponieważ SM u dzieci występuje rzadko, dla poszerzenia wiedzy w tym zakresie konieczne jest stworzenie wielośrodkowych międzynarodowych grup badawczych. W 2002 r. utworzono Międzynarodową Grupę Badawczą Stwardnienia Rozsianego u Dzieci (International Pediatric MS Study Group, www.ipmssg.org). W 2007 r. grupa ta sformułowała robocze definicje nabytych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u dzieci. Ułatwi to rozpoznanie stwardnienia rozsianego i poprawi współpracę między badaczami zajmującymi się tym zagadnieniem.⁶

ROZPOZNIANIE PIERWSZEGO EPIZODU DEMIELINIZACJI

Zgodnie z opracowanymi kryteriami do rozpoznania ADEM (jednofazowego) konieczne jest stwierdzenie zarówno encefalopatii, jak i objawów wieloogniskowego uszkodzenia układu nerwowego. Czas trwania ADEM może wynosić do 3 miesięcy, a objawy kliniczne i obraz MR mogą się zmieniać. Natomiast zespół izolowanych objawów klinicznych (clinically isolated syndrome, CIS) może mieć zarówno charakter jedno-, jak i wieloogniskowy, lecz zazwyczaj nie obserwuje się encefalopatii.

Zapadalność i chorobowość oraz dane demograficzne

Mimo że dokładna częstość występowania SM u dzieci nie jest znana, dostępne są dane dotyczące poszczególnych krajów czy ośrodków zajmujących się tym schorzeniem. W kilku dużych opracowaniach⁷⁻¹⁰ odsetek dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym wynosi od 2,2 do 4,4% wszystkich chorych. Według danych z niektórych ośrodków zajmujących się SM u aż do 10% pacjentów choroba rozpoczęła się przed 18 rokiem życia.¹¹ Badania populacyjne sugerują niższy odsetek, nieprzekraczający 1,7% wszystkich przypadków stwardnienia rozsianego.^{12,13} Zapadalność na SM wśród dzieci stanu Kalifornia wynosi około 2 na 100 000 mieszkańców rocznie (dla porównania zapadalność całkowita wynosi 14,2 na 100 000 osób rocznie). W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Azji wykazano, że u 12,5% chorych na stwardnienie rozsiane pierwsze objawy pojawiły się przed 18 rokiem życia. U 42% pacjentów z tej grupy stwierdza się postać choroby zajmującą nerwy wzrokowe i rdzeń kręgowy.¹⁴ Stwardnienie rozsiane rzadko rozpoczyna się przed 10 rokiem życia. Jak wynika z analizy dużych grup chorych, jedynie około 20% przypadków dziecięcego stwardnienia rozsianego zaczyna się poniżej tego wieku.¹⁵ Nie jest do końca jasne, czy zapadalność na SM u dzieci wzrosła w ostatnim czasie, czy też dzięki lepszym metodom diagnostycznym i postępowi wiedzy częściej rozpoznaje się SM w tej populacji pacjentów.

DANE DEMOGRAFICZNE

Stosunek chłopców do dziewczynek wśród chorych na stwardnienie rozsiane jest zmienny i zależy od wieku. Przed 6 rokiem życia stosunek dziewczynek do chłopców wynosi 0,8:1. Między 6 a 10 rokiem życia osiąga wartość 1,6:1, po 10 roku życia wynosi 2,1:1, a u młodzieży 1:3.¹⁶ Mimo że u dorosłych stwardnienie rozsiane występuje częściej u osób rasy białej, w niektórych doniesieniach wykazano znaczną zmienność rasową i etniczną wśród dzieci z Ameryki Północnej. Według danych z dwóch amerykańskich ośrodków zajmujących się stwardnieniem rozsianym u dzieci zaobserwowano, że odsetek osób rasy czarnej (Afroamerykanów) (7,4 vs 4,3%) oraz Latynosów i pierwszego pokolenia rodzin emigrantów urodzonego w Stanach Zjednoczonych (Krupp i wsp. dane z 2009 r., niepublikowane) jest większy niż wśród dorosłych, a według jednego ośrodka większy niż w ogólnej populacji chorych z SM. Badania prowadzone w ośrodkach kanadyjskich i amerykańskich wskazują, że więcej dzieci ze stwardnieniem rozsianym pochodzi z Karaibów, Azji czy Bliskiego Wschodu niż z krajów europejskich¹⁷ (Krupp i wsp. dane z 2009 r., niepublikowane). Przyczyny większego zróżnicowania etnicznego i rasowego w tej grupie chorych pozostają

niejasne. Wydaje się, że odgrywa tu rolę połączenie wpływów genetycznych i środowiskowych oraz zmieniające się lokalne czynniki demograficzne (rosnący w ostatnich latach napływ do Ameryki Północnej imigrantów pochodzenia pozaeuropejskiego).

Patofizjologia i immunologia

Dostępne są nieliczne doniesienia poświęcone zmianom patologicznym u dzieci z SM i ADEM. Większość z nich opisuje guzopodobne zmiany demielinizacyjne, co może w niektórych przypadkach skłaniać do wykonania biopsji.¹⁸⁻²² Zmiany takie w badaniu neuropatologicznym cechują się obecnością okołonaczyniowych gęstych skupisk limfocytów i makrofagów, rzadko stwierdza się występowanie komórek B. Demielinizację obserwuje się przede wszystkim w przestrzeni okołonaczyniowej, natomiast zazwyczaj nie dochodzi do uszkodzenia aksonów.¹⁹ Nie jest jasne, czy zmiany stwierdzane u dzieci ze stwardnieniem rozsianym mają podobny charakter, czy też różnią się od opisywanych u dorosłych.²³

W patofizjologii stwardnienia rozsianego kluczową rolę odgrywają komórki T. W znanych modelach immunologicznych choroby wykazano, że aktywowane komórki T przekraczają barierę krew-mózg i pobudzają reakcję zapalną w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.²⁴ Badano odpowiedź komórek T na różne czynniki stymulujące u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. W niedawno opublikowanym badaniu z udziałem dużej grupy dzieci z demielinizacyjnymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego, cukrzycą typu 1 i urazami OUN wykazano w porównaniu z grupą kontrolną wzrost liczby obwodowych komórek typu T w odpowiedzi na szereg autoantygenów. U dzieci z chorobami autoimmunologicznymi i urazami ośrodkowego układu nerwowego zaobserwowano także nieprawidłową wzmoczoną odpowiedź przeciwko białkom mleka krowiego.²⁵

Znaczenie krążących przeciwciał przeciwko mielinie u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym było przedmiotem wielu dyskusji. Szeroko omawiano rolę mielinowej glikoproteiny oligodendrocytów (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG), zlokalizowanej na zewnętrznej błonie mielinowej i mogącej stanowić cel odpowiedzi immunologicznej. Przy zastosowaniu tetrametrów wykazano zwiększenie stężenia przeciwciał przeciwko MOG w surowicy u młodszych dzieci ze stwardnieniem rozsianym, a także u dzieci z objawami klinicznymi mogącymi sugerować ADEM, niezależnie od tego czy w późniejszym okresie doszło do rozwoju stwardnienia rozsianego.²⁶ Wykorzystując komórki transfekowane mieliną jako metodę wykrywania, wykazano obecność przeciwciał przeciwko MOG u 38,7% pacjentów, u których do wystąpienia choroby doszło przed 10 rokiem życia, natomiast w grupie

o początku zachorowania między 10 a 18 rokiem życia były one obecne jedynie u 14,7%.²⁷ Wykazano również, że u około 20% dzieci ze stwardnieniem rozsianym, jak również u zdrowych osób z grupy kontrolnej, obecne są w wysokim mianie, zarówno surowicy, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym, przeciwciała o dużym powinowactwie skierowane przeciwko białku podstawowemu mieliny. U dzieci z SM przeciwciała te obecne są także w płynie mózgowo-rdzeniowym, a ich obecność jest ściśle związana z występowaniem encefalopatii jako pierwszego objawu.²⁸ Powyższe badania wskazują, że przeciwciała przeciwko białkom mieliny odgrywają istotną rolę nie tylko w dziecięcym stwardnieniu rozsianym, jednak ich obecność jest zazwyczaj związana z encefalopatią jako pierwszym objawem choroby, co z kolei może wynikać z niedojrzałości układu immunologicznego.

Ocenie poddano także markery uszkodzenia aksonalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wykazano, że u większości dzieci ze stwardnieniem rozsianym są one obecne w niewielkim stopniu. W grupie chorych z wyraźnymi objawami klinicznymi stwierdzono w płynie mózgowo-rdzeniowym zwiększone stężenie białka tau,²⁹ co może odzwierciedlać nasilonie uszkodzenie OUN.

Dla zrozumienia immunobiologii stwardnienia rozsianego u dzieci i poszukiwania metod leczenia tej grupy pacjentów niezbędne są dalsze badania. Co więcej, określenie wiarygodnych markerów biologicznych pozwoliłoby na rozpoznawanie i prognozowanie przebiegu tej choroby w tej grupie wiekowej.

Środowiskowe i genetyczne czynniki zwiększające podatność na zachorowanie na stwardnienie rozsiane u dzieci

Wykazano, że pewne czynniki środowiskowe sprzyjają zachorowaniu na stwardnienie rozsiane u dorosłych. Niewiele jest natomiast badań poświęconych temu zagadnieniu u dzieci. Próby udowodnienia roli zakażenia wirusowego jako czynnika wywołującego stwardnienie rozsiane u dorosłych zakończyły się niepowodzeniem ze względu na długi odstęp między ekspozycją na wirus a początkiem objawów. Badanie zależności między zakażeniem wirusowym a stwardnieniem rozsianym u dzieci może przynieść pozytywne rezultaty, ponieważ czas między infekcją a zachorowaniem na stwardnienie rozsiane jest krótszy, a ekspozycja na wirusy wśród dzieci mniejsza. Wykazano jednoznacznie w kilku badaniach poświęconych temu zagadnieniu częstsze występowanie przeciwciał przeciwko wirusowi Epsteina-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) u dzieci z SM w porównaniu z grupą kontrolną.^{16,30-32} Nie zaobserwowano różnic między pacjentami ze stwardnieniem rozsianym a grupami

kontrolnymi pod względem obecności przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii (cytomegalovirus, CMV), wirusowi opryszczki typu 1 (herpes simplex virus 1, HSV-1), ospy wietrznej i parwowirusa B19, natomiast obecność przeciwciał przeciwko EBV wiąże się z blisko trzykrotnie większym prawdopodobieństwem zachorowania na stwardnienie rozsiane.¹⁶ Dane pochodzące z US Pediatric MS Network potwierdzają istotny związek między zakażeniem EBV a podatnością na zachorowanie na stwardnienie rozsiane (ilorazy szans od 3,14 do 7,60 w zależności od modelu). Związek ten nie zależy od wieku w chwili oznaczenia przeciwciał, płci, rasy i przynależności etnicznej oraz obecności antygenów zgodności tkankowej klasy HLA-DRB1.³³ Istotnym wnioskiem płynącym z tego badania jest także stwierdzenie, że przebycie zakażenia CMV zmniejsza ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane o ponad 70%, natomiast u osób z allelem HLA-DRB1 przebycie zakażenia wirusem HSV-1 obniża to ryzyko również o 70%.³³ Przeciwnie, u osób bez allelu HLA-DRB1 obecność przeciwciał przeciwko wirusowi HSV-1 zwiększa czterokrotnie ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane. Nie zostało rozstrzygnięte zagadnienie czasu między infekcją wirusową a jej wpływem na układ immunologiczny, zwłaszcza odpowiedzią na zakażenie wirusem Epsteina-Barr.

Wiele uwagi poświęca się także szczepieniom, ostatnio zwłaszcza przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B, i związanej z nimi możliwości zachorowania na stwardnienie rozsiane. Mikaeloff³⁴ wykazał w populacji francuskiej brak związku między wystąpieniem pierwszego rzutu SM w wieku dziecięcym a szczepieniem w poprzedzających 3 latach.³⁴ W tej samej pracy badacze zaobserwowali jednak związek między szczepionką Engerix B a tendencją do wzrostu ryzyka w dłuższej obserwacji. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

Ta sama grupa badaczy oceniała także związek między zachorowaniem na stwardnienie rozsiane w dzieciństwie a narażeniem na bierne palenie.³⁴ Wykazano blisko dwukrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia pierwszego rzutu stwardnienia rozsianego w porównaniu z grupą kontrolną. Ryzyko to było nawet większe, jeżeli czas ekspozycji wynosił co najmniej 10 lat.

Inaczej niż w stwardnieniu rozsianym u dorosłych nie jest znany wpływ witaminy D na podatność na wystąpienie SM. Wykazano jednak, że stężenie 25-hydroksywitaminy D₃ ma związek z częstością rzutów stwardnienia rozsianego u dzieci (wzrost stężenia 25-hydroksywitaminy D₃ o każde kolejne 10 ng/ml zmniejsza ryzyko rzutu o 34%).³⁵

Jedynie kilka badań poświęconych jest czynnikiem genetycznym u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Z danych pochodzących z US Pediatric MS Network wynika, że podobnie jak u dorosłych obecność allelu układu zgodności tkankowej HLA-DRB1 może być czynnikiem ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego u dzieci. W wieloczynnikowych modelach, uwzględniających wiek, płeć, rasę, przynależność etniczną i przebyte

zakazenia wirusowe, wykazano, że ryzyko zachorowania na stwardnienie rozsiane dla nosiciela co najmniej jednego allelu HLA-DRB1 rośnie od 2 do 4 razy w zależności od zastosowanego modelu.³³ Jest to zgodne z obserwacjami z innych badań poświęconych stwardnieniu rozsianemu u młodzieży.³⁶

Aby wyjaśnić szczegółowe mechanizmy wywołujące powstawanie choroby, niezbędne są dalsze badania poświęcone genetycznym i środowiskowym czynnikom ryzyka. Wyjaśnienie interakcji między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi może także pomóc zrozumieć mechanizmy molekularne odpowiedzialne za proces chorobowy, a tym samym przyczynić się do rozwoju nowych metod leczenia.

Diagnostyka różnicowa

Do nietypowych objawów można zaliczyć gorączkę, encefalopatię, postępujący przebieg choroby, zajęcie innych układów (w tym obwodowego układu nerwowego), brak prązków oligoklonalnych i znacznie zwiększoną liczbę leukocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym.³⁷ Im więcej stwierdza się nietypowych cech i im młodsze jest dziecko, tym staranniej należy rozważać rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Podsumowanie diagnostyki różnicowej SM u dzieci przedstawia tabela 1.

Szczegółowy wywiad i ocena neurologiczna, wyniki testów laboratoryjnych surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badań neuroobrazowych mogą dostarczyć danych pozwalających różnicować ostre choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego z innymi jednostkami chorobowymi. Ich szczegółowe omówienie zawarte jest w ramce.

Objawy i przebieg kliniczny SM u dzieci

OBJAWY KLINICZNE

Porównanie badań retrospektywnych i prospektywnych wskazuje na znaczną zmienność początkowych objawów stwardnienia rozsianego. Większość z tych różnic można wyjaśnić obecnością objawów subiektywnych (np. czuciowych), natomiast częstość występowania objawów możliwych do obiektywnej oceny w badaniu przedmiotowym (np. ruchowych czy ataksji) w obu typach badań jest zbliżona. Zachorowanie w młodszym wieku może oznaczać, że niektóre uzyskane dane nie są dokładne (np. objawy uszkodzenia przedniej części drogi wzrokowej) i często do ich obiektywnego potwierdzenia wymagane są badania dodatkowe, takie jak wzrokowe potencjały wywołane (visual evoked potentials, VEP) i (lub) koherentna tomografia optyczna (optical coherence tomography, OCT).³⁸⁻³⁹

W niektórych badaniach wykazano, że encefalopatia może pojawić się już przy pierwszym epizodzie stwardnienia

rozsianego lub zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (8-16%), zwłaszcza u młodszych pacjentów.⁴⁰⁻⁴³ Zatem obecność encefalopatii nie przemawia raczej za określoną chorobą (SM *vs* ADEM), lecz świadczy o niedojrzałości układu nerwowego czy immunologicznego u młodszych chorych. U dzieci czasami obserwuje się napady drgawkowe (29%), które mogą być jednym z objawów encefalopatii lub stanowić objaw izolowany. Częściej jednak stwierdza się je w przebiegu ADEM, rzadziej w stwardnieniu rozsianym.⁴¹⁻⁴⁴

Wieloobjawowy początek u dzieci ze stwardnieniem rozsianym odnotowywano z różną częstością (10-67%).⁹⁻¹⁰ Jednak jest on częściej spotykany w samoograniczającym się ADEM (72%) niż w stwardnieniu rozsianym (27%).⁴⁴

PRZEBIEG KLINICZNY

W początkowym okresie w większości przypadków (85,7-100%) stwardnienia rozsianego u dzieci przebieg jest rzutowo-remisyjny, częściej niż ma to miejsce u dorosłych pacjentów.^{1,7,10} Mimo że u 62% chorych z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozsianym (relapsing-remitting MS, RRMS) dochodzi do całkowitego ustąpienia objawów,⁴⁵ niekiedy w wyniku rzutu i niepełnego wycofania się objawów może pozostać pewien stopień inwalidztwa. U niektórych pacjentów w późniejszym etapie choroby obserwuje się stopniowy powolny postęp niesprawności, z nakładającymi się rzutami lub bez nich. Tę postać określa się jako wtórnie postępującą.

RZUTY

W kilku badaniach uśredniony roczny wskaźnik rzutów u dzieci z SM przy czasie trwania choroby co najmniej 10 lat wynosi 0,38-0,87 dla całego okresu rzutowo-remisyjnego.^{10,46,47} W jednym z badań przeprowadzonym w dużym ośrodku zajmującym się SM wykazano, że u chorych z początkiem zachorowania przed 18 rokiem życia częstość rzutów jest większa w pierwszych latach choroby w porównaniu z dorosłymi badanymi w tym samym ośrodku.⁴⁸ Zaobserwowano, że objawy rzutów w większości przypadków wycofują się całkowicie, przynajmniej w fazie rzutowo-remisyjnej choroby (Fay i wsp., w druku). Wycofywanie się objawów rzutu jest szybsze u dzieci niż u dorosłych (średni czas trwania objawów rzutu: 4,3 tygodnia u dzieci ze stwardnieniem rozsianym *vs* 6-8 tygodni u dorosłych).⁴⁹

PROGRESJA CHOROBY

Mimo że szybkość narastania niesprawności jest indywidualna niezależnie od wieku zachorowania, z większości retrospektywnych badań dotyczących SM u dzieci wynika, że przy podobnym czasie trwania choroby niesprawność u dzieci jest na ogół mniejsza niż u dorosłych. Mediana czasu do osiągnięcia w skali EDSS (expanded disability status scale) 4 punktów (wyraźny, często nieodwracalny deficyt neurologiczny, pacjent jest

w stanie przejść samodzielnie co najmniej 500 metrów bez pomocy) wynosił około 20 lat wśród dzieci, natomiast u dorosłych około 10 lat.⁵⁰ Podobne dane można znaleźć w dużej europejskiej bazie danych stwardnienia rozsianego EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis), gdzie porównano 394 chorych ze stwardnieniem rozsianym o początku w wieku dziecięcym (poniżej 16 roku życia) z 1775 pacjentami, którzy zachorowali w wieku dorosłym.⁷ Mediana czasu od zachorowania do osiągnięcia w skali EDSS 4, 6 (zdolność do przejścia 100 metrów za pomocą laski) i 7 punktów (zdolność do przejścia mniej niż 10 metrów) wynosił odpowiednio 20, 29,9 i 37 lat. Czas do osiągnięcia 4 punktów w skali EDSS był dłuższy o 10 lat w porównaniu z dorosłymi chorymi na stwardnienie rozsiane, a u dzieci młodszych niż 12 lat nawet jeszcze dłuższy (28 lat). Dzieci ze stwardnieniem rozsianym osiągały te wartości punktowe w skali EDSS około 10 lat wcześniej (tj. w wieku 34,6, 42,2 i 50,5 roku odpowiednio dla 4, 6 i 7 punktów).

Niezależnie od wolniejszego postępu SM u dzieci ze stwardnieniem rozsianym, wiek, w którym dochodzi do progresji choroby i pojawiania się deficytów neurologicznych, jest o 10 lat wcześniejszy niż u osób, które zachorowały w wieku dorosłym. Jest to na ogół wiek, w którym zakłada się rodzinę i rozpoczyna karierę zawodową. Konieczne są badania wpływu leczenia modyfikującego przebieg choroby (disease-modifying therapies, DMT) na opóźnienie progresji stwardnienia rozsianego u dzieci.

Zaburzenia funkcji poznawczych i psychospołecznych

Objawy w sferze psychospołecznej w przebiegu SM u dzieci obejmują wiele zagadnień, takich jak pewność siebie, obawy co do przyszłości, problemy w relacjach z rodziną i przyjaciółmi, zaburzenia nastroju i zaburzenia funkcji poznawczych. Wiele dzieci ma problemy z nauką, co wynika z częstych nieobecności w szkole, zmęczenia i pogorszenia funkcji poznawczych. W przeprowadzonych u dzieci ze stwardnieniem rozsianym badaniach dotyczących obaw i uczuć stosowano metody oceny ilościowej, wykorzystujące zarówno kwestionariusze z pytaniami otwartymi, jak i bezpośrednie rozmowy.⁵¹⁻⁵⁴ Konieczne jest podjęcie działań, które mogą być pomocne w rozwiązaniu tych problemów. Poniżej przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zagadnień psychospołecznych i funkcji poznawczych u dzieci z SM.

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH

Jak pokazano w tabeli 2, częstość występowania zaburzeń w sferze psychospołecznej i chorób psychicznych u dzieci ze stwardnieniem rozsianym jest zmienna. Dane pozyskane

z ustrukturalizowanego wywiadu (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children – Present and Lifetime Version, KSADS)⁵⁵ wykazały, że 30-48% dzieci ze stwardnieniem rozsianym lub schorzeniami pokrewnymi ma zaburzenia z kręgu chorób afektywnych.^{52,56} Do najczęstszych chorób psychiatrycznych należą: duża depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia lękowo-depresyjne, napady paniki, choroba dwubiegunowa i zaburzenia adaptacyjne.

MĘCZLIWOŚĆ I JAKOŚĆ ŻYCIA

Gdy porównuje się wyniki uzyskane u dzieci ze stwardnieniem rozsianym i dobrej pod względem wieku grupie kontrolnej, a jako punkt odcięcia ustala się piąty percentyl dzieci zdrowych, u 73% spośród chorych spełnione są kryteria nasilonego zmęczenia.⁵² W innym badaniu u 56% młodych pacjentów ocenianych za pomocą skali PedsQL Multidimensional Fatigue Scale rozpoznawano zmęczenie o średnim lub dużym nasileniu.⁵⁸

ZABURZENIA POZNAWCZE

Zaburzenia funkcji poznawczych występują u około 30-75% dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Różnica w ocenie częstości występowania zależy od definicji zaburzeń oraz od czasu trwania choroby w chwili oceny.^{52,59,60}

Umiarkowane odchylenia, określane jako nieprawidłowe wyniki w jednym teście, występowały u 59% badanych.⁶⁰ Obserwowano zaburzenia w zakresie uwagi (30%), nazywania (19%) i funkcji językowych (13%). Stwierdzano także opóźnienie przypominania w testach pamięci słownej (19%) i wzrokowej (11%).⁶⁰ Powyższe obserwacje znalazły potwierdzenie w innych badaniach.⁵²

W porównaniu z grupą kontrolną (składającą się z przyjaciół i kolegów szkolnych) u dzieci ze stwardnieniem rozsianym stwierdzano zaburzenia wielu funkcji poznawczych. Około 31% chorych spełniało kryteria rozpoznania zaburzeń poznawczych (nieprawidłowy wynik w przynajmniej 3 testach), u 53% stwierdzono nieprawidłowe wyniki w co najmniej 2 testach. Jak uprzednio obserwowano, najbardziej upośledzone są: pamięć, koncentracja i uwaga, rozumienie słowne i funkcje wykonawcze. Z 19 pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami poznawczymi u 28% wynik IQ wynosił poniżej 90, natomiast u 8% poniżej 70. Młodszy wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów koreluje z mniejszym wynikiem IQ,⁵² co już wcześniej opisywano u dzieci ze stwardnieniem rozsianym.⁵⁹ Zaburzenia funkcji językowych występowały w 20-40% przypadków, najczęściej obserwowano upośledzenie w zakresie rozumienia słownego. Odmienny obraz zaburzeń funkcji poznawczych stwierdza się u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym, u których problemy językowe należą do rzadkości.⁶¹

U dzieci ze stwardnieniem rozsianym pogorszenie funkcjonowania pojawia się już w pierwszych dwóch latach.^{52,60} Zaburzenia w zakresie funkcji poznawczych stwierdza się u 40%,^{62,63} a u 77% rozwijają się one w dalszej obserwacji.

TABELA 1. ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE W STWARDNIENIU ROZSIANYM U DZIECI, Z UWZGLĘDNIENIEM PODTYPÓW CHOROBY

Choroba	Objawy kliniczne
Układowe choroby immunologiczne lub zapalne	SLE Choroba o podłożu autoimmunologicznym, zajmująca wiele układów, najczęściej dotyczy skóry, stawów i nerek Do objawów neuropsychicznych należą incydenty udarowe, psychozy, płasawica i encefalopatia ¹¹⁵
	Sarkoidoza Szalenie zróżnicowany obraz kliniczny, z drgawkami u dzieci przed okresem dojrzewania oraz neuropatiami nerwów czaszkowych u starszych dzieci Obserwuje się objawy uszkodzenia podwzgórza, takie jak moczówka prosta, ponadto bóle głowy, zaburzenia ruchowe i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego ¹¹⁶
	Choroba Behçeta Postać zapalenia naczyń, objawiająca się głównie owrzodzeniami w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i narządów płciowych oraz zapaleniem naczyńki oka
	Zespół Sjögrena Zespół ten należy brać pod uwagę, gdy dominują objawy suchości śluzówek (oczy, jama ustna) Zespół Sjögrena może dotyczyć zarówno mózgowia, jak i rdzenia kręgowego
	Zapalenie mózgu Hashimoto Może występować łącznie z zapaleniem tarczycy typu Hashimoto, należy brać pod uwagę to rozpoznanie u dzieci z encefalopatią i chorobami tarczycy w wywiadzie i zwiększonym stężeniem intratekalnych przeciwciał przeciw-tarczycowych
	Histiocytoza komórek Langerhansa Choroba związana ze zwiększoną liczbą makrofagów, zajmująca wiele narządów, w tym układ nerwowy ¹¹⁷ Początek zazwyczaj w dzieciństwie, zajęte mogą być: skóra, kości, mięśnie, wątroba, płuca, śledziona i szpik kostny
Zakażenia i nowotwory	Gruźlica Zazwyczaj obecne są ogólne objawy choroby, z gorączką i utratą masy ciała Zajęcie opon podstawy czaszki sugeruje gruźlicę
	HIV Do zakażenia OUN w przebiegu zakażenia wirusem HIV dochodzi najczęściej w pierwszych 2 latach życia, może występować przed ujawnieniem się innych objawów obniżonej odporności, często jest pierwszą chorobą związaną z AIDS u dzieci ¹²⁰
	HTLV Wirus powoduje przewlekłe zakażenie, występujące ze zwiększoną częstością w obszarach endemicznych. Zakażenie rozpoczyna się od łagodnego nawracającego zapalenia skóry zajmującego owłosioną skórę głowy, następnie rozwija się mielopatia
	PML PML jest postępującą chorobą układu nerwowego, spowodowaną pierwotnym zakażeniem lub reaktywacją wirusa JC, występuje na ogół u chorych z zaburzeniami odporności
	Zakażenie wirusem Herpes Wirusowe zapalenie mózgu i zakrzepica naczyń żylnych mózgowia mogą być zapoczątkowane przez zakażenie wirusem z rodzaju Herpes
	Neuroborelioza, choroba z Lyme Zajęcie nerwów czaszkowych i obwodowych obserwuje się częściej niż objawy ze strony OUN ¹²³
	Zakażenie <i>Mycoplasma</i> Częsta przyczyna encefalopatii i poprzecznego zapalenia rdzenia u dzieci; zespołowi ADEM w przebiegu zakażenia <i>Mycoplasma</i> rzadko towarzyszy zapalenie nerwu wzrokowego
	Choroba Whipple'a Chorobę należy brać pod uwagę, jeżeli występują objawy ze strony przewodu pokarmowego i objawy neurologiczne o niewyjaśnionej przyczynie, takie jak porażenie nadjądrowe, rytmiczne mioklonie podniebienia czy ruchy gałek ocznych, otępienie z objawami psychiatrycznymi lub objawy uszkodzenia podwzgórza ¹²⁷
	Pierwotny chłoniak OUN Rzadko występuje u dzieci, lecz wieloogniskowe zajęcie OUN może objawiać się podobnie do stwardnienia rozsianego; badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego charakteryzuje się dużą swoistością, lecz małą czułością ¹²⁸
Choroby naczyniowe	CADASIL Zazwyczaj rozpoczyna się w wieku średnim epizodami naczyniowymi podobnymi do migreny oraz zmianami w MR mózgowia U dzieci rodziców ze zdiagnozowanym zespołem CADASIL można mimo braku objawów klinicznych, stwierdzić zmiany w MR, takie jak obecność małych hiperintensywnych ognisk w obrazowaniu T2 zależnym zlokalizowanych okołokomorowo i w podkorowej istocie białej ¹³⁰

Badania diagnostyczne

Zwiększona liczba limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym i wyniki badań laboratoryjnych sugerujące zajęcie nerek lub obecność odpowiednich przeciwciał

Wykazanie obecności ACE w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zmiany w istocie białej zlokalizowane okołokomorowo, zajęcie nerwów czaszkowych lub wzmocnienie opon w badaniu MR, biopsja potwierdza rozpoznanie

Patergia: pojawienie się nowych zmian w miejscu wkucia igły

Test Schirmera lub badanie w lampie szczelinowej w kierunku kseroftalmii
Badanie izotopowe ślinianki lub biopsja ślinianki dla wykazania kserostomii

Podwyższone stężenie intratekalnych przeciwciał przeciwtarczycowych

Zmiany w OUN są zlokalizowane najczęściej w okolicy podwzgórza i przysadki

Opisywane są także objawy mózdkowe związane z obecnością obustronnych symetrycznych zmian w jądrze zębatym lub jądrach podstawy¹¹⁸

Niewielkie lub umiarkowane zwiększenie liczby komórek i białka w płynie mózgowo-rdzeniowym

Odczyny skórne mogą nie być miarodajne, jeżeli pacjent mieszka w rejonie endemicznym dla gruźlicy lub w dzieciństwie był szczepiony szczepionką BCG, lub gdy obecne są zaburzenia odporności, co może dać fałszywie ujemny wynik testu¹¹⁹

W zaawansowanej fazie choroby w obrazowaniu TK mózgu można stwierdzić zanik mózgu i zwapnienia w obrębie jąder podstawy, a także zmiany w istocie białej i zanik obszaru środkowego w MR mózgowia

W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się zwiększone miano przeciwciał przeciwko HTLV, MR rdzenia zazwyczaj jest prawidłowy¹²¹

Zmiany w MR zlokalizowane są na ogół podkorowo i są niejednorodne, w późniejszym okresie choroby obejmują struktury położone głębiej i stają się rozlane¹²²

W obrazowaniu MR widoczne jest zajęcie przyśrodkowej części płata skroniowego, zakrętu czołowego dolnego, wyspy i zakrętu obręczy
Obecność zaburzeń dyfuzji i zmian krwotocznych sugeruje zakażenie wirusem Herpes

W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się zwiększoną liczbę krwinek białych i białka, mogą być także obecne prącki oligoklonalne¹²⁴

W MR widoczne są liczne zmiany hipointensywne w T1 i hiperintensywne w T2, nieulegające wzmocnieniu i niepowodujące efektu masy¹²⁵

W MR stwierdza się niejednorodne asymetryczne zmiany hiperintensywne w sekwencji FLAIR i obrazach T2 zależnych zlokalizowane w istocie szarej i białej¹²⁶

Rozstrzygające znaczenie ma biopsja jelita cienkiego

Dla potwierdzenia rozpoznania konieczna jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja otwarta

Diagnostyka powinna zostać przeprowadzona przed włączeniem steroidów, ponieważ chłoniaki dobrze odpowiadają na takie leczenie i badania wykonane po rozpoczęciu terapii mogą dać wynik fałszywie ujemny¹²⁹

Badania genetyczne w poszukiwaniu mutacji w genie *NOTCH3*

Ciąg dalszy na str. 28

TABELA 1. Ciąg dlaszy ze str 27

	Zespół moyamoya	Choroba zajmująca naczynia mózgowia i charakteryzująca się upośledzeniem przepływu w dużych naczyniach przedniego kręgu unaczynienia, z wytworzeniem krążenia obocznego. Objawy wynikają zarówno z niedokrwienia OUN (udary, TIA), jak i mechanizmów kompensacyjnych niedokrwienia (krwotoki, bóle głowy)
	Migrena	Typowe napady migreny zazwyczaj nie sprawiają trudności diagnostycznych, jednak aura bez migreny lub nietypowe objawy mogą stanowić problem
	Zapalenie naczyń OUN	Choroba charakteryzuje się wieloogniskowymi objawami neurologicznymi, z towarzyszącymi bólami głowy, drgawkami, zaburzeniami zachowania oraz występowaniem udarów mózgu lub TIA ³⁷ Rozpoznanie może być trudne ze względu na brak objawów skórnych i ogólnych
Leukodystrofie	ALD	W połowie przypadków początek z objawami mózgowymi ma miejsce w dzieciństwie, ¹³² u pozostałych pacjentów stwierdza się objawy mózdkowe lub adrenomieloneuropatię; ta ostatnia występuje zwłaszcza u kobiet nosicielek, początek objawów następuje między 20 a 40 rokiem życia
	Choroba Krabbe'go	U większości dzieci objawy rozpoczynają się przed 6 miesiącem życia, jako pierwsze występują: rozdrażnienie, następnie sztywność i kurcze toniczne oraz zajęcie obwodowego układu nerwowego; w obrazowaniu MR widoczne są symetryczne zmiany podobne do spotykanych w stwardnieniu rozsianym, zlokalizowane w obrębie ośrodką półowalnego ¹³³ Postać młodzieńcza rozpoczyna się na ogół między 4 a 20 rokiem życia, objawia się czuciowo-ruchową polineuropatią demielinizacyjną, bez zaburzeń poznawczych
	MLD	Może dojść do zajęcia obwodowego układu nerwowego, co stwierdza się częściej u młodszych dzieci, u starszych częściej występują zaburzenia zachowania i zmiany psychiczne ¹³⁴
	PMD	U większości chorych początek zachorowania przypada na wczesny okres życia, obserwuje się oczopląs, opóźnienie rozwoju i postępujący niedowład spastyczny kończyn dolnych, niekiedy zajęty jest także obwodowy układ nerwowy
	Ataksja dziecięca z hipomielinizacją OUN (leukoencefalopatia z zanikiem istoty białej)	Choroba o przewlekłym postępującym przebiegu, z okresową deterioracją, wywołaną przez uraz lub chorobę współistniejącą ¹³⁵ U starszych dzieci obserwuje się spastyczność i ataksję, ze stosunkowo dobrze zachowanymi funkcjami poznawczymi
	Choroba Alexandra	Objawy rozpoczynają się zwykle między 6 a 15 rokiem życia, od objawów opuszkowych oraz powoli postępującej ataksji i obustronnego spastycznego porażenia kończyn
Choroby mitochondrialne	LHON	Zazwyczaj chorują mężczyźni, najczęstszą przyczyną jest mutacja w mitochondrialnym DNA dotycząca kompleksu I łańcucha oddechowego U pacjentów stwierdza się obustronną, przebiegającą ostro lub podostro utratę wzroku oraz zanik nerwu wzrokowego
	MELAS	Choroba charakteryzuje się napadami wymiotów, kwasicą mleczanową, występowaniem miopatii, drgawek, epizodów udaropodobnych i niskim wzrostem
	Zespół Kearns-Sayre'a	Charakterystyczna jest triada objawów: postępująca oftalmoplegia zewnętrzna, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz objawy mózdkowe W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się podwyższone stężenie białka, obecne mogą być także zaburzenia przewodzenia z blokiem

ACE – konwertaza angiotensyny, ALD – adrenoleukodystrofia, BCG – bacillus Calmette-Guerin szczepionka przeciw gruźlicy, CADASIL – mózgowo-rdzeniowego, HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, HTLV – ludzki wirus T-limfotropowy, LHON – dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera, metachromatyczna, PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PMD – choroba Pelizaeusa-Merzbachera, SLE – toczeń układowy trzewny,

Podsumowując, w porównaniu z dorosłymi ze stwardnieniem rozsianym, dzieci wydają się bardziej podatne na szybki rozwój zaburzeń tych funkcji. Mimo że mechanizm rozwoju zaburzeń poznawczych u dzieci ze stwardnieniem rozsianym nie został w pełni wyjaśniony, można oczekiwać, że badania z zastosowaniem precyzyjnych metod obrazowych pozwolą na zrozumienie tego zagadnienia. Na przykład wykazano

w jednym z badań związek między występowaniem zaburzeń poznawczych a wielkością wzgórza i ciała modelowatego.⁶⁴ Podobne zjawisko stwierdza się u dorosłych chorych na stwardnienie rozsiane, u których wykazano ścisłą zależność między zanikiem w obrębie wzgórza i zmianami w ciele modelowatym a obecnością zaburzeń funkcji poznawczych.⁶⁵⁻⁶⁷

Na obraz MR sugerujący chorobę moyamoya składa się zmniejszenie przepływu w przednim kręgu unaczynienia i wyraźne krążenie oboczne przez jądra podstawy i wzgórce

W MR widoczne są jedno lub więcej drobnych hiperintensywnych w T2 zmian, w porównaniu ze stwardnieniem rozsianym wieku dziecięcego jest ich mniej, niezwykle rzadko obecne są w strukturach głębokich i okołokomorowej istocie białej lub podnamiotowo, w mózdku czy pniu mózgu¹³¹

Do ustalenia rozpoznania konieczne jest niekiedy wykonanie arteriografii naczyń mózgowych lub biopsji mózgu

ALD zajmuje zazwyczaj symetrycznie istotę białą okolicy ciemieniowo-potylicznej

Rozpoznanie ustala się przez wykazanie w surowicy obecności bardzo długocząściowych kwasów tłuszczowych

MR: często stwierdza się symetryczne zajęcie istoty białej w okolicy ciemieniowo-potylicznej

Rozpoznanie ustala się przez wykazanie zmniejszonej aktywności galaktocerebrozydazy

Jako test przesiewowy stosuje się oznaczanie sulfatydów w moczu

W obrazowaniu MR obecne są rozlane zmiany w istocie białej w obrazach T2 zależnych, rzadko zmiany mają niewielkie nasilenie

W obrazowaniu MR często stwierdza się symetryczne zajęcie istoty białej półkul mózgu; dodatkowo wszystkie lub tylko niektóre zmiany charakteryzują się podobnym sygnałem w sekwencji gęstości protonowej jak płyn mózgowo-rdzeniowy

W MR zajęte są zazwyczaj obustronnie okolice czołowe, widoczne są zmiany torbielowate¹³⁶

Potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się u większości chorych dzięki badaniom genetycznym

Dostępne są badania genetyczne

W MR widoczne są cechy postępującej leukoencefalopatii, a także zwapnienia w jądrach podstawy lub strukturach głębokich istoty białej³⁷

autosomalna dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią, FLAIR – sekwencja tłumienia sygnału wolnego płynu mózgowo-MELAS – miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów udaropodobnych, MLD – leukodystrofia TIA – przemijające zaburzenia krążenia mózgowego, TK – tomografia komputerowa.

TRUDNOŚCI W NAUCE

Zaburzenia funkcji poznawczych wiążą się często z różnymi trudnościami w nauce, na przykład powtarzaniem klasy, koniecznością zdawania powtórnych egzaminów, czy w niektórych przypadkach potrzebą indywidualnego toku nauczania. Mimo że podłożem wymienionych trudności mogą być zaburzenia funkcji poznawczych, przyczynami

problemów w nauce może być również duża absencja w szkole związana z rzutami lub leczeniem, nasilone zmęczenie, zaburzenia nastroju i inne objawy związane z niesprawnością. Do 31% dzieci chorych na stwardnienie rozsiane wymaga pomocy lub zmiany programu nauczania w związku z zaburzeniami funkcji poznawczych, natomiast 14% z powodu choroby musi mieć zorganizowaną naukę

Ramka. Rozpoznanie różnicowe stwardnienia rozsianego u dzieci – zasady postępowania

Jeżeli zajęte są inne narządy, na przykład stawy, nerki, płuca czy skóra, należy brać pod uwagę układowe choroby o charakterze zapalnym

Gdy występuje gorączka, objawy obniżonej odporności oraz zmiany ulegające wzmocnieniu w badaniach obrazowych (także wzmocnienie w obrębie opon) należy brać pod uwagę zakażenia OUN lub chłoniaka

Ogniskowe objawy neurologiczne i bóle głowy sugerują układowe zapalenie naczyń

Postępujący przebieg i symetryczne zmiany w MR oraz możliwość zajęcia obwodowego układu nerwowego mogą sugerować leukodystrofię

Przebieg postępujący, ze zmiennym nasileniem objawów, z towarzyszącą miopatią, neuropatią nerwu wzrokowego i udarami może sugerować chorobę mitochondrialną

w warunkach domowych. Pomoc związana z nauką szkolną obejmuje rozpoznanie problemu oraz wyjaśnienie nauczycielom i personelowi szkoły wpływu choroby na możliwości uczenia się pacjenta. W codziennym funkcjonowaniu w warunkach szkolnych pomocne mogą być: dodatkowy czas na rozwiązywanie zadań testowych, zapewnienie miejsca siedzącego z przodu klasy, dodatkowy czas na przemieszczanie się z klasy do klasy. Niektóre dzieci mogą potrzebować także pomocy opiekuna i zapewnienia indywidualnego toku nauczania.

TABELA 2. OBJAWY PSYCHOSPOŁECZNE W STWARDNIENIU ROZSIANYM U DZIECI

Objawy psychospołeczne	Stwardnienie rozsiane u dzieci
Częstość występowania zmęczenia	14-73% ^{52,58,138,139}
Powikłania psychiatryczne	0-48% ^{63,138,139}
Częstość występowania zaburzeń poznawczych	0-77% ^{52,62,138}
Najczęstsze zaburzenia poznawcze	Pamięć operacyjna Koncentracja i uwaga Szybkość przetwarzania danych Funkcje wykonawcze Zaburzenia językowe i rozumienie mowy ^{52,59,63,140}
Następstwa zaburzeń poznawczych	Powtarzanie klasy, niepowodzenia podczas egzaminów, konieczność modyfikacji planów edukacji, indywidualny tok nauki

POMOC W FUNKCJONOWANIU PSYCHOSPOŁECZNYM

Doświadczenia własne autorów, zebrane w „Teen Adventure Program”, skierowanym do młodzieży ze stwardnieniem rozsianym wskazują, że programy takie pomagają młodym ludziom w radzeniu sobie z chorobą, ponieważ umożliwiają dzielenie się doświadczeniami i tworzenie więzi zapewniających wsparcie. Programy takie mogą przybierać postać zorganizowanych obozów, warsztatów i seminariów. Dzięki nim chore dzieci otrzymują wsparcie w radzeniu sobie z poczuciem inności i osamotnienia, a także potrafią się lepiej porozumiewać z pracownikami ochrony zdrowia. Zwiększa to pewność siebie. Celem takich programów jest także zapewnienie miejsca do edukacji i nauki wzajemnego wspierania się. Wiele możliwości w tym zakresie daje internet czy inne formy komunikacji społecznej. Inną niezwykle istotną formą wsparcia w radzeniu sobie i akceptacji diagnozy są materiały edukacyjne dla chorych i ich rodzin dotyczące stwardnienia rozsianego u dzieci, przygotowywane przez Narodowe Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego czy specjalistyczne ośrodki zajmujące się leczeniem tej choroby u dzieci.

Badania diagnostyczne

BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

Wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci ze stwardnieniem rozsianym może się zmieniać wraz z wiekiem. Zwykle w płynie stwierdza się krwinki białe w liczbie 0-50 w μl , z przewagą limfocytów.⁶⁸ Wykazano jednak, że u dzieci poniżej 11 roku życia mogą przeważać granulocyty obojętnochłonne.⁶⁹

Mimo że w jednym badaniu wykazano obecność prążków oligoklonalnych (oligoclonal bands, OCB) u aż 92% dzieci ze stwardnieniem rozsianym,⁵⁸ inne doniesienia wskazują, że u młodszych dzieci prążki oligoklonalne występują znacznie rzadziej (u 43% w porównaniu z 64% u młodzieży).⁶⁹ W przeciwieństwie do powyższych wyników w ADEM prążki oligoklonalne stwierdza się w 0-29% przypadków.^{40,41,68,70} Według danych z francuskiej bazy KIDMUS 94% dzieci, u których stwierdzono prążki oligoklonalne (69 z 72), zachorowało na stwardnienie rozsiane.⁷¹

Wykazano, że podwyższony indeks immunoglobulin IgG występuje u 68% młodzieży chorej na stwardnienie rozsiane (powyżej 11 roku życia), lecz tylko u 35% młodszych pacjentów (do 11 roku życia).⁶⁹ Wydaje się, że wartości te zależą raczej od wieku pacjenta niż od czasu trwania choroby. Różnice wyników płynu mózgowo-rdzeniowego u młodszych dzieci zarówno pod względem wskaźnika IgG, jak i profilu komórkowego w powtarzanych badaniach zwykle znikają (średnio 19 miesięcy od pierwszego badania), co wskazuje na obecność przemijającego zjawiska immunologicznego związanego z początkiem zachorowania.

OCENA WIDZENIA

U dorosłych ze stwardnieniem rozsianym wykazano małą przydatność standardowych tablic Snellena do oceny dyskretnych zaburzeń widzenia.⁷² Więcej szczegółowych i dokładnych informacji na temat ostrości widzenia u dzieci można uzyskać z wykorzystaniem tablic Sloan (low-contrast visual acuity, LCLA).

Przydatne u dzieci ze stwardnieniem rozsianym jest także badanie wzrokowych potencjałów wywołanych z zastosowaniem stymulacji wzorem naprzemiennej szachownicy. Wykazano, że prawie u połowy chorych dochodzi do wydłużenia latencji, co wskazuje na istnienie ogniska demielinizacji jeszcze przed pojawieniem się objawów klinicznych.⁶⁸

Koherentna tomografia optyczna, stosowana początkowo w diagnostyce jaskry, również jest przydatna u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Badanie to wykorzystuje światło o długości fali zbliżonej do podczerwieni do oceny grubości warstwy włókien nerwowych (retinal nerve fiber layer, RNFL), zawierającej jedynie aksony niezmielinizowane. Wykazano, że badanie to dokładnie ocenia grubość warstwy włókien nerwowych u chorych ze stwardnieniem rozsianym, a jego wyniki korelują z zanikiem nerwu wzrokowego.³⁹ Łącznie, wzrokowe potencjały wywołane, koherentna tomografia optyczna i ocena za pomocą tablic Sloan mogą dostarczyć danych pozwalających na potwierdzenie przebytego epizodu zapalnego w nerwie wzrokowym u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Takie postępowanie może być pomocne w rozpoznawaniu stwardnienia rozsianego lub monitorowaniu postępu choroby.

REZONANS MAGNETYCZNY

W jednym z badań z udziałem niewielkiej grupy dzieci ze stwardnieniem rozsianym zaobserwowano mniejszą liczbę zmian w obrazach T2 zależnych oraz częstsze występowanie większych ognisk w porównaniu z dorosłymi.⁴³ Jednak nowsze dane uzyskane u chorych w początkowym okresie zachorowania wskazują, że u dzieci stwierdza się większą liczbę zmian w pierwszym badaniu MR niż u dorosłych, zwłaszcza w pniu mózgu i móżdżku. Obserwacja ta jest niepokojąca, ponieważ zarówno większa liczba zmian, jak i zajęcie móżdżku oraz pnia mózgu związane są z gorszym rokowaniem u dorosłych. Ponadto najnowsze doniesienia wskazują na większy udział komponentu zapalnego u dzieci ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu z dorosłymi. U pacjentów, u których początek zachorowania nastąpił w wieku dziecięcym, stwierdza się większą liczbę zmian w obrazach T2 zależnych.³⁹

Zmiany w mózgowiu u młodszych dzieci (poniżej 11 roku życia) w chwili zachorowania są większe, mniej ostro odgraniczone i często zlewne. Zmiany takie, stwierdzane w obrazowaniu T2 zależnym u młodszych dzieci, mogą zanikać w kolejnych badaniach, odwrotnie niż u nastolatków czy dorosłych, co wskazuje, że mechanizm rozwoju choroby w dojrzewającym mózgu, w tym proces zapalny, może mieć odmienny charakter niż u osób starszych.⁴³

W kilku badaniach oceniano przydatność magnetycznego rezonansu w diagnostyce stwardnienia rozsianego

u dzieci.⁷³⁻⁷⁵ W każdym z nich wykazano dużą swoistość, lecz względną małą czułość.⁷⁶ Konieczne jest opracowanie kryteriów diagnostycznych MR dla dzieci ze stwardnieniem rozsianym, które będą uwzględniać związane z wiekiem różnice między młodszymi dziećmi a młodzieżą.

Leczenie modyfikujące przebieg choroby u dzieci ze stwardnieniem rozsianym

W terapii postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego u dorosłych stosowanych jest kilka rodzajów leczenia modyfikującego przebieg choroby. Do leków pierwszego rzutu należą: octan glatirameru (glatiramer acetate, GA), podawany domięśniowo i podskórnie interferon β -1a oraz podawany podskórnie interferon β -1b. Do leków drugiego rzutu należą mitoksantron i natalizumab. W badaniach drugiej fazy oceniano takie leki, jak rytuksymab, daklizumab i cyklofosfamid (CTX) oraz stosowane jako leczenie skojarzone podawane co miesiąc steroidy lub immunoglobuliny. Oceniano także skuteczność podawanej doustnie kladrybiny⁷⁷ i fingolimodu⁷⁸ u dorosłych.^{77,79-82} Poniżej przedstawiono najnowsze dane dotyczące stosowania wymienionych metod leczenia u dzieci ze stwardnieniem rozsianym.

INTERFERON β

W kilku retrospektywnych pracach opisano zastosowanie interferonu β -1a u dzieci. Czas obserwacji wynosił od 12 do 48 miesięcy. Interferony β -1a i 1b wydają się bezpieczne i dobrze tolerowane, aczkolwiek do zaprzestania przyjmowania leku dochodziło w 30-50% przypadków.^{54,83-86} U wielu dzieci przyjmujących interferon (35-65%) wystąpiły objawy grypopodobne. Innymi częstymi objawami niepożądanymi były: leukopenia (8-27%), trombocytopenia (16%), niedokrwistość (12%) i przemijający wzrost aktywności transaminaz (10-62%).

Nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych mogą być wyraźniejsze u młodszych dzieci leczonych interferonem.⁸⁷ Podwyższone parametry wątrobowe stwierdzano zazwyczaj u dzieci poniżej 10 roku życia.^{84,87} Wydaje się, że czasowe zaprzestanie podawania interferonu prowadzi do normalizacji prób wątrobowych u dzieci, a ponowne włączenie leczenia jest zazwyczaj bezpieczne po krótkiej przerwie.⁸⁴⁻⁸⁷

Ponad 2/3 dzieci leczonych iniekcjami podskórnymi interferonu β -1a zgłasza objawy niepożądane w miejscu podania leku. W trwającej 1,8 roku obserwacji u około 6% doszło do rozwoju ropnia, a u 6% martwicy w miejscu iniekcji.⁸⁷ U dzieci leczonych interferonem β -1b jedynie u 20% starszych niż 10 lat i 25% wśród młodszych zaobserwowano niewielkie objawy niepożądane w miejscu podania leku (średni czas obserwacji wynosił 33,8 miesiąca), które nie wymagały zaprzestania leczenia.⁸⁴

Dawkowanie interferonu u dzieci nie zostało ustalone. Jednak większość pacjentów dobrze toleruje dawki podawane zgodnie z protokołem ustalonym dla dorosłych lub stopniowe zwiększanie dawki do 30 μg interferonu β -1a raz w tygodniu domięśniowo czy 22 μg albo 44 μg interferonu β -1b trzy razy w tygodniu domięśniowo lub podskórnie. Dzieci powyżej 10 roku życia dobrze tolerują podawanie pełnych dawek interferonu β -1b, aczkolwiek w młodszej populacji można zaobserwować objawy nietolerancji.⁸⁵

Skuteczność interferonu β u dzieci nie była dotychczas oceniana w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych. Ghezzi i wsp.⁸⁸ w prospektywnym otwartym badaniu z udziałem 52 dzieci ze stwardnieniem rozianym leczonych interferonem β podawanym domięśniowo wykazali zmniejszenie uśrednionego rocznego wskaźnika rzutów.^{89,90} Brakuje danych pochodzących z kontrolowanych prób klinicznych, mogących potwierdzić hamujący wpływ interferonu β na postęp niesprawności u dzieci. Podobnie nie dysponujemy danymi odnośnie wpływu tego leczenia na obraz magnetycznego rezonansu u dzieci.

OCTAN GLATIRAMERU

Jedynie trzy retrospektywne badania kliniczne poświęcono stosowaniu octanu glatirameru u dzieci.^{89,91,92} Lek jest dobrze tolerowany, a objawy niepożądane to typowe odczyny w miejscu iniekcji i występujący rzadko przemijający ból w klatce piersiowej.^{89,92} Uśredniony roczny wskaźnik rzutów maleje w trakcie terapii.⁹² Z powodu małej liczby chorych nie można jednak wnioskować o skuteczności tego leczenia.

LECZENIE IMMUNOMODULACYJNE LUB CYTOTOKSYCZNE

W niewielkiej grupie dzieci otrzymujących leczenie modyfikujące przebieg choroby nadal dochodzi do rzutów stwardnienia rozianego. Dotychczas nie opracowano kryteriów określających zatrzymanie postępu stwardnienia rozianego u dzieci. W praktyce klinicznej przyjmuje się, że zanim uzna się dane leczenie za suboptymalne, konieczna jest co najmniej 6-miesięczna obserwacja. Nadal jednak pozostaje to tematem dyskusji, niektórzy uznają, że leczenie jest suboptymalne, jeżeli w ciągu roku dochodzi do co najmniej jednego rzutu (stwierdzonego klinicznie lub w obrazowaniu MR) albo obserwuje się postęp choroby.

Leki immunomodulacyjne i cytotoksyczne, stosowane w terapii stwardnienia rozianego u dorosłych w przypadkach braku skuteczności interferonu β lub octanu glatirameru, były podawane także u dzieci, co zostanie omówione poniżej. Brakuje doniesień o stosowaniu u dzieci ze stwardnieniem rozianym leków podawanych doustnie, takich jak kładrybina czy fingolimod.

NATALIZUMAB

Lek ten jest dobrze tolerowany u dzieci ze stwardnieniem rozianym, u których terapia pierwszego wyboru okazała się nieskuteczna. Obserwowano zmniejszenie częstości

rzutów, a w obrazowaniu MR stwierdzano mniejszą liczbę zmian ulegających wzmocnieniu (Yeh E i wsp., dane niepublikowane, 2009).^{93,94} Brakuje doniesień o występowaniu postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u dzieci leczonych natalizumabem.

MITOKSANTRON

Brakuje opublikowanych doniesień dotyczących stosowania mitoksantronu u dzieci. Wyjątkiem są dane dotyczące kilku przypadków obserwowanych w US Pediatric MS Centers of Excellence.⁹⁵ Stosowanie mitoksantronu wymaga szczególnej ostrożności ze względu na opisywane poważne działania niepożądane, takie jak białaczka czy kardiomiopatia.

RYTUKSYMAB

Opublikowano jeden opis przypadku stosowania rytuksymabu w stwardnieniu rozianym u dzieci.⁹⁶

CYKLOFOSFAMID

W jednym doniesieniu opisano grupę dzieci z rzutowo-remisyjnym stwardnieniem rozianym, o dużym odczynie zapalnym i szybkiej progresji mimo leczenia lekami pierwszego rzutu, u których włączono cyklofosfamid.⁹⁷ Wskutek tego leczenia uzyskano zmniejszenie lub stabilizację liczby rzutów oraz wyniku w skali EDSS u większości pacjentów. Połowa dzieci leczonych cyklofosfamidem wymagała później terapii skojarzonej lub stosowania innego leku drugiego rzutu. Jedynie 1/3 pacjentów mogła powrócić do leków pierwszego rzutu. U prawie wszystkich dzieci leczonych cyklofosfamidem zaobserwowano działania niepożądane, czasami poważne, takie jak niepłodność, osteoporoza czy rak *in situ* komórek urotelialnych pęcherza moczowego. Dlatego należy wnikliwie rozważyć stosowanie tej metody terapii u dzieci.

Podsumowując, interferon β i octan glatirameru są dobrze tolerowane u dzieci. Jednak niezbędne jest dokładne monitorowanie możliwych działań niepożądanych. Dostępne są nieliczne i ograniczone dane dotyczące leków drugiego rzutu w terapii stwardnienia rozianego u dzieci. Dlatego można rozważać takie leczenie w przypadkach opornych na inny rodzaj terapii, biorąc jednak po uwagę zarówno działania niepożądane, jak i korzyść, jaką może odnieść pacjent.

Leczenie objawowe w stwardnieniu rozianym u dzieci

Leczenie objawów choroby może zapewnić optymalną jakość życia i dobre funkcjonowanie. Pomocne są w tym odpowiednio dobrane metody rehabilitacji, wyposażenie w niezbędny sprzęt, środki pomocnicze i leki. Leczenie

objawowe ma zastosowanie w przypadku spastyczności, zmęczenia, drżenia, objawów o charakterze napadowym, zaburzeń poznawczych i dysfunkcji zwieraczy pęcherza moczowego i odbytu. Niewiele badań klinicznych dotyczy dzieci ze stwardnieniem rozsianym, dlatego przedstawione poniżej sposoby leczenia mają jedynie uzasadnienie empiryczne i nie zostały zaaprobowane przez US Food and Drug Administration.

W łagodzeniu objawów spastyczności korzystny wpływ mają ćwiczenia rozciągające i zwiększające zakres ruchów. Przy nasilonych objawach można stosować leki podawane doustnie, takiej jak baklofen, tizanidyna czy benzodiazepiny. Konieczne jest takie dobranie dawki, aby w miarę możliwości unikać działań niepożądanych, w tym sedacji.⁹⁸ Zmniejszenie spastyczności można uzyskać stosując toksynę botulinową, jednak leczenie to ma wiele ograniczeń, takich jak krótki czas działania (zazwyczaj 3-6 miesięcy), względnie duży koszt terapii i możliwość wytworzenia przeciwciał neutralizujących przy powtarzanych iniekcjach leku.⁹⁹ U dzieci ze stwardnieniem rozsianym rzadko pojawia się spastyczność oporna na leczenie. W tych przypadkach skuteczny może okazać się podawany dokanałowo baklofen. Próby takiego leczenia przynoszą rezultaty u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym i dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym.¹⁰⁰

Częstym objawem stwardnienia rozsianego u dzieci jest zmęczenie. Występuje ono częściej niż wynikałoby to z współistniejącej depresji, wyczerpania spowodowanego wysiłkiem fizycznym lub ekspozycją na wysokie temperatury, zaburzeń snu czy zaburzeń zwieraczowych. Postępowanie w przypadkach zmęczenia powinno rozpoczynać się od prób łagodzenia chorób, mogących być jego podłożem. Znane są kazuistyczne opisy stosowania w przypadkach zmęczenia u dzieci ze stwardnieniem rozsianym takich leków, jak amantadyna,¹⁰¹ modafinyl^{102,103} czy metylfenidat. Obecnie trwa badanie kliniczne oceniające skuteczność kwasu acetylosalicylowego w leczeniu zmęczenia u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym,¹⁰⁴ jednak z powodu możliwości powikłań w postaci zespołu Reye'a nie próbowano stosować go u dzieci. Poprawę pod względem siły mięśniowej i możliwości poruszania się u dorosłych ze stwardnieniem rozsianym zaobserwowano po leczeniu antagonistami kanału wapniowego (4-aminopirydyna i 3,4-aminopirydyna),¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ lecz nie stosowano ich u dzieci.

Drżenie i ataksja w przebiegu stwardnienia rozsianego, spowodowane uszkodzeniem mózdzku, trudno poddają się leczeniu. W terapii drżenia u dorosłych i wynikającego z niego upośledzenia funkcjonalnego próbowano stosować takie metody, jak rehabilitacja, odpowiednie przyrządy pomocnicze czy głęboka stymulacja mózgu.^{109,110}

W leczeniu zaburzeń zwieraczy pęcherza moczowego podaje się leki zwalczające zakażenie i środki hamujące działanie mięśnia wypieracza. W jednym z ostatnich badań

wykazano, że w terapii zaburzeń związanych z upośledzeniem funkcji mięśnia wypieracza u dzieci tolterodyna okazała się skuteczniejsza i lepiej tolerowana niż oksybutynina.¹¹¹ U niektórych dzieci w leczeniu retencji moczu można zalecać jednorazowe cewnikowanie pęcherza. W nykturii prowadzącej do zaburzeń snu, nieodpowiadającej na ograniczenie podaży płynów, korzystne działanie może mieć desmopresyna podawana w postaci aerozolu donosowego. Częstym problemem są zaparcia, zwłaszcza u dzieci z ograniczoną możliwością poruszania się. W terapii zaparc zaleca się modyfikację diety, zwiększenie ilości przyjmowanych płynów, zwiększenie aktywności fizycznej, środki zmiękczające stolec i zwiększające jego objętość.

U dzieci ze stwardnieniem rozsianym rzadko korzysta się z leczenia objawowego. Należy brać pod uwagę ich empiryczne stosowanie oraz rolę badań klinicznych w określeniu możliwych korzyści i ryzyka.

Podsumowanie i perspektywy na przyszłość

Poprawa opieki nad dziećmi chorymi na stwardnienie rozsiane nadal niesie ze sobą wiele wyzwań. Należą do nich: zrozumienie patofizjologii choroby, z uwzględnieniem aspektów immunologicznych, genetycznych i wyników badań neuroobrazowych, co może przyczynić się do poprawy w postępowaniu terapeutycznym. Co więcej, ponieważ stwardnienie rozsiane rozpoczynające się w wieku dziecięcym może być zbliżone pod względem patomechanizmu do pierwszych incydentów tej choroby w większym stopniu niż stwardnienie rozsiane o początku późniejszym, badania prowadzone u dzieci mogą dostarczyć wielu istotnych informacji pomocnych w zrozumieniu immunopatogenezy tej choroby. Biomarkery przydatne do ustalenia rozpoznania i prognozowania postępu choroby w przypadku wystąpienia pierwszego incydentu demielinizacji, a także sugerujące jej bardziej agresywny przebieg mogą pozwolić lekarzom zajmującym się tym zagadnieniem na optymalizację i odpowiednie zaplanowanie leczenia, co może zmniejszyć ryzyko długoterminowej niesprawności.

Badania dotyczące przebiegu klinicznego i obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wykazały jednoznacznie, że stwardnienie rozsiane u dzieci charakteryzuje się większą komponentą zapalną niż u dorosłych, z większą liczbą rzutów i zmian zapalnych w MR. Niesprawność ruchowa u dzieci postępuje wolniej niż u dorosłych. Natomiast zaburzenia funkcji poznawczych pojawiają się we wcześniejszym stadium choroby, dlatego badania neuropsychologiczne powinny być prowadzone u wszystkich dzieci. Ogromne znaczenie ma więc ustalenie strategii postępowania w zaburzeniach poznawczych i depresji u dzieci pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Najtrudniejszym zagadnieniem dotyczącym stwardnienia rozsianego u dzieci jest określenie bezpieczeństwa strategii terapeutycznych w odniesieniu do zachodzących procesów chorobowych. Obecnie zarówno w Ameryce Północnej, jak i w Europie żadna z metod terapeutycznych nie została zaaprobowana przez odpowiednie agencje do leczenia stwardnienia rozsianego w tej populacji. Konieczne jest opracowanie procedur systematycznej oceny poszczególnych dostępnych metod terapeutycznych. Ważną rolę w leczeniu odgrywają leki hamujące proces zapalny, jednak niezbędne są także inne dodatkowe metody postępowania, mogące zapobiegać narastaniu niesprawności, a także sprzyjające procesom naprawczym układu nerwowego u dzieci ze stwardnieniem rozsianym. Jedną ze strategii postępowania, mogącą sprzyjać zmniejszeniu nabytej niesprawności u dzieci ze stwardnieniem rozsianym może być próba ochrony komórek układu nerwowego, odgrywających główną rolę w procesie demielinizacji, takich jak oligodendrocyty, odpowiedzialne za wytwarzanie mieliny aksonów i neuronów zaangażowanych w przewodzenie fizjologicznych bodźców.¹¹² W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że u osobników młodych zdolności naprawcze są znacznie większe niż u starych.^{113,114} Można więc przypuszczać, że u osób młodych komórki mózgu powinny mieć większe możliwości reagowania na próby stosowania środków o działaniu ochronnym na oligodendrocyty lub neurony. Dodatkowo plastyczność neuronalna mózgu u osób młodych jest większa, co może na dłuższą metę warunkować powodzenie procesów naprawczych.

Przyszłe badania dotyczące stwardnienia rozsianego u dzieci powinny obejmować określenie przyczyn wczesnego początku zachorowania, z uwzględnieniem czynników genetycznych i środowiskowych, zwłaszcza u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, na przykład po przebyciu CIS lub ADEM. Dodatkowo, konieczne są badania określające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby, zarówno tych dobrze znanych, jak i nowszych.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 29, Issue 2, May 2011, Pages 481-505, Tanuja Chitnis, Lauren Krupp, Ann Yeh, Jennifer Rubin) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

- Duquette P, Murray TJ, Pleines J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111(3):359-63.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227-31.
- 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(1):121-7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
- Waubant E, Chabas D. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neuro* 2009;11(3):203-10.
- Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356(25):2603-13.
- Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, et al. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler* 2009;15(5):627-31.
- Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3(1):43-6.
- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59(7):1006-10.
- Ferreira ML, Machado MI, Dantas MJ, et al. Pediatric multiple sclerosis: analysis of clinical and epidemiological aspects according to National MS Society Consensus 2007. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3B):665-70.
- Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133(Pt 7):1889-99.
- Klein NP, Ray P, Carpenter D, et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine* 2010;28(4):1062-8.
- Chong HT, Li P, Benjamin ONG, et al. Pediatric multiple sclerosis is similar to adult-onset form in Asia. *Neurology Asia* 2007;12:37-40.
- Chitnis T. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist* 2006;12(6):299-310.
- 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(9):773-81.
- Kennedy J, O'Connor P, Sadovnick AD, et al. Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *Neuroepidemiology* 2006;26(3):162-7.
- McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2002;26(1):18-25.
- Anderson RC, Connolly ES Jr, Komotar RJ, et al. Clinicopathological review: tumefactive demyelination in a 12-year-old girl. *Neurosurgery* 2005;56(5):1051-7 [discussion: 1051-7].
- Riva D, Chiapparini L, Pollo B, et al. A case of pediatric tumefactive demyelinating lesion misdiagnosed and treated as glioblastoma. *J Child Neurol* 2008;23(8):944-7.
- Dastgir J, DiMario FJ Jr. 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(4):431-7.
- Vanlandingham M, Hanigan W, Vedanarayanan V, et al. An uncommon illness with a rare presentation: neurosurgical management of ADEM with tumefactive demyelination in children. *Childs Nerv Syst* 2010;26:655-61.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707-17.
- Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79:43-72. *Pediatric Multiple Sclerosis* 499
- 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(1):98-111.
- 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(2):211-7.
- McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol* 2009;183(6):4067-76.
- O'Connor KC, Lopez-Amaya C, Gagne D, et al. Anti-myelin antibodies modulate clinical expression of childhood multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010;223(1/2):92-9.
- 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(10):822-5.
- Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004;291(15):1875-9.

31. Pohl D, Krone B, Rostasy K, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67(11):2063–5.
32. Lunemann JD, Huppke P, Roberts S, et al. Broadened and elevated humoral immune response to EBNA1 in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71(13):1033–5.
33. Waubant EM, Mowry EM, Krupp LB, et al. Infections with CMV and, in those HLA-DRB1*15 positive, HSV-1, are associated with a lower risk of MS. *Neurology*, in press.
34. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain* 2007;130(Pt 10):2589–95.
35. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(5):618–24.
36. Boiko AN, Gusev EI, Alekseenkov AD, et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology* 2002;58(4):658–60.
37. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(16 Suppl 2):S13–22.
38. Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr* 2006;149(1): 125–7.
39. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 2009;132:3392–400.
40. 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):2407–22.
41. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59(8):1224–31.
42. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6(10): 887–902.
43. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 2008;71(14):1090–3.
44. Atzori M, Battistella PA, 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(3):363–70.
45. Stark W, Huppke P, Gaertner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol* 2008;255(Suppl 6):119–22.
46. Sinden E, Haas J, Stark E, et al. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand* 1992;86(3):280–4.
47. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002;8(2):115–8.
48. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(1):54–9.
49. Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, et al. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* 2004;25(Suppl 4):S326–35.
50. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59(12):1922–8.
51. Boyd JR, MacMillan LJ. Multiple sclerosis in childhood: understanding and caring for children with an “adult” disease. *Axone* 2000;22(2):15–21.
52. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008;70(20):1891–7.
53. Thannhauser JE. Grief-peer dynamics: understanding experiences with pediatric multiple sclerosis. *Qual Health Res* 2009;19(6):766–77.
54. Thannhauser JE, Mah JK, Metz LM. Adherence of adolescents to multiple sclerosis disease-modifying therapy. *Pediatr Neurol* 2009;41(2):119–23.
55. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):980–8.
56. Weisbrodt DM, Ettinger AB, Gadow KD, et al. Psychiatric comorbidity in pediatric patients with demyelinating disorders. *J Child Neurol* 2010;25(2):192–202.
57. Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol* 2004;31(12): 2494–500.
58. MacAllister WS, Christodoulou C, Troxell R, et al. Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15(12):1502–8.
59. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005;64(5):891–4.
60. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64(8):1422–5.
61. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol* 2003;16(3):283–8.
62. MacAllister WS, Christodoulou C, Milazzo M, et al. Longitudinal neuropsychological assessment in pediatric multiple sclerosis. *Dev Neuropsychol* 2007; 32(2):625–44.
63. Amato M, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile multiple sclerosis: a reappraisal after 2 years. *Neurology* 2010;75(13):1134–40.
64. Till C, Broche B, Ghassemi R, et al. Corpus callosum area and thalamic volume as predictors of cognitive impairment in children and adolescents with MS. *Neurology* 2010;74(Suppl 2):A507.
65. Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(2):201–6.
66. Edwards SG, Liu C, Blumhardt LD. Cognitive correlates of supratentorial atrophy on MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2001;104(4):214–23.
67. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler* 2010;16(2):166–77.
68. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, et al. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(10):1966–7.
69. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2—bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 2008;71(14):1090–3.
70. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LI, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56(10):1308–12.
71. Mikaeloff Y, Suissa S, Valle L, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144(2):246–52.
72. Frohman E, Costello F, Zivadinov R, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5(10):853–63.
73. 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): 1942–7.
74. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009;72(11):968–73.
75. Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berresvoets CE, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 2008; 71(13):967–73.
76. Chitnis T, Pirkko I. Sensitivity vs specificity: progress and pitfalls in defining MRI criteria for pediatric MS. *Neurology* 2009;72(11):952–3.
77. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):416–26.
78. Comi G, O’Connor P, Montalban X, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler* 2010;16(2):197–207.
79. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology* 1996;47(6):1463–8.
80. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Arch Neurol* 1999;56(3):319–24.
81. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5): 402–15.
82. Kappos L, Radue E-M, O’Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387–401.
83. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001;139(3):443–6.
84. Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66(4):472–6.
85. Bykova OV, Kuzenkova LM, Maslova OI. [The use of beta-interferon-1b in children and adolescents with multiple sclerosis]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2006;106(9):29–33 [in Russian].
86. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67(3):511–3.
87. Pohl D, Rostasy K, Gaertner J, et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005;64(5):888–90.

88. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results. *Neurol Sci* 2007;28(3):127–32.
89. Ghezzi A. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Neurol Sci* 2005;26(Suppl 4):S183–6.
90. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12(3):205–9.
91. Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003;34(3):120–6.
92. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Mult Scler* 2005;11(4):420–4.
93. Huppke P, Stark W, Zurcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65(12):1655–8.
94. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2010;75(10):912–7.
95. Yeh E, Krupp L, Ness J, et al. Breakthrough disease in pediatric MS patients: a pediatric network experience. Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Seattle (WA), May 1, 2009.
96. Karenfort M, Kieseier BC, Tibussek D, et al. Rituximab as a highly effective treatment in a female adolescent with severe multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(2):159–61.
97. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(24):2076–82.
98. Kuntz NL, Chabas D, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4):505–20.
99. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm* 2009;116(3):319–31.
100. Gooch JL, Patton CP. Combining botulinum toxin and phenol to manage spasticity in children. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(7):1121–4.
101. Beers SR, Skold A, Dixon CE, et al. Neurobehavioral effects of amantadine after pediatric traumatic brain injury: a preliminary report. *J Head Trauma Rehabil* 2005;20(5):450–63.
102. Hurst DL, Lajara-Nanson W. Use of modafinil in spastic cerebral palsy. *J Child Neurol* 2002;17(3):169–72.
103. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64(7):1139–43.
104. Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC, et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;64(7):1267–9.
105. Schwid SR, Petrie MD, McDermott MP, et al. Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48(4):817–21.
106. Bever CT, Judge SI. Sustained-release fampridine for multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(7):1013–24. *Pediatric Multiple Sclerosis* 503
107. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):732–8.
108. Kachuck NJ. Sustained release oral fampridine in the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(12):2025–35.
109. Geny C, Nguyen JR, Pollin B, et al. Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord* 1996;11(5):489–94.
110. Schuder M, Sernas TJ, Karimi R. Thalamic stimulation in patients with multiple sclerosis: long-term follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg* 2003;80(1–4):48–55.
111. Kilic N, Balkan E, Akgoz S, et al. Comparison of the effectiveness and sideeffects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability. *Int J Urol* 2006;13(2):105–8.
112. Rodriguez M, Warrington AE, Pease LR. Invited article: human natural autoantibodies in the treatment of neurologic disease. *Neurology* 2009;72(14):1269–76.
113. Sim FJ, Zhao C, Penderis J, et al. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci* 2002;22(7):2451–9.
114. Zhao C, Li WW, Franklin RJ. Differences in the early inflammatory responses to toxin-induced demyelination are associated with the age-related decline in CNS remyelination. *Neurobiol Aging* 2006;27(9):1298–307.
115. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(1):53–80, vii–viii.
116. Baumann RJ, Robertson WC Jr. Neurosarcooid presents differently in children than in adults. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):e480–6.
117. Duzova A, Bakaloglu A. Central nervous system involvement in pediatric rheumatic diseases: current concepts in treatment. *Curr Pharm Des* 2008;14(13):1295–301.
118. Goo HW, Weon YC. A spectrum of neuroradiological findings in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007;37(11):1110–7.
119. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(7):732–8.
120. Van Rie A, Harrington PR, Dow A, et al. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(1):1–9.
121. Kastrup O, Wanke I, Maschke M. Neuroimaging of infections of the central nervous system. *Semin Neurol* 2008;28(4):511–22.
122. Shah I, Chudgar P. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) presenting as intractable dystonia in an HIV-infected child. *J Trop Pediatr* 2005;51(6):380–2.
123. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17(1):8–16, e1–4.
124. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245(5):262–72.
125. Fernandez RE, Rothberg M, Ferencz G, et al. Lyme disease of the CNS: MR imaging findings in 14 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11(3):479–81.
126. Bitnun A, Ford-Jones E, Blaser S, et al. Mycoplasma pneumoniae cephalitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14(2):96–107.
127. Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et al. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996;40(4):561–8.
128. Chamberlain MC, Glantz M, Groves MD, et al. Diagnostic tools for neoplastic meningitis: detecting disease, identifying patient risk, and determining benefit of treatment. *Semin Oncol* 2009;36(4 Suppl 2):S35–45.
129. Chamberlain MC, Johnston SK, Van Horn A, et al. Recurrent lymphomatous meningitis treated with intra-CSF rituximab and liposomal ara-C. *J Neurooncol* 2009;91(3):271–7.
130. Fattapposta F, Restuccia R, Pirro C, et al. Early diagnosis in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): the role of MRI. *Funct Neurol* 2004;19(4):239–42.
131. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72(11):961–7.
132. Kaye EM. Update on genetic disorders affecting white matter. *Pediatr Neurol* 2001;24(1):11–24.
133. Sasaki M, Sakuragawa N, Takashima S, et al. MRI and CT findings in Krabbe disease. *Pediatr Neurol* 1991;7(4):283–8.
134. Shapiro EG, Lockman LA, Knopman D, et al. Characteristics of the dementia in late-onset metachromatic leukodystrophy. *Neurology* 1994;44(4):662–5.
135. van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, et al. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1998;51(2):540–7.
136. Pridmore CL, Baraitser M, Harding B, et al. Alexander's disease: clues to diagnosis. *J Child Neurol* 1993;8(2):134–44.
137. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999;283(5407):1482–8.
138. Kalb RC, DiLorenzo TA, La Rocca NG, et al. The impact of early-onset multiple sclerosis on cognitive and psychosocial indices. *International Journal of MS Care* 1999;1(1):2–17.
139. Weisbrot DM, Ettinger AB, Gadow KD, et al. Psychiatric comorbidity in pediatric patients with demyelinating disorders. *J Child Neurol* 2010;25(2):192–202.
140. MacAllister WS, Krupp LB, Christodoulou C, et al. Progressive cognitive decline in pediatric MS. *Neurology* 2005;64(6):A322. *Pediatric Multiple Sclerosis* 505