

## Vaikų išsėtinė sklerozė: literatūros apžvalga

---

**M. Stančiukaitė\***  
**J. Grikinienė\*\***

\*Vilniaus universiteto  
Medicinos fakultetas

\*\*Vilniaus universiteto  
Medicinos fakultetas;  
Vaikų ligoninė, Vilniaus  
universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų filialas,  
Pediatrijos centras

**Santrauka.** Vaikų išsėtinė sklerozė pasireiškia iki 18 m. amžiaus. Tai reta liga, ja serga 1,35–2,5 vaiko iš 100 000. Literatūros duomenys parodė, kad vaikų išsėtinės sklerozės pasireiškimas, diagnostika, gydymas ir prognozė gali skirtis nuo suaugusiųjų išsėtinės sklerozės. Moksliniai tyrimai vaikų išsėtinės sklerozės srityje siekia išaiškinti genetinius ir aplinkos veiksnius, kurie gali turėti įtakos pasireikšti vaikų išsėtinės sklerozei. Straipsnyje apžvelgiami vaikų išsėtinės sklerozės patogenezės, klinikos, eigos, diagnostikos ir gydymo ypatumai. Atsižvelgiant į ligą modifikuojančio gydymo naudą ir įtaką ligos prognozei, yra labai svarbu laiku diagnozuoti ir laiku skirti ligos eigą modifikuojantį gydymą.

**Raktažodžiai:** vaikų išsėtinė sklerozė, demielinizacija, vaikų išsėtinės sklerozės simptomai, vaikų išsėtinės sklerozės gydymas.

Neurologijos seminarai 2017; 21(72): 71–79

---

### ĮVADAS

Vaikų išsėtinė sklerozė (IS) pasireiškia vaikams iki 18 m. amžiaus. Anksčiau ši liga buvo vadinama anksti pasireiškiančia išsėtine skleroze (angl. *early onset multiple sclerosis*, EOMS) arba juvenile IS. Vaikų IS yra reta liga, ja serga 1,35–2,5 vaiko iš 100 000 [1]. Vaikų amžiuje prasideda nuo 3 iki 10 %, vidutiniškai apie 5 % IS [1, 2]. Mažiau nei 1 % IS pasireiškia jaunesniems nei 10 m. vaikams. Mergaičių ir berniukų sergamumo santykis yra 2,8:1 [1–3].

Literatūros duomenys parodė, kad vaikų IS pasireiškimas, diagnostika, gydymas ir prognozė gali skirtis nuo suaugusiųjų IS. Moksliniai tyrimai vaikų IS srityje siekia išsiaiškinti genetinius ir aplinkos veiksnius, kurie gali turėti įtakos pasireikšti vaikų IS.

### PATOGENEZĖ

IS patogenezę sudaro individualaus genetinio polinkio ir aplinkos faktorių kombinacija. Genetinį polinkį įrodo didesnė rizika sirgti IS vaikams, kurių šeimos nariai serga šia

liga [4]. 3–5 % IS atvejų tarp pirmos eilės giminaičių yra sergančiųjų IS. Studijos parodė, kad 25 % didesnė IS išsivystymo tikimybė yra tarp monozygotinių dvynių, tačiau rizika susirgti dizigotiniams dvyniams yra panaši kaip pirmos eilės giminaičių [5]. Tyrimai su dvyniais parodė, kad genetinį IS paveldėjimą lemia genų, atsakingų už imunines reakcijas, neuroprotekciją, mielino dangalą, tarpusavio sąveikos [6]. Neabejojama, kad žmogaus leukocitų antigeną (HLA) koduojantys genai susiję su didesne rizika sirgti IS. HLA-DR15 haplotipas yra stipriai susijęs su anksti pasireiškiančia IS [6]. Kontaktas su tam tikrais specifiniais infekcijos sukėlėjais vaikystėje gali predisponuoti IS išsivystymą [7]. Daugiausia dėmesio skiriama Epstein-Barr virusui (EBV). Sąveika su šiuo virusu sukelia persistuojančią infekciją, EBV transformuotų B limfocitų padaugėjimą ir antikūnų gamybą, nukreiptą prieš specifinius EBV antigenus [8]. EBV branduolio antigenai turi panašią struktūrą kaip ir pagrindinis CNS mielino baltymas. T limfocitai, nukreipti prieš EBV antigenus, taip pat gali atakuoti ir CNS mielino dėl molekulių mimikrijos nulemtą panašumo. Vis dėlto, dėl didelio EBV infekcijos paplitimo bendrojoje populiacijoje, EBV infekcijos reikšmė IS patogenezėje išlieka neaiški. Vaikų populiacijoje įrodymai dėl EBV įtakos IS etiologijai yra stipresni nei suaugusiųjų populiacijoje. Tarptautinės studijos parodė, kad IS sergantys vaikai turėjo EBV infekciją dažniau (86 % atvejų) nei to paties amžiaus sveiki vaikai kontrolinėje grupėje (64 % atvejų) [9].

Buvo iškelta hipotezė, kad vakcinacija, ypač hepatito B, gali didinti IS išsivystymo riziką. Tačiau vaikų populiacijoje atliktas didelės apimties atvejo-kontrolės tyrimas

---

#### Adresas:

Jurgita Grikinienė  
Vaikų ligoninė, Vilniaus universiteto ligoninės  
Santariškių klinikų filialas, Vaikų neurologijos skyrius,  
Santariškių g. 4, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 249 0819, el. paštas jurgita.grikiniene@vuvl.lt

atmetė hepatito B viruso vakcinacijos ryšį su padidėjusia rizika sirgti vaikų IS [10].

Didesnis sergamumas IS pastebimas tarp šiaurės platumų gyventojų. Tai paskatino tyrinėti aplinkos įtaką šios ligos patogenezėi. Didelis dėmesys skiriamas vitaminui D, kurio normaliai biosintezei odoje reikalinga pakankama ultravioletinių spindulių ekspozicija. Šis vitaminas turi imunoreguliacinį poveikį [11]. Teigiama gydymo 1,25-dihidroksicholekalciferoliu įtaka buvo įrodyta tyrimuose su gyvūnais, sergančiais autoimuniniu encefalomieliu. Didelės apimties tyrimas, atliktas Kanadoje ir Didžiojoje Britanijoje, parodė, kad pacientams, gimusiems gegužės mėnesį šiaurės platumų šalyse, yra didesnė rizika išsivystyti IS nei pacientams, gimusiems lapkritį. Tai aiškinama gestacijos laikotarpiu žiemos mėnesiais, kai gaunama mažesnė UV spindulių dozė, kurios nepakanka normaliai vitamino D gamybai [12]. Nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp serumo 25-hidroksicholekalciferolio koncentracijos ir IS išsivystymo. Mažiausia rizika sirgti IS nustatyta jaunesniems nei 21 m. pacientams su dideliu 25-hidroksicholekalciferolio kiekiu serume [13, 14].

## KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

IS – tai demielinizuojanti uždegiminė CNS liga, pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, kurie, ilgiau sergant, gali sukelti negalią. Vaikams klinikinė IS pradžia yra panaši kaip ir suaugusiesiems. Vis dėlto, Europoje atliktas stebėjimo tyrimas, kuris apėmė 394 vaikus ir 1775 suaugusiuosius, sergančius IS, parodė, kad vaikams dažniau nei suaugusiesiems IS pirmiausia pasireiškia kaip izoliuotas optinio nervo neuritas, izoliuotas smegenų kamieno sindromas ar encefalopatija, pasireiškianti galvos skausmu, vėmimu, traukuliais, sąmonės sutrikimu [3]. Tyrimas, apėmęs 137 IS sergančius vaikus, parodė, kad 16 % vaikų pirma ataka būna panaši į ūminį demielinizuojantį encefalomielią (ADEM) su daugiažidininiais simptomais ir encefalopatija. Vaikai, kuriems IS pradžia buvo panaši į ADEM, buvo jaunesni (vidutiniškai 7,4 metų) nei tie, kuriems IS prasidėjo daugiažidinine (vidutiniškai 11,2 metų) ar vienžidinine (vidutiniškai 12,0 metų) simptomatika [11].

97–99 % IS sergančių vaikų nustatoma recidyvuojanti remituojanti (RR) išsėtinės sklerozės eiga. Pirminė progresuojanti (PP) vaikų IS yra labai reta [15–17].

Tyrimai rodo, kad nuovargis yra dažnas vaikų IS simptomas [18, 19]. Jį sukelia įprastinė kasdienė veikla namie ar mokykloje. Vaikams, sergantiems IS, dažna ir depresija, neretai susijusi su nuovargiu. Depresijos dažnis tarp IS sergančių vaikų siekia 20–50 % [20, 21]. Kognityvinė disfunkcija yra stipriai paplitusi tarp IS sergančių suaugusiųjų ir vis labiau atpažįstama IS sergantiems vaikams. Nors kognityvinės funkcijos sutrikimo sunkumo laipsnis priklauso nuo ligos trukmės ir sunkumo, šios problemos gali pasireikšti ir vaikams, kurie dar neturi fizinės negalios [23, 24].

## Diagnostikos kriterijai

Vaikų IS gali būti diagnozuota, jeigu atitinka bent vieną iš šių kriterijų:

- Du ar daugiau ne encefalopatija (ne ADEM ar nepašalinti ADEM) kliniškai pasireiškusių CNS susirgimų, kurių numanoma priežastis yra uždegiminė, kurie vienas nuo kito buvo po ilgiau nei 30 dienų, ir kurie įtraukia daugiau nei vieną CNS sritį.
- Vienas ne encefalopatijos epizodas, tipiškas IS, kurio klinika yra susijusi su magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) radiniais, atitinkančiais 2010 m. McDonaldo išplitimo erdvėje kriterijus, o tolimesniame MRT tyrime randamas bent vienas naujas aktyvus ar neaktyvus židinytis, patvirtinantis išplitimo laike kriterijus.
- Viena ADEM ataka, po kurios seka ne encefalopatijos klinikinis susirgimas, tarp kurių yra bent 3 mėnesių tarpas, ir kuris yra susijęs su naujais MRT židininiais, atitinkančiais 2010 m. McDonaldo išplitimo erdvėje kriterijus.
- Pirmas, vienintelis ir ūmiai prasidėjęs susirgimas, kuris neatitinka ADEM diagnostikos kriterijų, bet atitinka 2010 m. McDonaldo išplitimo erdvėje ir laike kriterijus (tinka vyresniems nei 12 m. vaikams) [25].

Pirmą kartą IS diagnostikos kriterijus sukūrė ir 2001 m. paskelbė William Ian McDonald. 2005 m. jie buvo peržiūrėti ir pakartotinai 2010 m., prijungiant naujausius įrodymus ir norint supaprastinti neurovizualinių tyrimų naudojimą, išsaugant kriterijų jautrumą ir specifiškumą diagnozuojant IS [26, 27] (lentelė).

McDonaldo kriterijai turi aukštą jautrumą ir specifiškumą IS diagnostikoje vaikams, vyresniems nei 12 m., kuriems ADEM diagnozės galimybė yra atmesta [28]. McDonaldo kriterijai neturėtų būti taikomi vaikams, kuriems IS prasideda kaip encefalopatija arba daugiažidininis neurologinis deficitas. Taip pat turėtų būti atsargiai taikomi vaikams, kuriems pirmoji ataka pasireiškia staigiu neurologiniu progresavimu [28]. Iki 15–20 % vaikų IS atvejų pirmas paūmėjimas pasireiškia kaip encefalopatija ir daugiažidininis neurologinis deficitas, kurie verčia galvoti apie ADEM. Dažniausiai šie vaikai būna jaunesni nei 11 m. [29]. Židiniai, susiję su ADEM, dažniausiai būna bilateraliai, gali būti asimetriški ir neaiškių ribų. Beveik visi pacientai turi dauginių židinių giliuosiose struktūrose ir subkortikalinėje baltojoje medžiagoje. Be to, vaikai, kuriems IS pasireiškia iki 11 m. amžiaus, paprastai turi didesnių ir blogiau apibrėžtų židinių smegenyse nei tipiški IS židiniai, pasitaikantys vyresniems vaikams [30]. Taigi, jaunesniems nei 11 m. vaikams su encefalopatija ir daugiažidininio neurologinio deficito peržiūrėtų McDonaldo išplitimo laike ir erdvėje kriterijų pritaikyti negalima. IS diagnozei patvirtinti reikia stebėti klinikinius simptomus ir MRT tyrimo rezultatus. Išsėtinės sklerozės diagnozė gali būti svarstoma, jeigu po pirmos atakos, kuri atitiko ADEM kriterijus, praėjus daugiau nei 3 mėnesiams seka kitas ne encefalopatinis epizodas, susijęs su naujais MRT pažeidimais, kurie atitinka 2010 m. McDonaldo išplitimo erdvėje kriterijus. Šiuo atžvilgiu, pirmoji ADEM ataka laikoma pirmuoju IS paūmėjimu [25].

**Lentelė. 2010 m. atnaujinti McDonaldo išplitimo erdvėje ir laike kriterijai**

<p>Išplitimo erdvėje kriterijai: vienas ar daugiau MRT T2 židinių mažiausiai dviejose iš keturių CNS sričių:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jukstakortikaliai,</li> <li>• infratentorialiai,</li> <li>• periventrikuliariniai,</li> <li>• nugaros smegenyse.</li> </ul>
<p>Išplitimo laike kriterijai (1/2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tuo pat metu MRT turi būti I ir II:             <ol style="list-style-type: none"> <li>I. besimptomis Gd+ židiny (s) (-iai);</li> <li>II. nekaupiantis Gd- židiny (s) (-iai).</li> </ol> </li> <li>• Nors vienas naujas T2 židiny, palyginti su ankstesniu MRT tyrimu (I ir (ar) II):             <ol style="list-style-type: none"> <li>I. hiperintensinis T2W režime židiny;</li> <li>II. Gd+ židiny</li> </ol> </li> </ul>

97–99 % vaikų IS atvejų pasireiškia recidyvuojančia remituojančia eiga. Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė (PPIS) laikoma nepaprastai reta vaikų populiacijoje. PPIS diagnozuoti McDonaldo kriterijai reikalauja vienerių metų ligos progresavimo įrodymų, taip pat dviejų iš trijų toliau išvardintų kriterijų (pacientams su pailgųjų smegenų ar nugaros smegenų sindromu simptominiai MRT pažeidimai yra atmetami ir į bendrą pažeidimų skaičių neskaičiuojami):

- Išplitimas erdvėje smegenyse remiasi bent vienu T2 sekoje esančiu pažeidimu bent dviejuose iš keturių IS būdingų CNS regionų (periventrikuliariniai, jukstakortikaliai, infratentorialiai ar nugaros smegenyse).

- Išplitimas erdvėje nugaros smegenyse remiasi dviem ar daugiau pažeidimų nugaros smegenyse T2 sekoje.

- Smegenų skysčio tyrime rastos teigiamos oligokloninės juostos ir (ar) padidėjęs IgG indeksas [25].

Izoliuotas kliniškinis sindromas – vienintelė su IS susijusi ataka, pvz.: optinis neuritas, skersinis mielitas, smegenų kamieno sindromas ar su supratentoriniu pažeidimu susiję simptomai. Maždaug 80 % vaikų IS ir beveik visi suaugusiųjų IS atvejai prasideda panašiai kaip suaugusiųjų izoliuotas kliniškinis sindromas [31–33].

Vaikų izoliuoto kliniškinio sindromo diagnostikai reikalingas visų šių kriterijų atitikimas:

- Vieno židinio ar daugiažidininis kliniškinis CNS pažeidimo pasireiškimas, kai jo numanoma priežastis yra uždegiminė demielinizacija.

- Pirminės kliniškai pasireiškios CNS demielinizacinės ligos nebuvimas (pvz.: optinio neurito, skersinio mielito nebuvimas).

- Ne encefalopatija (ne sąmonės ar elgesio pakitimai), kuri negali būti paaiškinta karščiavimu.

- IS diagnozė negali būti patvirtinta pradiniu MRT tyrimu [25].

Prancūzijoje atliktas kohortinis tyrimas, apėmęs 296 vaikus, kuriems buvo pasireiškęs vienintelis CNS demielinizacijos epizodas, parodė, kad praėjus 2,9 m. po šio epizodo pasireiškimo 57 % vaikų išsivystė IS [34].

Faktoriai, dėl kurių rizika išsivystyti antram demielinizacijos epizodui padidėja:

- 10 m. ar vyresni pacientai (rizika padidėja 1,67 karto),
- optinio nervo pažeidimas (rizika padidėja 2,59 karto),
- tipiški IS MRT pakitimai (daugybiniai, aiškių ribų periventrikuliniai ar subkortikaliniai židiniai) (rizika padidėja 1,54 karto).

Faktoriai, dėl kurių rizika išsivystyti antram demielinizacijos epizodui sumažėja:

- stuburo smegenų pažeidimas (rizika mažesnė 0,23 karto);
- ūminiai psichinės būsenos pokyčiai (rizika mažesnė 0,59 karto) [34].

2010 m. McDonaldo kriterijai išplitimą laike leidžia pagrįsti vienu MRT tyrimu, kuriame būtų ir gadolinio kontrastą kaupiančių ir nekaupiančių židinių. Tai apima ir MRT tyrimą, atliktą pirmosios atakos metu. Išplitimą laike taip pat pagrindžia bet kuriuo metu pakartotinai atliktas MRT tyrimas (dažniausiai jis atliekamas po 1–2 mėn.) ir jame rastas bent vienas naujas T2 režime ir (ar) gadolinio kontrastą kaupiantis židiny. Toks atidus stebėjimas leidžia anksti diagnozuoti ligą ir pradėti imunomoduliuojantį gydymą, kuris užkirstų kelią greitam negalios išsivystymui [34].

Kanadoje atliktame prospektyviniame kohortiniame tyrime buvo stebėti 302 vaikai, kuriems pasireiškė ūminis įgytas demielinizacijos sindromas. Po trejų metų 63 vaikams (21 %) buvo nustatyta IS diagnozė [35]. Labiausiai su padidėjusia IS išsivystymo rizika buvo susijęs vienas (ar daugiau) pirminiame MRT tyrimu T2 sekoje nustatytas pažeidimas (rizika didėja 37,9 karto) ir teigiamos oligokloninės juostos smegenų skysčio tyrime (rizika didėja 6,33 karto). Toliau buvo tirti 284 to paties kohortinio tyrimo vaikai. Pastebėta, kad IS išsivystymo tikimybė gali būti nustatyta pirminiame MRT tyrimu radus arba vieną (ar daugiau) hipointensinį židinį T1 sekoje (rizika didėja 20,6 karto), arba vieną (ar daugiau) periventrikulinį pažeidimą (rizika didėja 3,3 karto). Didžiausia rizika susirgti IS, kai nustatomi abu šie radiniai (rizika didesnė 34,3 karto) [36].

Retrospektyviniai duomenys rodo, kad ligos pradžioje vaikai turi daugiau gadolinio kontrastą kaupiančių židinių nei suaugusieji. Be to, panašu, kad vaikams pažeidimai yra dažniau grįžtami, lyginant su suaugusiaisiais, o tai rodo, kad vaikai turi geresnių galimybių atsigausti po demielinizacijos [31].

Teigiamas smegenų skysčio tyrimas IS yra paremtas arba oligokloninių juostų radimu, arba padidėjusiu IgG indekso nustatymu. 2001 m. ir 2005 m. McDonaldo kriterijuose buvo pažymima, kad teigiamo smegenų skysčio tyrimas, susijęs su židinio nustatymu MRT, gali būti naudojamas IS diagnostikai, net jeigu pacientas turėjo vieną klinikinę ataką. Vis dėlto, 2010 m. peržiūrėjus McDonaldo kriterijus, smegenų skysčio tyrimo rezultatai nėra įtraukti į išplitimo erdvėje kriterijus [26].

Regos ir somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimai yra elektrofiziologiniai testai, suteikiantys informaci-

jos apie aksonų vientisumą ir jų pasidengimą mieliniu. Nors vaikų populiacijoje taip pat galima, atliekant šiuos tyrimus, nustatyti neuronų demielinizaciją, tiesioginė sukeltųjų potencialų nauda vis dar nėra apibrėžta [37].

## DIFERENCINĖ DIAGNOZĖ

Išsėtinę sklerozę reikia diferencijuoti nuo ūminio diseminuoto encefalomyelito, optinio nervo neurito, skersinio mielito, Devic ligos (*neuromyelitis optica*) ir įvairių virusinių, metabolinių, genitinių CNS susirgimų, reumatologinių būklių. Daugelį šių būklių sukelia infekcinių veiksnių sukelta imuninės sistemos disreguliacija genetiškai imliame organizme. Tam tikri specifiniai klinikiniai bruožai, laboratorinių tyrimų rezultatai, vaizdiniai tyrimai gali padėti nustatyti teisingą diagnozę.

**Ūminis diseminuotas encefalomyelitas (ADEM)** yra apibūdinamas kaip ūminis ar poūmis daugiažidininis neurologinis deficitas kartu su encefalopatija, dažniausiai pasireiškiantis po virusinio susirgimo ar vakcinacijos. Kiti ADEM tipiniai simptomai yra galvos skausmas, karščiavimas, teigiami meninginiai simptomai. MRT vaizduose matomi plačiai asimetriškai išsidėstę baltosios ir pilkosios medžiagų pakitimai. Klasikinės formos ADEM yra vienfazė liga, skirtingo intensyvumo klinikiniai simptomai gali išlikti iki 3 mėn. nuo ligos pasireiškimo [15]. Tačiau kartais gali pasireikšti recidyvinė (daugiafazė) ADEM. Daugiafazė ADEM yra apibūdinama kaip du ADEM epizodai, tarp kurių yra bent 3 mėn. laiko tarpas, nepriklausomai nuo gliukokortikoidų vartojimo, ir kurių negalima paaiškinti kitomis priežastimis. Antroji ADEM ataka gali pasireikšti naujais ar prieš tai buvusiais neurologiniais simptomais ir MRT radiniais. Pagal ADEM diagnostinius kriterijus, visi kiti atkryčiai nėra siejami su ADEM ir nurodo galimus lėtinius susirgimus, tokius kaip IS ar *neuromyelitis optica*. Svarbiausia diferencinė diagnostika vaikams pirmos atakos metu yra tarp IS ir ADEM. Vaikų IS metu antras paūmėjimas gali nepasireikšti keletą mėnesių ar net metų. Be to, nedideliame ADEM sergusių vaikų skaičiui gali išsivystyti IS, todėl tiksliai diagnozei nustatyti reikalingas ilgalais stebėjimas [15].

Tam tikri klinikiniai simptomai gali padėti diferencijuoti šias ligas:

- ADEM, skirtingai nei IS, paprastai pasireiškia po virusinės ligos;
- ADEM pacientai dažniausiai karščiuoja ir turi kaklo raumenų rigidiškumą;
- ADEM paprastai pasireiškia įvairiais simptomais, apimančiais skirtingas CNS sritis, kartu su sąmonės sutrikimu ir encefalopatija, o sergant IS dažniausiai būna monožidininiai simptomai ir ligos eiga yra recidyvuojanti remituojanti;
- ADEM būdinga visiška mielopatija ir arefleksija, o IS būdinga dalinė mielopatija;
- ataksija yra dažnas simptomas ADEM pacientams, bet retai pasireiškia IS pacientams [38, 39].

Galvos smegenų MRT vaizdai taip pat gali būti naudingi atskiriant šias dvi ligas, tačiau, remiantis tik MRT tyrimu, visiškai atskirti šių ligų neįmanoma:

- ADEM dažniausiai turi daugiau CNS baltosios medžiagos pažeidimo židinių nei IS, jie yra didesni, apima abu pusrutulius ir yra išsidėstę asimetriškai;
- IS židinių ribos yra aiškesnės nei ADEM;
- židinių nustatymas tik klinikinių simptomų pasireiškimo metu būdingas ADEM, o židinių nustatymas bet kuriuo metu ir (ar) hipointensinių židinių nustatymas T1 sekoje būdingas IS;
- gumburo pažeidimas būdingas ADEM, o sergant IS šis pažeidimas yra retas;
- periventrikulinis pažeidimas yra mažiau būdingas ADEM nei IS [40, 41].

Atlikus retrospektyvinę studiją, kurios metu buvo lyginti 28 vaikų MRT vaizdai, gauti pirmos atakos metu, kuriems vėliau nustatyta IS, ir 20 vaikų MRT vaizdai, kurie sirgo viena ataka pasireiškusiu ADEM, buvo pastebėta, kad bet kurie du iš šių kriterijų (Calleno kriterijai) buvo dažnesni IS pirmos atakos metu, nei ADEM:

- du ar daugiau periventrikulinių pažeidimų;
- hipointensiniai židiniai T1 sekoje;
- pažeidimai nėra išsidėstę abiejuose pusrutuliuose [42].

**Optinis neuritas** yra uždegiminė optinio nervo liga. Manoma, kad optinio nervo demielinizacija yra nulemta imuninių procesų, tačiau specifinis mechanizmas ir antigenai taikiniai nežinomi. Optinis neuritas paprastai pasireiškia kaip izoliuotas simptomas, tačiau gali pasireikšti ir kaip izoliuotas klinikinis sindromas vaikams, kurie praeityje nėra turėję CNS demielinizacijos pasireiškimo, arba kaip kitų ligų (ADEM, IS, *neuromyelitis optica*) simptomas. Optinis neuritas dažniausiai yra vienpusis vyresniems vaikams ir suaugusiesiems, tačiau maždaug pusei vaikų, jaunesnių nei 12–15 m., yra abipusis. Prieš regėjimo praradimą, pacientai pažymi galvos skausmo ar skausmingų akių judesių epizodus. Simptomai paprastai progresuoja nuo kelių valandų iki kelių dienų, pasireiškia visiškai ar dalinis regėjimo praradimas, santykinis aferentinis vyzdžio defektas (Marcus Gunn vyzdys), akipločio defektai. Be to, kad prarandamas regėjimo aštrumas, tikrinant akiplotį, byloja aptikta padidėjusi centrinė skotoma. Ūminės fazės metu 75 % vaikų nustatomas optinio nervo pabrinkimas. Galvos smegenų MRT su kontrastu naudinga, nustatant ūminį demielinizacinį optinį neuritą, ir yra svarbi, nustatant IS išsivystymo rizikos prognozę. Regos sukeltieji potencialai yra pailgėję optiniu neuritu sergantiems pacientams. Šis pailgėjimas gali būti nustatomas net praėjus metams po ligos pasireiškimo, nepaisant normalių oftalmologinio tyrimo rezultatų ir normalios regos. Dažniausiai rega atsistato visiškai arba beveik visiškai. Tačiau, kai regėjimas pasireiškimo metu yra sunkiai pažeidžiamas, gera visiško pasveikimo prognozė mažai tikėtina. Be to, optinis neuritas yra rizikos faktorius vėliau išsivystyti IS, ypač kai yra pažeistos ir kitos smegenų vietos [44].

**Skersinis mielitas** yra apibūdinamas kaip stuburo smegenų susirgimas, kuris išsivysto per kelias valandas ar die-

nas pacientams, kuriems nėra įrodymų, kad simptomus sukelia stuburo smegenų kompresija. Paprastai skersinį mielitą sukelia uždegiminės priežastys. Maždaug pusei iš 47 atvejų, analizuotų retrospektyvinės studijos metu, susirgimas pasireiškė po karščiavimo epizodo, o beveik ketvirtadaliui – po vakcinacijos [43]. Skersinis mielitas gali būti kaip izoliuotas sindromas arba kitų ligų simptomas [44]. Liga pasireiškia motorinių ir sensorinių funkcijų sutrikimu, kurį sukelia vienos ar abiejų pusių stuburo smegenų pažeidimas. Simptomai išsivysto per kelias dienas su pirmiausia pasireiškiančiomis parestezijomis, vėliau raumenų silpnumu, sfinkterių disfunkcija. Nedideli sensorikos pažeidimai gali likti nenustatyti. Labai staigi ligos pradžia kartais pasireiškia staigia paraplegija, sensorikos sutrikimais, šlapimo nelaikymu, stipriu nugaros skausmu. Stuburo smegenų MRT turi būti atlikta tam, kad būtų atmesta stuburo smegenų kompresijos galimybė. Tipinis MRT vaizdas yra gadolinio kontrastą kaupiantys židiniai, apimantys vieną ar kelis stuburo smegenų segmentus. Dauguma vaikų su idiopatiiniu skersiniu mielitu iš dalies atsistato per 1–3 mėnesius. Persistuojanti negalia išlieka apie 40 % atvejų [45].

**Neuromyelitis optica (NMO, Devic liga)** – uždegiminė CNS liga, apibūdinama kaip sunki, imuninių procesų sukelta demielinizacija ir aksonų pažeidimas, daugiausia apimantis optinį nervą ir stuburo smegenis. Anksčiau ši liga laikyta IS variantu, tačiau dabar nustatyti NMO klinikiškus simptomus sukeltantys ligai specifiniai anti-akvaporino-4 (AQP4) antikūnai, kurie vaidina pagrindinį vaidmenį šios ligos patogenezėje. NMO simptomai pasireiškia ūminiu abi puses apimančiu ar greitai plintančiu optiniu neuritu, kuris sukelia regėjimo praradimą, ir skersiniu mielitu, dažniausiai pasireiškiančiu galūnių silpnumu ir šlapimo pūslės disfunkcija. Ligai būdingi recidyvai. Kiti vaikams būdingi simptomai: nevaldomas vėmimas ar žagsėjimas, perdėtas mieguistumas dienos metu ar narkolepsija, grįžtamas užpakalinio leukoencefalito sindromas, neuroendokrininiai susirgimai ar traukuliai. Daliai vaikų, sergančių NMO, pradžioje yra ir galvos smegenų pažeidimas, pasireiškiantis encefalopatija, traukuliais ir (ar) turi židinių MRT, primenančių tipinius IS ar ADEM židinius [44].

**Kolageninės kraujagyslių ligos** (*lupus erythematosus*, neurosarkoidozė) gali pasireikšti jauname amžiuje ir pažeisti CNS. Šias būkles atskirti leidžia randami sisteminio uždegimo rodikliai (nenormalus antinuklearinių antikūnų profilis, antikūnai prieš dvigrandę DNR, antifosfolipidiniai antikūnai) [44].

**Kitos ligos.** Daugybė neuždegiminių ligų gali paveikti baltąją medžiagą ir pamėgdžioti ūmines uždegimines demielinizacijas vaizdiniuose tyrimuose. Tai gali būti piktybiniai procesai, paveldimos medžiagų apykaitos ligos, mitochondrijų ligos ar tam tikros leukodistrofijos [46].

## PROGNOZĖ

Keletas studijų parodė, kad IS pasireiškimas jaunesniame amžiuje yra susijęs su lėtesniu ligos sukeltos negalios progresavimu [6]. Nors nėra iki galo aišku, tačiau kelios studij

jos nustatė, kad pacientai, kuriems IS pasireiškė iki 18 m., turi daugiau atkryčių per metus nei tie, kuriems liga prasidėjo vyresniame amžiuje [47]. Vis dėlto, pacientai, sergantys vaikų IS, invalidumo lygį pasiekia jaunesniame amžiuje nei suaugusieji, sergantys IS. Viena iš didžiausių vaikų IS kohortinių studijų tyrė 394 vaikus iš Prancūzijos ir Belgijos, kuriems vaikų IS pasireiškė esant 16 m. ir jaunesniems. Šie vaikai buvo lyginami su 1775 pacientais, kuriems IS pirmą kartą pasireiškė vyresniems nei 16 m. Šios studijos metu padarytos tokios išvados, susijusios su vaikų IS:

- vidutinis laiko tarpas nuo ligos pasireiškimo pradžios iki 6 balų įvertinimo pagal J. Kurtzke sukurtą išplėstinę negalios vertinimo skalę (EDSS) (reikalinga pagalba vaikstant) buvo 29 m. (95 %), tuo metu vidutinis amžius buvo 42 m. (maždaug 10 metų anksčiau, nei apskaičiuotas vidutinis suaugusiųjų amžius);
- vidutinis metų skaičius nuo ligos pasireiškimo iki ligos perėjimo į antrinės progresuojančios eigos IS buvo 28 m. (maždaug 10 m. anksčiau nei suaugusiesiems), vidutinis amžius tuo metu buvo 41 m. (maždaug 10 m. jaunesni nei suaugusieji);
- didesnis recidyvų skaičius per pirmuosius dvejus metus buvo susietas su didesniu neįgalumo laipsniu;
- progresuojanti eiga pasireiškė tik 2 % vaikų ir buvo susieta su trumpesniu laiko tarpu iki negrįžtamos negalios pasiekimo [3].

## GYDYMAS

### Paūmėjimų gydymas

Gliukokortikoidai yra pagrindiniai vaistai vaikų IS paūmėjimams gydyti [65]. Jie greitai mažina uždegimą ir pagreitina atsistatymą po ūminės IS atakos. Metilprednisolonas skiriamas intraveniškai (IV) 20–30 mg/kg kartą per parą [25]. Jeigu paciento simptomai visiškai regresuoja, jokie kiti gliukokortikoidai neskiriami. Pacientams su išliekančia negalia gali būti skiriamas geriamo prednizolono kursas, pradedant nuo 1 mg/kg per dieną ir mažinant dozę iki 5 mg kas dvi dienas. Jeigu, taikant šį gydymą, simptomai recidyvuoja, galima pakartotinai skirti metilprednisoloną (20–30 mg/kg kartą per dieną 5 dienas). Intraveninis imunoglobulinas (IVIG) taip pat gali būti skiriamas šiems pacientams ir tiems, kuriems nepasiekiamas tinkamas atsakas į gliukokortikoidus. Įprasta IVIG dozė yra 400 mg/kg per dieną 5 dienas [48].

### Imunomoduliuojantis gydymas

Tai ilgalaikis IS eigą modifikuojantis gydymas. Šių vaistų efektyvumas ir toleravimas vaikams literatūroje aprašomas ribotai, remiantis atvejų aprašymais [67–71]. Kaip ir suaugusiesiems, interferonas beta ir glatiramero acetatas mažina recidyvų skaičių ir galimai stabdo negalios progresavimą vaikams, sergantiems IS [51, 52]. Italijoje

atliktas stebėjimo tyrimas, apėmęs 65 pacientus, parodė, kad:

- Vidutinis metinių atkryčių skaičius nuo pradinio iki galutinio vertinimo sumažėjo panašiai visose grupėse:
  - » Avonex: nuo 2,4 iki 0,4 karto per metus;
  - » glatiramero acetatas: nuo 2,8 iki 0,25 karto per metus;
  - » Rebif ar Betaferon: nuo 3,2 iki 0,8 karto per metus [49].
- Vidutinis išplėstinės negalios vertinimo skalės (EDSS) indeksas nuo pradinio iki galutinio vertinimo nepasikeitė arba pasikeitė nedaug visose grupėse [67].

Paaugliams paprastai skiriamos pilnos suaugusiųjų dozės:

- glatiramero acetatas: 20 mg poodinė injekcija kartą per dieną arba 40 mg poodinė injekcija tris kartus per savaitę, darant mažiausiai 48 val. tarpą tarp dozių;
- rekombinantinis žmogaus interferonas beta-1a (Avonex): 30 g kartą per savaitę į raumenis;
- rekombinantinis žmogaus interferonas beta-1a (Rebif): 22 g arba 44 g poodinė injekcija tris kartus per savaitę;
- rekombinantinis žmogaus interferonas beta-1b (Betaseron, Betaferon): 8 mln. IU poodinė injekcija kas antrą dieną.

Vaikams iki 10 m. šių vaistų dozė apskaičiuojama vaiko svorį kilogramais padalinus iš 50 kg ir padauginus iš vaistų dozės suaugusiesiems. Visa dozė skiriama vaikams nuo 50 kg [47].

Ligą modifikuojantis gydymas imunomoduliuojančiais vaistais rekomenduojamas vaikams, kurie serga recidyvuojančia remituojančia IS. Glatiramero acetatas, interferonas beta-1a (Avonex), interferonas beta-1a (Rebif) ir interferonas beta-1b (Betaferon) turi panašų klinikinį efektą IS ir imunomoduliuojančio vaisto pirminis pasirinkimas yra daugiausia nulemtas paciento ir šeimos norų. Interferonas beta-1a (Avonex) yra dažniausiai siūlomas pacientams, kadangi injekcijos atliekamos kartą per savaitę. Interferono beta stengiamasi neskirti paaugliams, kurie kartu serga ir depresija, kadangi yra įrodymų, kad šie vaistai gali pasunkinti depresijos simptomus. Šiems pacientams pirmo pasirinkimo vaistas yra glatiramero acetatas [47].

Ligą modifikuojančio gydymo atsakas vertinamas pagal klinikinius simptomus ir neurovizualinius tyrimus. Tarpautinė vaikų IS tyrimų grupė siūlo klinikinį neurologinį ištyrimą atlikti prieš gydymą, praėjus 1 mėn., 3 mėn. ir 6 mėn. nuo gydymo pradžios, vėliau kas 6 mėn. [53]. Kliniškai stabiliems pacientams, kurie neturi paūmėjimų, neurologinis ištyrimas kas metus yra pakankamas. Tarpautinė vaikų IS tyrimų grupė siūlo kartoti MRT kas 6–12 mėnesių po imunomoduliuojančių vaistų skyrimo pradžios. Kliniškai stabiliam pacientui, kuriam neatsirado naujų T2 sekoje arba gadolinio kontrastą kaupiančių židinių, MRT gali būti atliekamas kas metus. Pacientams, kuriems atsirado keli nauji židiniai T2 sekoje ir (ar) keli gadolinio kontrastą kaupiantys židiniai, pakartotinai MRT turi būti atliekamas po 6 mėnesių. Ligą modifikuojančio gydymo pakeitimas turi būti svarstomas tada, kai MRT mato-

mas progresavimas su naujų T2 sekoje ar naujų kontrastą kaupiančių židinių atsiradimu. Ligą modifikuojantis gydymas nesėkmingu laikomas tuomet, kai gydymo metu, 6 mėn. taikant pilnos dozės terapiją, išryškėja viena ar daugiau sąlygų:

- du ar daugiau atkryčių 12 mėn. laikotarpiu, pasireišusių kliniškai ar matomų MRT;
- padidėjęs ar nesumažėjęs atkryčių dažnis;
- naujas T2 sekoje matomas ar gadolinio kontrastą kaupiantis židinis MRT, lyginant su gydymo pradžioje atliktu MRT [47].

Pacientams, kuriems gydymas buvo nesėkmingas, rekomenduojama jį pakeisti.

Retkarčiais vaikams su agresyvia ligos eiga nepavyksta pasiekti adekvataus atsako su standartiniu ligą modifikuojančiu gydymu glatiramero acetatu ir interferonais. Šiems vaikams gali būti tinkamas natalizumabas. Mažiau patrauklus pasirinkimas gali būti mitoksantronas ar ciklofosfamidai. Šių vaistų vartojimas vaikų IS gydyti nėra iki galo ištirtas, tačiau gali būti taikomas, esant agresyviai ligos formai, kai kitas gydymas nėra veiksmingas [42].

Viena didžiausių studijų aprašė 19 vaikų, sergančių itin aktyvia IS forma, kuriems gydyti 28 dienas buvo skiriamas intraveninis natalizumabas (300 mg). Gydymas natalizumabu buvo susietas su klinikinių recidyvų ir MRT židinių aktyvumo sumažėjimu visiems pacientams. Jokių neigiamų poveikių nepastebėta. Tačiau jo vartojimas siejamas su progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos – mirtinos komplikacijos, išsivystymu. Vaistų gamintojai pažymi, kad natalizumabas nėra indikuotinas vaikų IS gydyti, tačiau kai kurie vaikų IS ekspertai teigia, kad galima rizika turi būti lyginama su galima natalizumabo nauda. Todėl natalizumabą rekomenduojama skirti vaikams su agresyvia ar žaibiškai progresuojančia IS, kurios neveikia standartinis modifikuojantis gydymas (glatiramero acetatu ar interferonu beta) ir kai pacientai bei jų tėvai sutinka priimti nedidelę progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos riziką [43].

Mitoksantronas yra patvirtintas suaugusiųjų RRIS ir PPIS gydyti. Tačiau dėl galimo toksinio poveikio širdžiai, padidėjusios leukemijos išsivystymo tikimybės ir iš dalies ribotų naudos įrodymų dauguma ekspertų nepritaria jo skyrimui vaikams [42].

Nauji ligą modifikujantys vaistai, tokie kaip fingolimodas, teriflunomidai, dimetilo fumaratas, alemtuzumabas, yra efektyvūs suaugusiųjų RRIS gydyti. Tačiau šių vaistų nauda nėra iki galo ištirta vaikų IS gydyti, todėl nerekomenduojama skirti vaikams, kol nebus įrodyta kitaip [54].

### Simptominis gydymas

Tuo metu, kai imunomoduliuojantys vaistai skiriami ilgą laiką koreguoti ligos eigą, kasdienių simptomų gydymas lieka svarbiausiu, užtikrinant pacientų gyvenimo kokybę. Nuovargis yra vienas dažniausių IS pacientų nusiskundimų ir apibūdinamas kaip apatija, pervargimas [55]. Kai kuriems vaikams su IS išsivysto depresija.

- amantadinas skiriamas 2,5 mg/kg du kartus per parą (maksimaliai 150 mg/d.) vaikams iki 40 kg ir jaunesniems nei 10 m. Vyresniems vaikams ir suaugusiesiems skiriama 100 mg 2 k./p., o esant reikalui dozė didinama iki maksimalios – 400 mg/d.;
- modafinilas pradedamas skirti nuo 50–100 mg vieną kartą per parą vaikams, jaunesniems nei 10 m. Vyresniems vaikams pradedama nuo 100 mg/d. ir, esant reikalui, dozė didinama iki 300 mg/d.;
- metilfenidatas ir kiti į amfetaminą panašūs vaistai išrašomi dozėmis, kuriomis gydomi vaikų dėmesio sutrikimai. Pirmenybė teikiama ilgo veikimo preparatams;
- fluoksetinas pradžioje skiriamas 10 mg kas antrą dieną dvi savaites, vėliau dozė didinama iki maksimalios: 20 mg/d. – vaikams iki 10 m. ir 40 mg/d. – vyresniems vaikams.

Prieš skiriant fluoksetiną ir kitus antidepresantus, pacientai turi būti išpėti dėl galimo suicidinių minčių padarėjimo. Prieš šių vaistų skyrimą paciento būklė turi būti aptarta su vaikų psichiatru.

IS stipriai paveikia paciento ir visos šeimos gyvenimą. Tai galimai viso gyvenimo liga su vis labiau progresuojančia negalia. Be to, vaikai turi išverti kasdien ar kas savaitę atliekamas imunomoduliuojančio gydymo injekcijas. Tačiau panašu, kad vaikai su diagnoze susitvarko gana gerai, kai tėvai ir kiti šeimos nariai prisitaiko sunkiau. Gydytojai turi aptarti su tėvais galimą paciento ir visos šeimos psichosocialinio gyvenimo pokytį. Kitos problemos, su kuriomis susiduria daugelis pacientų, yra raumenų spazmiškumas, skausmas, šlapimo nelaikymas. Šiems sutrikimams gydyti reikalingos medikamentinės intervencijos ir įvairių sričių specialistų konsultacijos [56].

## APIBENDRINIMAS

Vaikų IS pasireiškia iki 18 m. amžiaus. Tai yra reta liga, ja serga 1,35–2,5 vaiko iš 100 000. Literatūros duomenimis, vaikų IS pasireiškimas, diagnostika, gydymas ir prognozė gali skirtis nuo suaugusiųjų IS. Moksliniai tyrimai vaikų IS srityje siekia išaiškinti genetinius ir aplinkos veiksnius, kurie gali turėti įtakos vaikų IS pasireiškimui.

Vaikų IS nustatoma, remiantis 2010 m. McDonaldo išplitimo erdvėje ir laike kriterijais. 97–99 % IS sergančių vaikų nustatoma recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozės eiga. Vaikų IS diferencinė diagnostika labai plati, ją reikia diferencijuoti nuo ūmaus diseminuoto encefalomyelito, optinio nervo neurito, skersinio mielito, Devic ligos (*neuromyelitis optica*) ir įvairių virusinių, metabolinių, genetinių CNS susirgimų, reumatologinių būklių.

Nors IS pasireiškimas jaunesniame amžiuje yra susijęs su lėtesniu ligos sukeltos negalios progresavimu, vis dėlto, pacientai, sergantys vaikų IS, invalidumo lygį pasiekia jaunesniame amžiuje nei susirgusieji suaugusiųjų amžiuje.

Atsižvelgiant į ligą modifikuojančio gydymo naudą ir įtaką ligos prognozei, labai svarbu laiku diagnozuoti ir skirti ligos eigą modifikuojantį gydymą. Kaip ir suaugusiesiems, interferonas beta ir glatiramero acetatas mažina recidyvų skaičių ir galimai stabdo negalios progresavimą vaikams, sergantiems IS. Tačiau naujų ligą modifikuojančių vaistų efektyvumas ir saugumas vaikams nėra iki galo ištyrtas, todėl jie vaikams naudojami ribotai.

## Literatūra

1. Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111(3): 359–63.
2. Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev* 2003; 25(4): 229–32.
3. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2603–13.
4. Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005; 23(1): 61–75.
5. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(22): 12877–82.
6. Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4(3): 245–52.
7. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology* 2000; 11(2): 220–4.
8. Bray PF, Luka J, Culp KW, Schlight JP. Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. *Neurology* 1992; 42(9): 1798–804.
9. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *The Lancet Neurology* 2007; 6(9): 773–83.
10. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(12): 1176–82.
11. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(8): 1095–109.
12. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330(7483): 120.
13. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61(6): 504–13.
14. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23): 2832–8.
15. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, et al. Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology* 2002; 59(7): 1006–10.
16. Gusev E, Boiko A, Bikova O, Maslova O, Guseva M, Boiko S, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104(3): 203–7.
17. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liquori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS:

- comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59(12): 1922–8.
18. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005; 64(5): 891–4.
  19. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology* 2008; 70(20): 1891–7.
  20. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Muiola L, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology* 2010; 75(13): 1134–40.
  21. Goretti B, Portaccio E, Ghezzi A, Lori S, Muiola L, Falautano M, et al. Fatigue and its relationships with cognitive functioning and depression in paediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18(3): 329–34.
  22. MacAllister WS, Christodoulou C, Troxell R, Milazzo M, Block P, Preston TE, et al. Fatigue and quality of life in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15(12): 1502–8.
  23. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Hakiki B, Niccolai C, Lori S, et al. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology* 2014; 83(16): 1432–8.
  24. Cardoso M, Olmo NR, Fragoso YD. Systematic review of cognitive dysfunction in pediatric and juvenile multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2015; 53(4): 287–92.
  25. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19(10): 1261–7.
  26. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, 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.
  27. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 292–302.
  28. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72(2): 211–23.
  29. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004; 127(Pt 9): 1942–7.
  30. Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, Strober JB, Glenn OA, Waubant E. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology* 2008; 71(14): 1090–3.
  31. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol* 2009; 66(8): 967–71.
  32. Ghassemi R, Antel SB, Narayanan S, Francis SJ, Bar-Or A, Sadovnick AD, et al. Lesion distribution in children with clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2008; 63(3): 401–5.
  33. Yeh EA, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Ramasamy DP, Willis L, Cox JL, et al. Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132(Pt 12): 3392–400.
  34. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, 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.
  35. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10(5): 436–45.
  36. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10(12): 1065–73.
  37. Boutin B, Esquivel E, Mayer M, Chaumet S, Ponsot G, Arthuis M. Multiple sclerosis in children: report of clinical and paraclinical features of 19 cases. *Neuropediatrics* 1988; 19(3): 118–23.
  38. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66(2): 172–7.
  39. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129(Pt 3): 595–605.
  40. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66(1): 54–9.
  41. Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, Fuiani A, Cataldi S, Di Monte E. Atypical forms of multiple sclerosis or different phases of a same disease? *Neurological Sciences* 2004; 25(4): 323–5.
  42. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009; 72(11): 968–73.
  43. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood. Center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007; 68(18): 1474–80.
  44. O'Mahony J, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick AD, Marrie RA, Banwell B, et al. Masquerades of acquired demyelination in children: experiences of a national demyelinating disease program. *J Child Neurol* 2013; 28(2): 184–97.
  45. Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoets CE, Hintzen R, Group DPMS. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology* 2010; 74(18): 1412–5.
  46. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68(16 Suppl 2): S54–65.
  47. Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17(3): 336.
  48. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child* 2003; 88(2): 122–4.
  49. Oishi M, Mochizuki Y. Multiple sclerosis presenting as acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1998; 160(1): 100–1.



50. Menor F. Demyelinating diseases in childhood: diagnostic contribution of magnetic resonance. *Rev Neurol* 1997; 25(142): 966.
51. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113(Pt 2): 291–302.
52. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123(Pt 12): 2407–22.
53. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51(6): 480–6.
54. Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* 1996; 38(6): 560–5.
55. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 525–8.
56. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45(4): 435–7.

**M. Stančiukaitė, J. Grikinienė**

## **PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS: A LITERATURE REVIEW**

### **Summary**

Pediatric multiple sclerosis is multiple sclerosis in children up to 18 years of age. Pediatric multiple sclerosis is a rare disorder and accounts for 1.35 to 2.5 per 100,000 children. Literature data show that manifestation, diagnosis, treatment, and prognosis of pediatric multiple sclerosis may differ from adult multiple sclerosis. Studies in the field of pediatric multiple sclerosis aim to clarify genetic and environmental factors that can affect the manifestation of the disease. In this article we overview the pathogenesis, clinical data, diagnosis, and treatment of pediatric multiple sclerosis. Timely diagnosis and disease modifying therapy are very important considering the benefits of disease modifying therapy and impact on the prognosis of the disease.

**Keywords:** pediatric multiple sclerosis, demyelination, pediatric multiple sclerosis symptoms, treatment of pediatric multiple sclerosis.

Gauta:  
2017 04 14

Priimta spaudai:  
2017 04 28