

Aleksandra GERGONT
Agnieszka NOWAK
Agata PIOTROWSKA¹
Marek KACIŃSKI

Typy zajęcia układu nerwowego w stwardnieniu rozsianym u dzieci i młodzieży

The type of involvement of the nervous system
in multiple sclerosis in children and adolescents

Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży i Klinika
Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński

¹Koło Naukowe Studenckiego Towarzystwa
Naukowego przy Klinice Neurologii Dziecięcej
Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży UJ CM
Opiekun Koła: Dr n. med. Aleksandra Gergont

Dodatkowe słowa kluczowe:

demielinizacja OUN
dzieci

Additional key words:

CNS demyelination
children

Wprowadzenie: Stwardnienie rozsiane (SR) charakteryzuje się różnorodnością objawów klinicznych, zmian neuroradiologicznych i neuropatologicznych, co determinuje zróżnicowany przebieg kliniczny. Cel pracy: Było nim określenie typu zajęcia układu nerwowego u dzieci i młodzieży z SR, z uwzględnieniem stanu klinicznego oraz obrazu neuroradiologicznego. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 9 dzieci z SR hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży w latach 2006-2007. Było wśród nich 5 dziewczynek w wieku 14-17 lat i 4 chłopców w wieku 10-17 lat. U wszystkich oprócz wywiadu i badania fizykalnego, wykonano również MR mózgu a u 2 ponadto MR rdzenia kręgowego. Dla ich oceny zastosowano kryteria McDonald'a. U 8 dzieci oznaczono prążki oligoklonalne, u 6 wykonano VEP a u 4 BAEP. **Wyniki:** Najczęstszymi objawami klinicznymi były zaburzenia czucia powierzchniowego, zawroty głowy i podwójne widzenie. U 4 dzieci, u których obserwowano dwa rzuty objawów wielogniskowych stwierdzono równoległe liczne ogniska demielinizacji w MR mózgu a u jednego w MR rdzenia szyjnego. U 3 z nich stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych i u 3 nieprawidłowe VEP. U kolejnych 2 dzieci objawy kliniczne podczas pierwszego rzutu choroby były wielogniskowe i korelowały z obrazem radiologicznym. U jednego z tych dzieci pomimo braku kolejnego rzutu stwierdzono jednak nowe ogniska demielinizacji w MR a w obu przypadkach obecne były prążki oligoklonalne. U pozostałych dzieci pomimo jedynego rzutu klinicznego objawów ogniskowych, stwierdzono obecność licznych zmian demielinizacyjnych rozsianych w obrębie OUN, a u najmłodszego chłopca dodatkowo obecność prążków oligoklonalnych. Ogniska demielinizacji najczęściej zlokalizowane były w istocie białej ośrodkowej półkuli oraz w wieńcu promienistym, następnie przykomorowo i podkorowo, a rzadziej w ciele modzełkowatym, mózdzku, moście i pniu mózgu. U 3 dzieci MR wykazało cechy za-

Introduction: The multiple sclerosis (MS) is characterized by variable clinical symptomatology, neuroradiological changes and neuropathological features, what influence the variable course of disease. The aim: It was to describe the type of nervous system involvement in children with MS, considering the clinical manifestation and neuroradiological changes. **Material and methods:** 9 children with multiple sclerosis hospitalized in the Department of Pediatric Neurology Chair of Pediatric and Adolescent Neurology, in 2006 and 2007 year were included. There were 5 girls aged 14-17 years and 4 boys aged 10-17 years. The history, clinical examination as well as head MRI were performed in all children, and in 2 children the spinal cord MRI as well. McDonald's criteria were employed. In 8 children oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid were examined, in 6 children VEP and in 4 BAEP as well. **Results:** The most common clinical manifestations of MS were superficial sensory deficits, vertigo and diplopia. In 4 children with two attacks of symptoms disseminated in OUN, the head MRI revealed disseminated demyelination in the brain and in 1 child also demyelination in the cervical spinal cord. In 3 of patients oligoclonal bands were detected, and also in 3 children pathological VEP. In 2 other children only 1 attack was observed with symptoms disseminated in CNS, correlating with neuroradiological picture, within in 1 of them clinically silent progression of demyelination was revealed in the second MRI. In other children hospitalized after first attack with clinically isolated syndrome, demyelination was disseminated CNS, and in the youngest male patients oligoclonal bands were positive. **Conclusions:** The most common clinical manifestations of MS were superficial sensory deficits, vertigo and visual disturbances, the least typical was organic based psychotic manifestation. The most common MR changes were located in the white matter of centrum semiovale and in corona radiata.

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Aleksandra Gergont
Klinika Neurologii Dziecięcej UJ CM
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
Tel./Fax: +48 12 6581870
e-mail: neupedkr@cm-uj.krakow.pl

niku korowo-podkorowego lub podkorowego, w tym u 2 dzieci z dwoma rzutami SR. Wnioski: Najczęstszą manifestacją kliniczną u badanych dzieci były zaburzenia czucia powierzchniowego, zawroty głowy i zaburzenia widzenia, a nietypową manifestacją były objawy psychiatryczne. Zmiany w badaniu MR najczęściej stwierdzano w istocie białej ośrodku półowalnego oraz w wieńcu promienistym.

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SR) w wieku rozwojowym występuje rzadko, ze szczytem zapadalności na przełomie drugiej i trzeciej dekady życia. Tylko 3,5-6% przypadków SR ujawnia się przed 18 rokiem życia, chociaż trudno jest określić czas rzeczywisty początku choroby, ponieważ nie można ocenić jak długo przebiega ona na poziomie subklinicznym. Przed 18 rokiem życia wyróżnia się dwie postaci SR, w tym rzadszą dziecięcą rozpoznawaną przed 10 rokiem życia oraz częstszą młodzieńczą w wieku od 10 do 17 lat. Do wyjątków należy rozpoznanie SR u małych dzieci, opisano jednak przypadek zachorowania przed ukończeniem drugiego roku życia [18]. Choroba występuje częściej u dziewczynek, chociaż przed okresem dojrzewania stwierdzono podobną częstość u obu płci. Postaci rodzinne stwierdza się w 5-10% przypadków, uwarunkowane są poligenowo, a jeden z możliwych genów zlokalizowany jest na chromosomie 6 i jest to gen dla układu zgodności tkankowej. Do zachorowania predysponuje posiadanie czynnika zgodności tkankowej HLA-DRW2, HLA-A3 i HLA-B7 [2]. Takie złożone współdziałanie między podłożem genetycznym i czynnikami immunologicznymi prowadzi do zróżnicowania klinicznego i neuropatologicznego choroby [11,13,21].

Objawy kliniczne SR są bardzo zróżnicowane, wielogniskowe, zmieniają się na przestrzeni czasu, ponadto muszą utrzymywać się przez co najmniej 24 godziny, aby spełnić kryterium rzutu (tabela I). Postaci kliniczne SR to *rozsiana postać mózgowo-rdzeniowa z zajęciem nerwów czaszkowych II, III, IV, VI, *postać rdzeniowa z ogniskami głównie w rdzeniu szyjnym, *postać mózdkowa i *hemiparetyczna. Obraz kliniczny jest jednak znacznie bardziej złożony a jednym z bardziej dokuczliwych objawów, zgłaszanych przez 80% chorych, jest męczliwość [21]. Również przebieg kliniczny jest zmienny i trudny do przewidzenia. Hanefeld wyróżnił postać nawracająco-zwalniającą oraz postać przewlekłe postępującą, w tym pierwotnie i wtórnie postępującą [21]. Rzut kliniczny wskazuje na czynną postać SR, jednak remisja kliniczna w postaci nawracająco-zwalniającej nie musi oznaczać zahamowania choroby, o czym zaświadcza aktywność procesu demielinizacyjnego w MR lub nieprawidłowości potencjałów wywołanych. W krajach azjatyckich najczęściej rozpoznawane są dwa typy SR, wzrokowo-rdzeniowy i klasyczny [10]. Przebieg choroby trudny jest do przewidzenia, a rokowanie próbuje się określić się na podstawie objawów początkowych (objawy czuciowe i wzrokowe wiązały się z lepszym rokowaniem niż mózdkowe i pniowe) oraz postaci SR (postać pierwotnie postępująca rokuje źle) [21]. Dal-

szych badań wymagają obserwacje, że płeć męska i starszy wiek zachorowania wiążą się z gorszym przebiegiem choroby [25,27].

U dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi, stwierdza się pewne kliniczne odmienności. Częściej niż u dorosłych pozaogłowe zapalenie nerwu wzrokowego wyprzedza SR a ponadto częściej występują zaburzenia czuciowe i niedowłady kończyn, rzadziej natomiast objawy mózdkowe i zaburzenia funkcji zwieraczy. Rzuty choroby w wieku rozwojowym są częstsze ale krótsze, zaś przebieg choroby łagodniejszy, z większą szansą na całkowitą remisję. Diagnostyka różnicowa u dzieci jest trudniejsza, a podjęcie decyzji o leczeniu w sytuacji rejestracji większości leków tylko dla osób dorosłych wymaga rozważenia [4,15,27].

Opracowano kryteria, które są pomocne do ustalenia rozpoznania, w tym pochodzące z 1983 roku kryteria kliniczne *Poseera*, opracowane w 1988 roku kryteria rezonansowe według *Paty'ego*, a także według *Fazekasa* [7,16]. Kolejne kryteria rezonansowe pochodzą z 1997 roku i zostały opracowane przez *Barkhafa*, a kryteria o najwyższej swoistości opracowane zostały przez *Tintore* w 2000 roku [3,23]. Kryteria rozpoznania SR według *McDonalda* z 2000 roku uwzględniają rezonansowe cechy wieloczasowości procesu i zostały zrewidowane w 2005 roku [20,21].

Rezonans magnetyczny pozwala na wykrywanie i różnicowanie ognisk demielinizacji, stwierdzanie ich wieloczasowości, wykazanie rozsiewu zmian w obrębie całego OUN, w tym w mózgu, rdzeniu i pniu mózgu. Umożliwia również ujawnienie obecności cech zapalenia, gliozy, obrzęku aksonów a także uwidocznienie zaniku mózgu i rdzenia. *Sclerosis* (stwardnienie) oznacza obecność plaki demielinizacyjnej, a ogniska demielinizacji zlokalizowane są głównie w istocie białej okołokomorowej, w ciele modzelowatym, pniu mózgu, mózdku, rdzeniu kręgowym i nerwach wzrokowych [21]. Zmiany te są małe, kształtu owalnego i mogą wywoływać obrzęk. Stan kliniczny zależy często nie tylko od ilości zmian wykrytych w MR, ale także od ich umiejscowienia, a ponadto od stopnia uszkodzenia tkanki nerwowej. Opisano rzadkie przypadki SR, w których demielinizacji OUN towarzyszyła neuropatia przerostowa lub przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna [21]. MR przydatne jest zatem do wykluczenia innych chorób, ustalenia ryzyka kolejnego rzutu (w tym ryzyka konwersji w klinicznie pewne SR u osób z izolowanym zespołem neurologicznym, *clinically isolated syndrome*, CIS), a nawet do oceny ryzyka rozwoju niepełnosprawności [1,5,11,21]. Istnieją wątpliwości, czy badanie prążków oligoklonalnych, które są nieswoistą nieprawidłowością konieczne jest dla rozpoznania SR, jednak wydaje się, że obecność prążków u pacjentów z CIS

może korelować z ryzykiem kolejnego rzutu choroby [24]. Pierwszy epizod SR może przebiegać jako CIS, będący wyrazem ogniska demielinizacji zlokalizowanego w mózgu, nerwie wzrokowym, czy rdzeniu kręgowym. Przykładem może być nawracające zapalenie zapalenie nerwów wzrokowych lub nawracające epizody zapalenia rdzenia bez innych cech uszkodzenia OUN. Obserwacje wskazują, że u połowy pacjentów w przyszłości następuje konwersja CIS w klinicznie pewne SR, trwają jednak dalsze badania w jakim stopniu wynik MR, prążków oligoklonalnych czy potencjałów wywołanych (VEP, BAEP) może korelować z ryzykiem tej konwersji [24].

Uszkodzenie mieliny w SR dokonuje się w wyniku reakcji antygen-przeciwciała z udziałem cytokin, w tym TNF α [21]. Demielinizacji towarzyszy stan zapalny, a składnikiem świeżych ognisk jest naciek limfocytów, plazmacytów i makrofagów i na tej podstawie wyróżniono 4 rodzaje ognisk. Istnieje związek między demielinizacją i uszkodzeniem aksonów, a utrata włókien osiowych jest największa w aktywnych plakach, w mniejszym nasileniu stwierdzana jest w plakach nieaktywnych a nawet w prawidłowo wyglądającej istocie białej mózgu. Ważną rolę w SR odgrywa też apoptoza, która może znacząco wpłynąć na przebieg choroby [17]. Podejrzewa się tym samym istnienie wariantów SR, wyróżnionych na podstawie zarówno typu zmian patologicznych związanych z dominacją limfocytów T lub makrofagów, jak i rozległością demielinizacji. Należy do nich choroba *Devica* (*neuro-myelitis optica*), stwardnienie koncentryczne *Balo*, ostra postać SR *Marburg* i choroba *Schildera* (*myelinoclastic diffuse sclerosis*) [4,9,19,27]. U dzieci występuje też ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), które może poprzedzać wystąpienie SR [26]. Tabela II przedstawia choroby wymagające różnicowania z SR [21].

W badaniu autopsyjnym wykazano w przebiegu SR obecność zmian naczyńnicowych, takich jak ścięcinie ściany naczyń i proliferacja naczyń kapilarnych. Badania endotelialnego czynnika wzrostu naczyń (VEGF) wskazują na zwiększenie jego stężenia we krwi chorych na SR, sugerując możliwy związek z nawrotami choroby i tworzeniem ognisk w rdzeniu kręgowym [10,12,17,22].

Cel badania

Celem tej retrospektywnej pracy było określenie typu zajęcia układu nerwowego u dzieci i młodzieży z SR, z uwzględnieniem stanu klinicznego oraz wyników neuroobrazowania.

Materiał i metody

Badaniem objęto 9 dzieci ze stwardnieniem rozsianym.

nym hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży w latach 2006-2007. Było wśród nich 5 dziewczynek w wieku 14-17 (średnia 16) lat i 4 chłopców w wieku 10-17 (średnia 14) lat. Dane demograficzne pacjentów przedstawia tabela III. Pierwsze objawy u dziewczynek wystąpiły w wieku od 14 do 17 lat pod postacią zawrotów głowy i zaburzeń równowagi oraz podwójnego widzenia, a w pojedynczych przypadkach pod postacią bólów głowy, objawów psychotycznych oraz zaburzeń czuciowych (niedoczulica kończyn i policzka, mrowienia obrębie kończyn) wraz z zaburzeniami chodu. W grupie chłopców pierwsze objawy wystąpiły w wieku 10-17 lat i były to objawy w każdym przypadku zróżnicowane: zaniwienie, podwójne widzenie, zaburzenia słuchowe pod postacią uporczywych pisków oraz porażenie skojarzonego spojrzenia z miokimiami i z negatywnymi zaburzeniami czuciowymi w obrębie połowy twarzy (zaburzenia czucia dotyku). W czasie badania u 4/9 dzieci objawy kliniczne powtarzały się spełniając kryteria kolejnego rzutu. Troje dzieci wymagało kilkakrotnej hospitalizacji z powodu procedur diagnostycznych, a dwoje w celu konieczności podania pulsów metylprednizonu.

U wszystkich dzieci wykonano badanie MR głowy w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Voxel. Badanie wykonano w sekwencjach FSE T1, frFSE T2, FLAIR i DWI/ADC przeglądowe oraz po dożylnym podaniu kontrastu, w płaszczyznach strzałkowych, czołowych i poprzecznych, w warstwach o grubości 3 mm i 5 mm. U dwójga dzieci uzyskano w okresie objętych badaniami także wyniki kontrolnych MR. U 2 dzieci wykonano dodatkowo MR rdzenia. U 6 dzieci wykonano potencjały wzrokowe wywołane (VEP), a potencjały z pnia mózgu wywołane bodźcem słuchowym (BAEP) dodatkowo u czworga z nich. Nakłucie lędźwiowe wykonano u 8 dzieci wraz z oceną prążków oligoklonalnych metodą elektroforezy wysokorozdzielczej płynu mózgowo-rdzeniowego. U 4 pacjentów wykonano także badanie elektroencefalograficzne. U 4 dzieci przeprowadzono badanie serologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi w kierunku obecności wirusów neurotroficznych.

Wyniki

Na podstawie kryteriów rozpoznania SR opracowanych przez *McDonalda* w 2000 i 2005 roku, SR rozpoznano u 4 dzieci już na podstawie objawów klinicznych przebiegających pod postacią rzutów i będących wyrazem rozszianych ognisk w OUN. Pierwsze objawy u 2 z nich, pod postacią podwójnego widzenia i zawrotów głowy, wyprzedzały wystąpienie objawów piramidowych u jednego i mózdkowych u drugiego z pacjentów. U trzeciego pacjenta pierwsze objawy czuciowe (drętwienia rąk) wyprzedzały wystąpienie objawów rdzeniowych. Tylko u jednej pacjentki objawy w kolejnych rzutach były podobne pod postacią zaburzeń równowagi, widzenia, deficytu czucia dotyku w obrębie twarzy i smaku, a w drugim rzucie ich nasilenie było większe. U pacjentki tej wykryto ognisko demielinizacji w rdzeniu szyjnym i podobnie jak u pozostałych z tej grupy rozsziane ogniska demielinizacji mózgu (ryciny 1 i 2).

U kolejnych 2 pacjentów obserwowano tylko jeden rzut objawów wynikających z wieloogniskowego uszkodzenia OUN, a badanie MR pozwoliło potwierdzić u nich wieloogniskowość demielinizacji OUN. W jednym przypadku wykazano także cechy progresji, bowiem kontrolne MR wykryło obecność nowych ognisk demielinizacji. U pacjenta tego występowało podwójne widzenie, porażenie skojarzonego spojrzenia oraz miokimie i zaburzenia czucia dotyku w obrębie twarzy. U innej chorej poza zaburzeniami czucia w obrębie twarzy i zaburze-

Tabela I

Objawy kliniczne stwardnienia rozsianego.

Clinical manifestation of multiple sclerosis.

Zapalenie nerwu wzrokowego	Oslabienie ostrości wzroku, ubytki w polu widzenia
Objawy uszkodzenia rdzenia kręgowego	Globalne słabienie siły mięśniowej, niedowład piramidowy kończyn dolnych, zniesienie odruchów skórnych brzusznych, zaburzenia czuciowe (parestezje, mrowienie, bóle rzekomokorzeniowe, objaw Lhermitte'a*), dodatni objaw Babińskiego
Objawy uszkodzenia pnia mózgu	Zaburzenia widzenia pod postacią podwójnego widzenia, zaburzenia równowagi i koordynacji, zawroty głowy, zaburzenia ruchowe w obrębie twarzy, miokimie, neuralgia nerwu V, niedowład nerwu VII, VIII, objawy opuszkowe prowadzące do dyzartrii i dysfagii
Objawy z półkul mózgowych	Oslabienie funkcji poznawczych, padaczka, niedowład połowiczny, niedowidzenie połowiczne, zaburzenia psychiczne: euforia, depresja, stany maniakalne
Objawy mózdkowe	Ataksja, drżenie, dyzartria, oczopląs
Objawy wegetatywne	Zaburzenia funkcji zwieraczy, potliwość, zmiany naczynioruchowe
Rzadkie objawy	Bóle głowy, objawy pozapiramidowe (ogniskowa dystonia, płasawica, balizm, atetoz), zespół niespokojnych nóg, objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, anosmia, czkawka, głuchota, zespół Homera, narkolepsja, dysfunkcja podwzgórza

* objaw Lhermitte'a polega na przykrym wrażeniu przebiegania prądu elektrycznego wzdłuż kręgosłupa, pojawia się przy przygięciu głowy do tułowia i jest wyrazem uszkodzenia sznurów tylnych rdzenia kręgowego [16]

Tabela II

Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży.

Differential diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents.

Choroby zapalne	Choroby nowotworowe
ADEM (ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia), borelioza, CMV, toksoplazmoza, listerioza, HIV, choroba Whipple'a postępująca wieloogniskowa encefalopatia	Guzy tylnej jamy czaszki, przyszczałkowe guzy mózgu, guzy skrzyżowania nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (lymphoma, medulloblastoma)
Choroby tkanki łącznej	Zaburzenia somatyzacyjne
Toczeń układowy, guzkowe zapalenie tętnic, sarkoidoza, zespół antyfosfolipidowy	Z objawami parestezji, z parciem na mocz
Choroby metaboliczne i zwyrodnieniowe	Inne
Leukodystrofie (adrenoleukodystrofia, adrenomieliopatia, leukodystrofia metachromatyczna), choroba Alexandra, choroba Lebera, dziecięca ataksja z hipomielinizacją mózgu, choroba Wilsona, choroba Fabry'ego, wrodzone zaburzenia metabolizmu kobalaminy i kwasu foliowego	Zespoły paraneoplastyczne, zespół moyamoya i inne choroby naczyniowe, malformacje naczyniowe OUN, nabyty niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego

Tabela III

Dane demograficzne pacjentów z podejrzeniem SR.

Demographic data of patients with suspected MS.

Płeć/liczba	Wiek w czasie pierwszych objawów (lata)	Wiek w czasie badania (lata)
Żeńska/5	14, 12, 16, 16, 17 (średnia 15)	14, 16, 17, 17, 17 (średnia 16)
Męska/4	9, 15, 15, 17 (średnia 14)	10, 15, 15, 17 (średnia 14,2)

niami polykrania stwierdzono niedowład obwodowy nerwu twarzowego, natomiast w MR poza rozszianą demielinizacją OUN stwierdzono odczyn zapalny obwodowego odcinka nerwu twarzowego. U chorej tej nie stwierdzono natomiast prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym.

U kolejnych 3 pacjentów z objawami CIS, także stwierdzono wieloogniskowość demielinizacji w badaniu MR. Rozsziane zmiany demielinizacyjne w OUN, były obecne u dziecka diagnozowanego z powodu zaburzeń psychotycznych z męczliwością i spowolnieniem psychoruchowym. Pomimo pierwszego rzutu choroby, na podstawie objawów i obrazu MR wysunięto u niego rozpoznanie możliwego SR, chociaż diagnostyka nie została ukończona. Rozsziane

zmiany demielinizacyjne mózgowia stwierdzono także u chłopca z nawracającymi epizodami zaniwienia oka prawego z jednoczesnymi zmianami VEP, a także u chłopca z zaburzeniami słuchowymi pod postacią odczucia pisków obustronnych bez niedosłuchu u którego stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych (rycina 3). Obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych u 9 dzieci przedstawiono w tabeli IV.

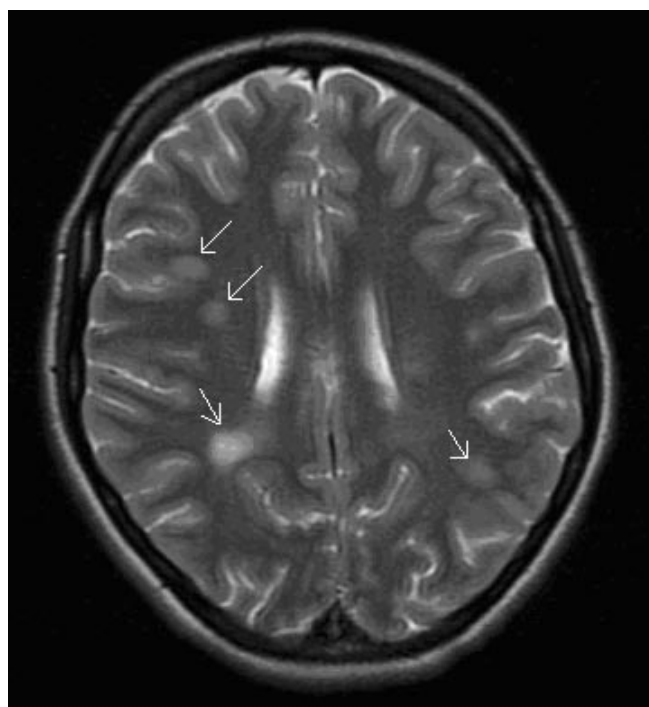
U dzieci objętych obecną analizą ogniska demielinizacji zlokalizowane były najczęściej w istocie białej ośrodku półowalnego oraz w wieńcu promienistym (8/9), a ponadto w okolicy przykomorowej i podkorowo. U 4 dzieci obecne były także ogniska w ciele modzelowatym, u 2 w mózdku, a w pojedynczych przypadkach w moście, pniu

Tabela IV

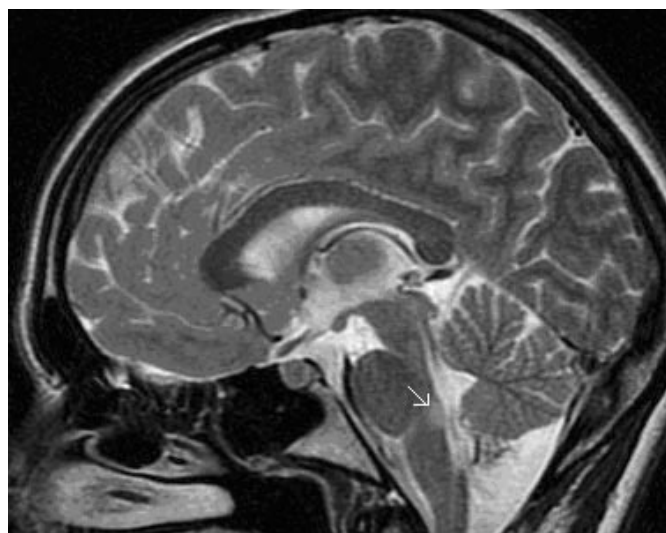
Obraz kliniczny i wyniki badań dodatkowych u badanych pacjentów.

Clinical picture and results of examinations in the examined patients.

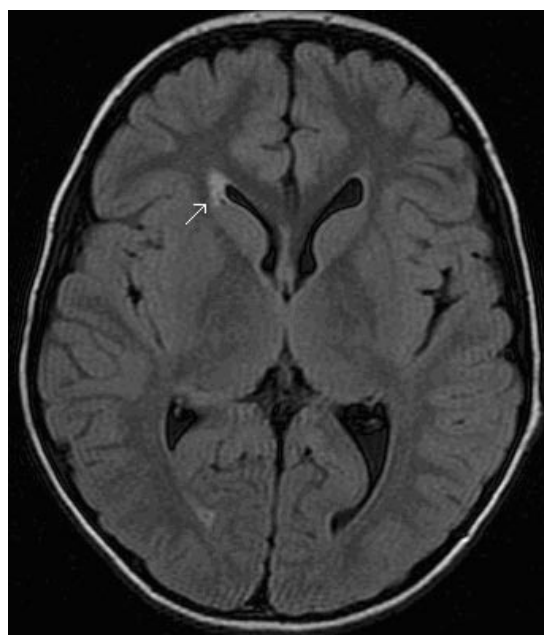
Pacjent No/ Pierwsze objawy	Drugi rzut	Demielinizacja w MR głowy i ewentualnie rdzenia	Potencjały wywołane	Płyn mózgowo-rdzeniowy
1. Drętwienia rąk, zaburzenia chodu	Parapareza spastyczna, zaburzenia zwieraczy, czucia	Liczne ogniska w moście, ciele modzelowatym, mózdzku	VEP, BAEP patologiczne	Obecne prążki oligoklonalne
2. Zawroty głowy, diplopia	Monopareza, zaburzenia chodu	Liczne ogniska w moście, ciele modzelowatym	VEP patologiczne	Prawidłowy
3. Zaburzenia równowagi, czucia dotyku i smaku	Jak w I rzucie	Liczne ogniska w istocie białej, w moście, mózdzku i rdzeniu szyjnym	Nie badano	Obecne prążki oligoklonalne
4. Diplopia	Ataksja, niedowład nerwu VI	Liczne ogniska w ciele modzelowatym, zanik korowo-podkorowy	VEP patologiczne	Obecne prążki oligoklonalne
5. Niedowład nerwu VII,IX, niedoczulica twarzy		Liczne ogniska w istocie białej wieńca promienistego, centrum semiovale, n.VII	Nie badano	Prawidłowy
6. Diplopia, miokimie, zaburzenia czucia dotyku		Liczne ogniska rozsiane w OUN o różnym czasie powstania, w tym w mózdzku	Nie badano	Obecne prążki oligoklonalne
7. Objawy psychiatryczne		Liczne ogniska w istocie białej okołokomorowej		Obecne prążki oligoklonalne
8. Zaburzenia nerwu II po prawej		Rozsiane ogniska w tym w obrębie wieńca promienistego i centrum semiovale	VEP patologiczne	Nie badano
9. Odczucia słuchowe: piski w uszach		Rozsiane ogniska w OUN, zanikkorowo-podkorowy	Nie badano	Obecne prążki oligoklonalne



Rycina 1
Rozsiane ogniska demielinizacji w istocie białej u 17-letniej pacjentki (nr 3) w czasie 2 rzutu SR. MR mózgu, sekwencja T2.
Disseminated white matter demyelination in 17-years-old girl during the second attack of SM. T2-weighted MR imaging.



Rycina 2
Ognisko demielinizacji w moście u pacjentki z ryciny 1 w czasie 2 rzutu SR. MR mózgu, sekwencja T2.
Demyelination of the pons in the same patient with the second attack of SM. T2-weighted MR imaging.



Rycina 3
Ognisko demielinizacji w istocie białej w okolicy rogu czołowego prawej komory bocznej (pacjent nr 9). MR mózgu sekwencja FLAIR.
Demyelination of the white mater in the region of frontal horn of right lateral ventricle (patient No 9). FLAIR MR imaging.

mózgu i rdzeniu szyjnym. U 2 dzieci MR wykazało cechy zaniku korowo-podkorowego a u jednego niewielki zanik podkorowy.

Prążki oligoklonalne wykryto u 6/8 osób, w tym u 3 dzieci po 2 rzutach, u dziecka po pierwszym rzucie objawów wieloogniskowych oraz u 2 dzieci z CIS, w tym u dziecka z objawami psychiatrycznymi na tle organicznym i u pacjenta z zaburzeniami słuchowymi.

Omówienie

SR należy u dzieci do rzadkich i ciężkich schorzeń układu nerwowego. Choroba ta występuje w każdym wieku i przeważa u płci żeńskiej [15,27]. W badanej grupie wiek wystąpienia pierwszych objawów był różny u obu płci, u najmłodszego chłopca było to 10 lat a u najmłodszej z dziewczynek lat 14.

Kryteria kliniczne i rezonansowe ułatwiają rozpoznanie SR, aby jednak przeprowadzić diagnostykę różnicową w celu wykluczenia innych chorób konieczne jest wykonanie licznych badań dodatkowych, z których najważniejszym jest MR. U dzieci w porównaniu z dorosłymi, diagnostyka ta jest rozszerzona o choroby ujawniające się w wieku rozwojowym, jak ADEM. W obrazie klinicznym ADEM dominują zaburzenia świadomości, deficyty ruchowe i drgawki, chociaż padaczka rozwija się rzadko. U około 10% dzieci rozwija się w przyszłości SR, należy jednak wówczas wykluczyć nawracającą postać ADEM [26]. W badanej aktualnie grupie wystąpienie SR nie było poprzedzone przez ADEM. W latach 2006-2007 hospitalizowano w krakowskiej Klinice Neurologii Dziecięcej 3 dzieci z rozpoznaniem ADEM, w tym 2 chłopców z ogniskowymi napadami drgawek z niedowładem ponapadowym i z zaburzeniami świadomości oraz dziewczynkę z niedowładem spastycznym trzykończynowym. Napady padkowe mimo leczenia występowały kilkakrotnie u jednego z chłopców. Nie hospitalizowano natomiast dzieci z nawrotową postacią ADEM.

Przebieg kliniczny SR u dzieci ma zwykle charakter nawracająco-zwalniającego, niezwykle rzadko występuje postać pierwotnie postępująca. W poprzednich latach opisano rodzeństwo z tą postacią SR [11]. Ponadto rzuty trwają krócej, ale są częstsze niż w przebiegu SR u dorosłych. W badanej grupie postać nawracająco-zwalniająca obserwowano u 4 dzieci, a drugi rzut SR wystąpił w okresie od 1 do 12 miesięcy po pierwszym. Tym samym u 4 pacjentów już przebieg choroby z wystąpieniem objawów wieloogniskowych występujących w postaci rzutów pozwalał na rozpoznanie SR na podstawie objawów klinicznych. U wszystkich pacjentów z tej grupy badanie MR pozwoliło wykryć obecność licznych rozsianych ognisk demielinizacji w OUN. U trojga dzieci objawy drugiego rzutu różniły się od pierwszego, początkowo były to zawroty głowy, podwójne widzenie, drętwienia rąk, natomiast podczas drugiego rzutu występowały objawy piramidowe, niedowład spastyczny kończyny dolnej prawej, parapareza, zaburzenia funkcji zwieraczy oraz zaburzenia czucia powierzchniowego na kończynach. U jednej chorej objawy w obu rzutach były podobne i były to zaburzenia czucia w obrębie twarzy z zaburzeniami równowagi i

widzenia, po miesiącu od pierwszych wystąpiły ponownie, ale nasilenie ich w drugim rzucie było większe. U tej chorej stwierdzono obecność pojedynczego prążka oligoklonalnych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym a MR wykazało zarówno rozsiane ogniska demielinizacji, jak i cechy zaniku podkorowego. U jednego dziecka w drugim rzucie, poza nasilonymi objawami mózdkowymi, stwierdzono niedowład nerwu VI, co było już wcześniej opisywane u chorych z SR. W MR u tego dziecka obecne były liczne rozsiane ogniska demielinizacji i zanik korowo-podkorowy, a w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych. Ujawniono nieprawidłowe parametry VEP, natomiast BAEP pomimo ognisk demielinizacji w pniu mózgu były prawidłowe. Badanie MR rdzenia szyjnego umożliwiło wykrycie obecności demielinizacji w tym obszarze, co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa. U trojga dzieci z tej grupy prążki oligoklonalnych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym były dodatnie, co potwierdza przydatność tego badania w diagnostyce SR [24].

Kryteria *McDonalda* pozwalają na rozpoznanie SR w przypadku jednego rzutu, jeżeli badanie MR strukturalne spełnia kryteria rozsiania procesu demielinizacji w OUN z potwierdzeniem obecności nowego ogniska za pomocą MR. U chorego z porażeniem skojarzonego spojrzenia, miokimiami i zaburzeniami czucia dotyku w obrębie twarzy nie obserwowano kolejnych rzutów klinicznych, natomiast o aktywności procesu demielinizacyjnego świadczyło pojawienie się nowych ognisk demielinizacji w kontrolnym MR. U innego pacjenta z jednym rzutem objawów rozsianych w przestrzeni, poza zaburzeniami czucia w obrębie twarzy i zaburzeniami połykania, stwierdzono niedowład obwodowy nerwu twarzewego. Niedowład nerwu VII nie wyklucza możliwości rozpoznania SR, opisywano bowiem u pacjentów z SR niedowład nerwów czaszkowych, a nawet uszkodzenie obwodowego neuronu ruchowego [21]. U dziecka tego występowały też zawroty głowy, którym towarzyszyły bóle głowy. Charakter bólów głowy u chorych z SR może być zróżnicowany, w tym również o charakterze migrenowym [6,8].

W objętej obecnymi badaniami grupie chorych, tylko u jednego pacjenta występowały nawracające jednoocne zaburzenia widzenia, pod postacią zaniewidzenia z nieprawidłowościami VEP. U pacjenta tego demielinizacja OUN wieloogniskowa w obrębie OUN została wykryta w MR, co pozwoliło wysunąć podejrzenie SR. W diagnostyce różnicowej rozważano pozagłokowe zapalenie nerwu wzrokowego i chorobę *Lebera* (dziedziczną neuropatię nerwu wzrokowego). Jest to klinicznie obustronna niebolesna ostra lub podostra utrata widzenia centralnego, wywołana mutacją mitochondrialnego DNA z dziedziczeniem matczynym (3460), mogąca niekiedy łączyć się z demielinizacją.

Śród rzadkich zmysłowych manifestacji klinicznych SR, należy wymienić głuchotę i anosmię. U jednego z pacjentów własnych powodem wykonania badań dodatkowych były uporczywe piski w uszach bez niedosłuchu, utrzymujące się przez kilka miesięcy. U chorego tego nie tylko stwierdzono

zmiany demielinizacyjne OUN, ale też niewielki zanik korowo-podkorowy oraz obecność prążków oligoklonalnych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym. Objawy te wystąpiły u najmłodszego dziecka z badanej grupy, a dzięki kryteriom *McDonalda* pomimo pierwszego rzutu i klinicznych danych wskazujących na obecność jednego ogniska, wysunięto podejrzenie SR.

Prezentacja kliniczna SR obejmuje grupę różnych objawów, mogących wystąpić w każdym wieku. W wieku rozwojowym opisywano częste występowanie padaczki, zaburzeń emocjonalnych i psychicznych, u dzieci często też stwierdza się zaburzenia funkcji poznawczych. Wszystko to sprawia, że jakość życia chorych na SR jest istotnie gorsza niż rówieśników. Nie uczestniczą oni w zajęciach szkolnych i rekreacyjnych, mają obniżoną samoocenę a także trudności adaptacyjne, w związku z czym choroba wpływa na funkcjonowanie całej rodziny [14]. Najczęstszymi objawami w grupie objętej tym badaniem były objawy czuciowe pod postacią zaburzeń czucia powierzchniowego, a ponadto zawroty głowy i podwójne widzenie. W jednym przypadku rozsianna demielinizacja OUN klinicznie manifestowała się zespołem psychoorganicznym. Podobnie jak u dorosłych, również u dzieci opisywane są zaburzenia nastroju, zaburzenia emocjonalne, zaburzenia zachowania i depresję. W opisywanym przypadku stwierdzenie rozsianej demielinizacji OUN i obecność prążków oligoklonalnych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym umożliwiło wysunięcie podejrzenia SR, pomimo jednego rzutu.

U dzieci rzadko stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby, pomimo że przeprowadzone badania nie wskazują na gorszą ich tolerancję niż w grupie dorosłych. Leki te zarejestrowane są dla dorosłych, nie są też znane ich odległe działania uboczne. W badanej grupie podczas rzutu choroby stosowany był metylprednizon, nie stosowano natomiast leków modyfikujących przebieg SR [15].

Badanie MR mózgu a w 2 przypadkach również rdzenia, wykazało u wszystkich dzieci obecność rozsianych wieloogniskowych zmian demielinizacyjnych w mózgu a w jednym przypadku także demielinizację w rdzeniu szyjnym. Najczęściej stwierdzano zmiany w istocie białej wieńca promienistego i w centrum *semiovale*, rzadziej podkorowo, okołokomorowo, w ciele modzłowatym, w moście oraz rdzeniu przedłużonym i w mózdku. Nie stwierdzono zmian w odcinku lędźwiowo-krzyżowym rdzenia wykonanym u jednego z dzieci, co jest zgodne z wynikami innych badań [21].

Przydatność badania prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym w rozpoznawaniu SR jest negowana przez niektórych autorów, przy dzisiejszych możliwościach diagnostycznych neuroobrazowania [24]. Jednak badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą elektroforezy wysokorozdzielczej wykazało w badanej obecnie grupie u większości dzieci obecność prążków oligoklonalnych, zarówno u większości dzieci z dwoma rzutami, jak i u chorego z jednym rzutem klinicznym ale i z progresją zmian w MR, a także u dziecka z

CIS pod postacią objawów słuchowych. U dziecka tego nie obserwowano kolejnego rzutu SR, chociaż z piśmiennictwa wiadomo że ryzyko konwersji CIS w klinicznie pewne SR jest większe w przypadku stwierdzenia prążków oligoklonalnych [24].

Podsumowanie

Najczęstszą manifestacją kliniczną u badanych dzieci były zaburzenia czucia powierzchniowego, zawroty głowy i zaburzenia widzenia, nietypową manifestacją były objawy objawy zmysłowe oraz psychotyczne na tle organicznym. Zmiany w MR najczęściej stwierdzano w istocie białej ośrodkowa półkuli oraz w wieńcu promienistym.

Piśmiennictwo

1. **Banwell B., Shroff M., Ness J.M. et al.:** MRI features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007, 16, Suppl.2, 46.
2. **Baranzini S.E., Oksenberg J.R., Hauser S.L. et al.:** New insights into the genetics of multiple sclerosis. *J. Rehabilitation Res. Dev.* 2002, 39, 201.
3. **Barkhof F., Filippi M., Miller D.H. et al.:** Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997, 120, 2059.
4. **Belman A.L., Chitnis T., Renoux C., Waubant E.:** Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology* 2007, 16, Suppl.2, 70.
5. **Benedict R.H., Carone D.A., Bakshi R.:** Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging* 2004, 14, (Suppl. 3), 36.
6. **D'Amico D., La Mantia L., Rigamonti A. et al.:** Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalalgia* 2004, 24, 980.
7. **Fazekas F., Offenbacher H., Fuchs S. et al.:** Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988, 38, 1822.
8. **Gee J.R., Chang J., Dublin A.B., Vijayan N.:** Migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2005, 45, 670.
9. **Hahn J.S., Pohl D., Rensel M., Rao S.:** Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007, 16, (Suppl. 2), 13.
10. **Ishizu T., Osoegawa M., Mei F.J., et al.:** Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optico-spinal multiple sclerosis. *Brain* 2005, 128, 988.
11. **Kaciński M., Kubik A., Gergont A. i wsp.:** Charakterystyka stwardnienia rozlanego u dzieci na podstawie obserwacji dziesięciorga chorych. *Neur. Dziec.* 2004, 13, 23.
12. **Leussink V.I., Jung S., Mersdorf U. et al.:** High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch. Neurol.* 2001, 58, 91.
13. **Marszał E.:** Stwardnienie rozlane u dzieci i młodzieży. *Neur. Dziec.* 2003, 12, 57.
14. **McCann K.K., Farmer J.E., Patel N.:** Childhood-onset multiple sclerosis and mood disorders: a case study. *Child Neuropsychol.* 2004, 10, 102.
15. **Młodzikowska-Albrecht J., Steinborn B.:** Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozlanego o wczesnym początku. *Neur. Dziec.* 2005, 28, 51.
16. **Paty D.W., Oger J.J.F., Kastrukoff L.F. et al.:** MRI in the diagnosis of MS: a prospective study comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988, 38, 180.
17. **Pender M.P.:** Oligodendrocyte apoptosis before immune attack in multiple sclerosis? *Ann. Neurol.* 2005, 57, 158.
18. **Pirko J., Kuntz N.L., Patterson M. et al.:** Contrasting effects of JFNB and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003, 60, 1697.
19. **Pohl D., Waubant E., Banwell B. et al.:** Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007, 68, S54.
20. **Polman C.H., Reingold S.C., Edan G.:** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2005, 58, 840.
21. **Rowland L.P. (ed.):** Merritt's Neurology, 10th edit. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.
22. **Su J.J., Osoegawa M., Matsuoka T. et al.:** Upregulation of vascular growth factors in multiple sclerosis: correlation with MRI findings. *J. Neurol. Sci.* 2006, 15, 21.
23. **Tintoré M., Rovira A., Martínez M. et al.:** Isolated demyelinating syndrome: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2000, 21, 702.
24. **Tintoré M., Rovira A., Rio J. i wsp.:** Czy badanie prążków oligoklonalnych przynosi dodatkowe korzyści diagnostyczne w porównaniu z RM w przypadkach pierwszego rzutu stwardnienia rozlanego? *Neurology* 2008, 29, 65.
25. **Tremlett H., Paty D., Devonshire V.:** Niesprawność w stwardnieniu rozlanym postępuje wolniej niż dotychczas opisano. *Neurology* 2006, 3, 50.
26. **Weng W.C., Peng S.S., Lee W.T. et al.:** Acute disseminated encephalomyelitis in children: one medical center experience. *Acta Paediatr. Taiwan* 2006, 47, 67.
27. **Zgorzalewicz M.:** Stwardnienie rozlane u dzieci i młodzieży. *Aktualności Neurologiczne* 2002, 2, 137.