

Πολλαπλή Σκλήρυνση στην παιδική ηλικία

Σαραβάκος Παναγιώτης, Παυλίδου Ευτέρπη, Γκαμπέτα Αναστασία, Παύλου Ευάγγελος

Β' Παιδιατρική Κλινική, Παιδονευρολογικό τμήμα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, "ρήξη" του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας. Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών. Η διάγνωση της στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ, και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι ποικίλες και εστιάζονται περισσότερο στη χρήση στεροειδών και γ-σφαιρίνης, ενώ τελευταία δεδομένα προτείνουν τη χορήγηση ιντερφερόνης. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

Λέξεις-κλειδιά: πολλαπλή σκλήρυνση, απομυελινωτικά νοσήματα, παιδική ηλικία

Multiple Sclerosis in childhood

Saravakos Panagiotis, Pavlidou Efterpi, Gkampeta Anastasia, Pavlou Evangelos

2nd Pediatric Department, Pediatric Neurology Section, AHEPA University Hospital

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is considered as the major cause of acquired neurological insult in young adults and the commonest demyelinating disease of the central nervous system (CNS). It is an inflammatory disease, which is characterized by areas of demyelination, rupture of the blood-brain barrier and diffuse disorder of the white matter. MS is considered rarer in childhood. However, a percentage of 3-10% has the first episode of MS in age less than 16 years old. The diagnosis of MS in childhood requires clinical and laboratory data, which detect the demyelinating episodes of the CNS, leading to the exclusion of other pathologic conditions. The therapeutic options are variable and focus more on the use of steroids and intravenous immunoglobulins, while recent data suggest the use of interferon. In this review, we present the latest bibliographic data concerning the epidemiological characteristics, the etiology, the clinical course of the disease, the available diagnostic methods and the main treatment options.

Key words: multiple sclerosis, demyelinating disorders, childhood

Εισαγωγή

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) αποτελεί την κυριότερη αιτία επίκτητης νευρολογικής βλάβης σε νεαρούς ενήλικες και τη συχνότερη απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)¹. Πρόκειται για φλεγμονώδη νόσο που χαρακτηρίζεται από εστίες απομυελίνωσης, "ρήξη" του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και διάχυτη διαταραχή της λευκής ουσίας². Παρόλο που η νόσος προσβάλλει συνήθως άτομα στην τρίτη ή τέταρτη δεκαετία της ζωής τους, η ΠΣ αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα στα παιδιά^{3,4}. Αυτό

οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη κλινική υποψία, καθώς και στη συμβολή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Η ΠΣ στην παιδική ηλικία αντιστοιχεί στο 10% όλων των περιπτώσεων, ενώ η μικρότερη ηλικία έναρξης της νόσου είναι περίπου 10 μηνών^{5,6}.

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η νόσος υποτροπιάζει συχνά και με μεγαλύτερο αριθμό υποτροπών συγκριτικά με τους ενήλικες^{7,8}. Η αιτιολογία δεν είναι απόλυτα σαφής, αν και ενοχοποιείται η επίδραση κάποιου περιβαλλοντικού παράγοντα σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι

αποπροσανατολιστική, ενώ η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών δεν έχουν τεκμηριωθεί στα παιδιά⁹.

Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και την κλινική εικόνα της νόσου, τις διαθέσιμες διαγνωστικές μεθόδους καθώς και τις κυριότερες θεραπευτικές επιλογές.

Διαγνωστικά κριτήρια

Η διάγνωση της ΠΣ στα παιδιά απαιτεί κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία, τα οποία εντοπίζουν τα απομυελινωτικά επεισόδια του ΚΝΣ, και οδηγούν στον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων¹⁰. Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι μονοεστιακή ή πολυεστιακή, και η ευρεία κατανομή των βλαβών οδηγεί σε ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων όπως απώλεια συνείδησης, μυϊκή αδυναμία, απώλεια όρασης, έλλειψη συντονισμού, γνωστική δυσλειτουργία, κόπωση, άλγος, διαταραχή των σφιγκτήρων^{11,12}. Η μεγαλύτερη πρόκληση στην αντιμετώπιση της ΠΣ είναι ότι το κλινικό προφίλ της αλλάζει μέσα στο χρόνο. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της ΠΣ διαχωρίζονται από τη διάσταση στο χώρο και στο χρόνο.

α) Διάσταση στο χώρο

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πλήρωση των κριτηρίων της διάστασης στο χώρο (dissemination in space), σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια, του 2010, κατά McDonald¹¹. Η MRI θα πρέπει συνεπώς να πληροί τουλάχιστον 2 από τα 4 κριτήρια του Πίνακα 1.

Η ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) δεν θεωρείται σήμερα ικανή για να υποκαταστήσει τη διενέργεια της μαγνητικής τομογραφίας προκειμένου να τεθεί η διάγνωση. Τα θετικά όμως ευρήματα από την ανάλυση του ENY (αυξημένος δείκτης IgG ή ≥ 2 ολιγοκλωνικές δέσμες) είναι χρήσιμα για την επιβεβαίωση της φλεγμονώδους απομυελινωτικής φύσης της υποκείμενης νόσου, την αξιολόγηση πιθανής εναλλακτικής διάγνωσης και την πρόβλεψη της κλινικά βέλους ΠΣ.

β) Διάσταση στο χρόνο

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για το κριτήριο της διάστασης στο χρόνο (dissemination in time), ακόμα και απουσία ενός καινούργιου απομυελινωτικού επεισοδίου (Πίνακας 2).

Τα παραπάνω κριτήρια ανταποκρίνονται και στους περισσότερους παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ, ιδίως σε αυτούς με εμφάνιση οξείας απομυελίνωσης.

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ΠΣ θεωρείται σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία. Ωστόσο, ποσοστό 3-10% εμφανίζει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ σε ηλικία κάτω των 16 ετών¹³. Η συ-

χνότητα εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται περίπου σε 1,35-2,5:100.000 γενικά στην παιδική ηλικία και 0,4-1,4:100.000 για τα βρέφη και τα μικρά παιδιά, αν και παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων χωρών. Έτσι, αναφέρεται συχνότητα από 1-10:100.000 στην Ιαπωνία και μέχρι 248:100.000 στον Καναδά^{11,12}. Γενικότερα, οι περιοχές που απομακρύνονται από τον Ισημερινό (Καναδάς και Βόρεια Ευρώπη) θεωρούνται περιοχές υψηλού κινδύνου. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι άτομα που μεταναστεύουν σε περιοχές υψηλού κινδύνου κατά την παιδική ηλικία αποκτούν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου της χώρας στην οποία εγκαθίστανται¹⁴. Σε ό,τι αφορά την ηλικία εμφάνισης της νόσου στα παιδιά, η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται μεταξύ 9 και 13 ετών, ενώ θεωρείται σπάνια σε μικρότερες ηλικίες⁷.

Η αναλογία μεταξύ των δύο φύλων διαφοροποιείται ανάλογα με την ηλικία. Έτσι, σε ηλικίες μικρότερες των 6 ετών, η αναλογία κοριτσιών : αγοριών είναι 0,8:1, αυξάνεται σε 1,6:1 σε ηλικίες 6-10 ετών και σε 2,1:1 στα παιδιά μεγαλύτερα των 10 ετών, συγκριτικά με τους ενήλικες, όπου η αντίστοιχη αναλογία είναι κατά προσέγγιση 3:1⁷. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στα θήλεα άτομα πιθανώς αντικατοπτρίζει κάποιον ορμονικό συντελεστή στην παθογένεια της νόσου. Ποικίλες θεωρίες έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την υπεροχή των θήλεων ατόμων, ιδίως μετά την εφηβεία. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που εκτίθενται σε κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα, οι φυλετικές ορμόνες και άλλοι νευρο-ενδοκρινικοί παράγοντες δρουν ως ρυθμιστές της ανοσιακής απάντησης. Φαίνεται ότι ενώ στην ΠΣ τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν σε εκτροπή του ανοσιακού συστήματος σε Th1 απάντηση, η μεγάλη αύξηση των γυναικείων ορμονών κατά την κύηση οδηγεί σε παροδική στροφή προς Th2 ανοσιακή απάντηση¹⁵. Επιπροσθέτως, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος υποτροπών (έως και διπλάσιος) τους πρώτους μήνες μετά τον τοκετό¹⁶.

Αιτιολογία

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή. Φαίνεται ότι εμπλέκονται περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιδρούν σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα. Η γενετική προδιάθεση υποστηρίζεται από το γεγονός ότι ένα ποσοστό 6-21% των παιδιών με ΠΣ έχουν συγγενή πρώτου, δεύτερου ή τρίτου βαθμού που πάσχει από τη νόσο^{8,17}. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι περίπου 5%, αντιπροσωπεύοντας, όμως, 20-40 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, όπου η συχνότητα είναι περίπου 0,2%^{1,18}. Σε μονοωογενείς διδύμους ο κίνδυνος αγγίζει το 30%¹⁹, σε αντίθεση με 2,4% στους διζυγωτικούς διδύμους, υπογραμμίζοντας το ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ΠΣ²⁰. Επίσης, ο κίνδυνος αυξάνεται παράλληλα με τον αριθ-

μό των προσβεβλημένων συγγενών και τη μικρότερη ηλικία εμφάνισης²¹. Επιπλέον, ορισμένα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA) έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και συγκεκριμένα τα HLA DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602, χωρίς όμως να είναι από μόνα τους αναγκαία ή επαρκή για την εκδήλωση της ΠΣ²²⁻²⁵. Τελευταία, έχει επίσης αναφερθεί συσχέτιση της ΠΣ με πολυμορφισμούς του γονιδίου ST8SIA1, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12p12 και κωδικοποιεί την ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 1²⁶.

Στους διάφορους αιτιολογικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που πιθανώς να σχετίζονται με τη νόσο υπάγονται ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, τα επίπεδα της βιταμίνης D και το κάπνισμα. Ο καθορισμός του ρόλου των ιογενών λοιμώξεων στην εμφάνιση της ΠΣ δεν είναι εύκολος, εάν αναλογιστεί κανείς το χρόνο επώασης που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης στον ιό και της έναρξης της νόσου. Θεωρείται ότι κάποιος ιογενής παράγοντας μπορεί να εμπλέκεται στην παθολογία της ΠΣ μέσω πληθώρας μηχανισμών¹:

α) Παροδική ή εμμένουσα λοίμωξη εκτός του ΚΝΣ μπορεί να ενεργοποιήσει τα αυτοαντιδρώντα T κύτταρα μέσω μηχανισμού μοριακής μίμησης ή άλλων μη ειδικών μηχανισμών.

β) Λοίμωξη του ΚΝΣ μπορεί να επάγει σειρά γεγονότων που εννοούν την "αυτό-ανοσία" (ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, απελευθέρωση αντιγόνων του ΚΝΣ).

γ) Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ΚΝΣ μπορεί να προδιαθέτουν σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεγμονής και απομυελίνωσης.

δ) Η εμμένουσα ιογενής λοίμωξη του ΚΝΣ πιθανώς να διεγείρει φλεγμονώδεις διεργασίες βλαπτικές στα ολιγοδενδροκύτταρα ή να ασκεί άμεση βλαπτική επίδραση σε αυτά.

Συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό δεν έχει φανεί σημαντική συσχέτιση με τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, ιλαρά, ερυθρά, παρωτίτιδα, κοκκύτη, απλό έρπητα τύπου 1, έρπητα ζωστήρα και παρβοϊό B19, αλλά η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV) αυξάνει 3-5 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου^{27,28}.

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει αποδοθεί στο ρόλο των εμβολιασμών ως προς την "πυροδότηση" των απομυελινωτικών επεισοδίων. Ωστόσο, ο εμβολιασμός έναντι του τετάνου, της ηπατίτιδας B και του ιού της γρίπης δεν έχει φανεί να σχετίζεται ούτε με την αρχική εκδήλωση ΠΣ αλλά ούτε και με την εμφάνιση υποτροπών²⁹⁻³¹.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την ΠΣ με τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D³². Πληθυσμοί που διαβιώνουν σε υψηλό υψόμετρο, αλλά προσλαμβάνουν υψηλές συγκεντρώσεις της βιταμίνης D παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΠΣ. Παράλληλα, η έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και η ενίσχυση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης D ήδη από την παιδική ηλικία φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο εκδήλω-

σης ΠΣ. Η από του στόματος χορήγηση της εν λόγω βιταμίνης δεν αναπαράγει πλήρως την επίδραση της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, αφού έχει αποδειχθεί ότι η τελευταία διεγείρει νευρο-ενδοκρινικές και ανοσοτροποποιητικές διεργασίες που πιθανώς να λειτουργούν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με την από το δέρμα παραγόμενη βιταμίνη³².

Ένας άλλος ισχυρός αιτιολογικός παράγοντας αποτελεί το παθητικό κάπνισμα. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης του πρώτου επεισοδίου ΠΣ υπερδιπλασιάζεται, όταν οι γονείς είναι καπνιστές και αυξάνει περαιτέρω όταν τα παιδιά εκτίθενται στο κάπνισμα για διάστημα πέραν της δεκαετίας³³. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι Hedstrom και συν. διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της ύπαρξης δύο συγκεκριμένων γενετικών παραγόντων κινδύνου, την παρουσία του HLA-DRB*15 και την απουσία του HLA-A*02³⁴.

Κλινική Εικόνα

Η πρώτη κλινική εκδήλωση της ΠΣ στα παιδιά μπορεί να αντανakλά οποιοδήποτε από τα επίκτητα απομυελινωτικά σύνδρομα: οπτική νευρίτιδα, οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (ADEM), πολυεστιακή ή μονοεστιακή νευρολογική δυσλειτουργία ή οξεία εγκάρσια μυελίτιδα³⁵. Ένα ποσοστό περίπου 50-70% των παιδιών θα εμφανίσει πολυεστιακή - πολυσυμπτωματική κλινική εικόνα, ενώ το 30-50% θα εμφανίσει μονοεστιακή κλινική εικόνα. Συγκεκριμένα, η μονοεστιακή συμπτωματολογία μπορεί να περιλαμβάνει οπτική νευρίτιδα (10-22%), κινητική δυσλειτουργία (30%), αισθητικά συμπτώματα (15-30%), αταξία (5-15%) ή συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους (25%)^{5,31,36}. Η μονοσυμπτωματική εμφάνιση είναι τυπική στην ΠΣ των ενηλίκων, ενώ η πολυσυμπτωματική εμφάνιση είναι συχνότερη στην ΠΣ της παιδικής ηλικίας.

Ανεξαρτήτως αιτιολογίας, μπορούμε να διαχωρίσουμε δύο κύριες κλινικές εκδηλώσεις της οξείας απομυελίνωσης του ΚΝΣ. Η πρώτη περιγράφεται συχνότερα σε ασθενείς μικρής ηλικίας (< 10 ετών) και τα συμπτώματα αναφέρονται με τον μη ειδικό όρο «οξεία εγκεφαλίτιδα», που μπορεί να περιλαμβάνει πυρετό, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης και της νοητικής λειτουργίας, ημιπληγία ή διπληγία, δυσλειτουργία της παρεγκεφαλίδας ή του εγκεφαλικού στελέχους και οπτική νευρίτιδα. Η εμφάνιση σπασμών δεν είναι αρκετά συχνή, αλλά παρατηρείται στο 22% των παιδιών ηλικίας μικρότερης των 6 ετών, υποδεικνύοντας μια πιο επιθετική πορεία της νόσου^{37,38}. Επιπλέον, είναι δυνατόν να συνυπάρχει και συμπτωματολογία από προσβολή των βασικών γαγγλίων³¹. Αντίθετα, στην ηλικία αυτή, θεωρείται σπανιότερη η εκδήλωση μεμονωμένων συμπτωμάτων προσβολής του ωτιαίου μυελού³⁹.

Ο δεύτερος τρόπος κλινικής παρουσίας είναι πιο

συχνός στην εφηβική ηλικία και εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες με τα οξεία απομυελινωτικά επεισόδια των ενηλίκων. Συγκεκριμένα, είναι δυνατόν να εμφανισθούν μεμονωμένα ή συνδυασμός νευρολογικών συμπτωμάτων, όπως οπτική νευρίτιδα, ημιπάρεση, συμπτώματα δυσλειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους και αισθητικές διαταραχές, συνήθως όμως χωρίς ελάττωση του επιπέδου συνείδησης ή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας³⁸.

Κόπωση σε βαθμό που να περιορίζει τις δημιουργικές δραστηριότητες, αναφέρεται σε ποσοστό 40% των παιδιών με ΠΣ, και σε ποσοστό 75% του συνόλου των ασθενών, με χαρακτηριστική επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τις απογευματινές ώρες³⁷. Η κόπωση στην ΠΣ οφείλεται σε δυσλειτουργία του ανοσοιακού συστήματος, νευρο-ενδοκρινικές και νευρο-διαβιβαστικές τροποποιήσεις, καθώς και σε επιπρόσθετους παράγοντες, όπως οι διαταραχές ύπνου, η ύπαρξη πόνου, αλλά και στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων⁴⁰.

Κάθε επεισόδιο μπορεί να διαρκέσει από μέρες μέχρι εβδομάδες. Τα επεισόδια μπορεί να εμφανιστούν απουσία κάποιου εμφανούς εκλυτικού παράγοντα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις μια οξεία λοίμωξη ή μια οξεία μεταβολική διαταραχή μπορεί να προδιαθέσουν στην πρόκλησή τους.

Γνωσιακές δυσλειτουργίες έχουν αναφερθεί σε ποσοστό 30-66% των παιδιών με ΠΣ και επιδεινώνονται επιπλέον με την αυξανόμενη διάρκεια της νόσου και τη μικρότερη ηλικία έναρξης της^{41,42}. Αναφέρεται ότι ένα ποσοστό 10-24% των παιδιών με ΠΣ έχουν ήδη γνωσιακά ελλείμματα ή διαταραχές της μνήμης μόλις ένα χρόνο από την έναρξη της νόσου, ενώ το 70% θα εμφανίσουν παρόμοια συμπτωματολογία μέσα στα δύο πρώτα χρόνια, σε αντίθεση με τους ενήλικες όπου η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών συμβαίνει συνήθως σταδιακά^{43,44}.

Η οπτική νευρίτιδα (ΟΝ) αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της ΠΣ σε ποσοστό 14-35% των παιδιών, ενώ το 50% των ασθενών θα παρουσιάσουν ένα τουλάχιστον επεισόδιο οπτικής νευρίτιδας κατά τη διάρκεια της ζωής τους¹. Εκδηλώνεται με ελαττωμένη ετερόπλευρη οπτική οξύτητα, πόνο κατά την οφθαλμική κίνηση, μειωμένη χρωματική αντίληψη, σκοτώματα, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα προσβολής του ΚΝΣ³⁵. Η αμφοτερόπλευρη ΟΝ φαίνεται να παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΠΣ συγκριτικά με την ετερόπλευρη, σε μικρότερο, όμως, βαθμό στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες⁴⁵.

Διαγνωστική προσέγγιση

Η διαγνωστική προσέγγιση της ΠΣ στα παιδιά περιλαμβάνει, πέραν της ενδελεχούς κλινικής εξέτασης, τον ανοσοολογικό έλεγχο, την εξέταση του ΕΝΥ, τα προκλητά δυναμικά και την μαγνητική τομογραφία.

Σε ό,τι αφορά το ΕΝΥ, η ληκτοκυττάρωση παρατηρεί-

ται σε ποσοστό 66% των ασθενών⁴⁶. Οι πρωτεΐνες στο ΕΝΥ κυμαίνονται μεταξύ 100-720 mg/L. Ολιγοκλωνικές δέσμες παρατηρούνται σε ποσοστό 75% των παιδιών με κλινικά επιβεβαιωμένη ΠΣ. Το ποσοστό αγγίζει το 81% με την πρόοδο της νόσου^{18,47}. Ωστόσο, στα παιδιά η μη ανεύρεση ολιγοκλωνικών δεσμών δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΠΣ. Επιπλέον, ολιγοκλωνικές ζώνες στο ΕΝΥ ανευρίσκονται και σε άλλες φλεγμονώδεις και λοιμώδεις παθήσεις του ΚΝΣ. Ολιγοκλωνικές δέσμες είναι λιγότερο πιθανόν να είναι θετικές σε παιδιά με ΑDEM, ενώ σπάνια ανευρίσκονται σε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα^{48,49}, όπου και συνήθως είναι παροδικές.

Ο έλεγχος των προκλητών δυναμικών μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να επιβεβαιώσει τη βλάβη. Σε μια μελέτη 156 παιδιών με ΠΣ, εξετάστηκαν τα προκλητά δυναμικά στα 85 (55%) και βρέθηκαν παθολογικά ευρήματα σε ποσοστό 56%, ενώ μόλις το 40% παρουσίαζαν διαταραχές όρασης⁵⁰. Πάντως το ποσοστό θετικών οπτικών προκλητών δυναμικών είναι πολύ μεγαλύτερο σε περίπτωση συνύπαρξης οπτικής νευρίτιδας, φτάνοντας σε μια άλλη μελέτη το 96%⁴⁵.

Τα συνήθη ευρήματα στην MRI περιλαμβάνουν ωοειδείς περιοχές αυξημένου σήματος στις ακολουθίες πυκνότητας πρωτονίων και T2 ακολουθίες, εντοπιζόμενες στην εν τω βάθει λευκή ουσία, καθώς και εμπλουτισμό των περιοχών αυτών μετά από έγχυση γαδολινίου στις T1 ακολουθίες, ως αποτέλεσμα της παροδικής ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού τη στιγμή δημιουργίας νέων βλαβών. Εάν οι εμπλουτιζόμενες βλάβες γίνουν μόνιμες, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με νευραξονική απώλεια και σοβαρή καταστροφή της θεμέλιας ουσίας⁵¹. Η MRI με χορήγηση γαδολινίου θεωρείται 5-10 φορές πιο ευαίσθητη από τα κλινικά δεδομένα στην αξιολόγηση της δραστηριότητας της νόσου, λόγω της πρώιμης ρήξης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού⁵². Σε κάθε νέο επεισόδιο, είναι δυνατόν να ανιχνευθούν 5-10 πρωτοεμφανιζόμενες απομυελινωτικές πλάκες στον έλεγχο με MRI⁵³. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό βλαβών στην αρχική MRI συγκριτικά με τους ενήλικες, ιδίως στο εγκεφαλικό στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στους ενήλικες⁵⁴.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου παρουσιάζουν 85% ευαισθησία και 98% ειδικότητα για τη διάγνωση της ΠΣ στα παιδιά: 1) παρουσία ≥ 5 βλαβών, 2) ≥ 2 περικολιλιακές εστίες και 3) ≥ 1 βλάβη στο εγκεφαλικό στέλεχος⁵⁵. Επιπλέον, ο συνδυασμός οποιονδήποτε από τα ακόλουθα στοιχεία μπορεί να διακρίνει το πρώτο επεισόδιο ΠΣ από επεισόδιο ΑDEM: παρουσία "μελανών οπών" στις T1 ακολουθίες, παρουσία ≥ 2 περικολιλιακών εστιών και απουσία διάχυτων αμφοτερόπλευρων αηλιώσεων⁵⁶.

Διαφορική διάγνωση

Επειδή η ΠΣ είναι σχετικά σπάνια κατά την παιδική ηλικία, θα πρέπει πρωτίστως να αποκλεισθούν άλλα αίτια επίκτητης απομυελίνωσης, όπως η οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα (acute disseminating encephalomyelitis, ADEM), η εγκάρσια μυελίτιδα, και άλλες παθήσεις της λευκής ουσίας^{57,58}. Τυπικά, το ADEM εμφανίζεται έπειτα από ανοσοποίηση, λοίμωξη ή και χωρίς κανέναν εκλυτικό παράγοντα, αλλά και η ΠΣ μπορεί να εκδηλωθεί έπειτα από ανοσολογικό ερέθισμα. Το ADEM μπορεί να εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, πυρετό και υπνηλία, ωστόσο παρόμοια κλινική εικόνα μπορεί να εμφανίσει και η ΠΣ, ειδικά στις μικρές ηλικίες. Η MRI δείχνει εκτεταμένες πολυεστιακές βλάβες στη λευκή ουσία αλλά δεν αρκούν για να γίνει ασφαλής διαφορική διάγνωση από την ΠΣ. Ωστόσο, σε επαναληπτικές MRIs φαίνεται η παρουσία καινούργιων βλαβών, οι οποίες συνηγορούν υπέρ της ΠΣ. Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) μπορεί να μη βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση, ενώ ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY μπορεί να βρεθούν και στο ADEM. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να τεθεί η διάγνωση με την έναρξη της νόσου. Ωστόσο, η πρώτη γραμμής θεραπεία, δηλαδή τα κορτικοστεροειδή, είναι ίδια και για τις δύο καταστάσεις.

Επίσης, υπάρχουν καταστάσεις που μπορεί να “μιμηθούν” την κλινική εικόνα της ΠΣ. Αρκετά σημεία “κλειδιά” βοηθούν στη διαφορική διάγνωση: 1) δεδομένου ότι η πρωτοπαθής προϊούσα ΠΣ είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά, προοδευτική εκφύλιση των νευρώνων χωρίς υποτροπές θα πρέπει να θέσει την υπόνοια συγγενών λευκοδυστροφιών (π.χ. μεταχρωματική λευκοδυστροφία, νόσος Alexander, νόσος Krabbe, μιτοχονδριακές ή άλλες μεταβολικές παθήσεις), 2) προϋπάρχουσα αναπτυξιακή καθυστέρηση δεν είναι τυπικό γνώρισμα της ΠΣ, αν και μπορεί να εγκατασταθεί στην πορεία της νόσου, 3) οικογενειακό ιστορικό νευροεκφυλιστικής νόσου της λευκής ουσίας θα μας οδηγήσει σε κληρονομικές παθήσεις όπως η νόσος Pelizeaus Merzbacher, κ.α., 4) εμμένουσα κεφαλαλγία, αρθραλγίες, εξάνθημα θέτουν την υπόνοια αγγειίτιδας ή συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

Αντιμετώπιση

Στα παιδιά, το οξύ επεισόδιο αντιμετωπίζεται, συνήθως, με χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης, κατά προτίμηση ενδοφλέβια, σε δόση $\leq 30\text{mg/kg}$ ή κατά άλλους μέχρι 40mg/kg , για τα παιδιά σωματικού βάρους $\leq 30\text{kg}$, και 1gr/ημερησίως για τα παιδιά βάρους $>30\text{kg}$, επί 3-5 ημέρες. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή επιταχύνει την αποκατάσταση από τις υποτροπές. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των κορτικοστεροειδών στην ΠΣ παραμένει άγνωστος⁵⁹. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης είναι η ελάττωση του οιδήματος, η σταθεροποίηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η ελάττωση των κυτταροκινών

που προάγουν τη φλεγμονή και η επαγωγή της απόπτωσης των T-κυττάρων⁶⁰. Η επιτρεπόμενη συχνότητα ενδοφλέβιας χορήγησης κορτικοστεροειδών δεν έχει αποσαφηνισθεί, αλλά προτείνεται να μη χορηγούνται πάνω από τρεις φορές ανά έτος⁶¹.

Η πλάσμαφαίρεση αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική μέθοδο σε ποικίλες αυτοάνοσες νευρολογικές παθήσεις. Πιστεύεται ότι η ευεργετική δράση της πλάσμαφαίρεσης οφείλεται στην απομάκρυνση κυκλοφορούντων φλεγμονωδών μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένων αυτοαντισωμάτων, ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτταροκινών. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν η θεραπεία χορηγείται εντός 4-6 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων. Έχει αναφερθεί μικρός μόνο αριθμός παιδιατρικών ασθενών στους οποίους έχει χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη μέθοδος, αλλά με ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{62,63}.

Η χορήγηση γ-σφαιρίνης (IVIg) αποτελεί ένα κλασματοποιημένο παράγωγο αίματος που αποτελείται από συμπυκνωμένη ανοσοσφαιρίνη IgG, που προέρχεται από δεξαμενή πλάσματος 3.000-10.000 ή και περισσότερων ανθρώπων. Λόγω των ανοσοτροποποιητικών της ιδιοτήτων, έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Η IVIg προτείνεται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΣ των οποίων τα συμπτώματα υποτροπιάζουν μετά ημέρες ή εβδομάδες της διακοπής των στεροειδών. Το δοσολογικό σχήμα που προτείνεται είναι $0,4\text{ g/kg}$ χορηγούμενα αρχικά για 5 ημέρες, ακολουθούμενα από ώση IVIg ανά δύο ή τρεις μήνες για διάστημα 6 μηνών μέχρι 1 έτους⁶⁴. Άλλο θεραπευτικό σχήμα που έχει χρησιμοποιηθεί είναι IVIg 1 g/kg/day μηνιαίως για δύο ημέρες για παιδιά βάρους $<50\text{kg}$, ή για διάστημα 4-5 ημερών για παιδιά βάρους $>50\text{kg}$ ^{65,66}.

Βάσει μεγάλων κλινικών μελετών σε ενήλικες ασθενείς με ΠΣ, ο FDA (US Food and Drug Administration) και ο EMEA (European Medicines Agency) έχουν εγκρίνει τροποποιητικά της νόσου φάρμακα για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας μορφής της νόσου. Αυτά περιλαμβάνουν τα σκευάσματα: ιντερφερόνης-β (IFN-β), οξική γλατιραμέρη (glatiramaer acetate), το μονοκλωνικό αντίσωμα ναταλιζουμάμπη (natalizumab) και ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας μιτοξαντρόνη (mitoxantrone).

Η ιντερφερόνη-β (IFN-β) είναι μια σχετικά μικρή πρωτεΐνη (μεγέθους περίπου 1/10 του μεγέθους της ανοσοσφαιρίνης IgG), η οποία ασκεί την πολύπλοκη δράση της επάγοντας διάφορες γενετικές και μεταβολικές διαδικασίες⁶⁷. Η ιντερφερόνη χρησιμοποιήθηκε στην ΠΣ, επειδή θεωρείται ότι ελαττώνει τη σύνθεση της IgG μέσω άμεσης επίδρασης στα πλάσματοκύτταρα και στη λειτουργία των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (Natural killer cells)⁶⁸. Επιπλέον, αναστέλλει τον πολυκλωνικό πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και ελαττώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ανακατευθύνοντας την ανοσιακή απάντηση από τη φλεγμονώδη Th1 σε Th2 τύπου⁶⁹. Η IFN-β

σταθεροποιεί τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ελαττώνοντας τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων, πιθανότατα μέσω ελάττωσης των μορίων προσκόλλησης του ενδοθηλίου (VCAM και ICAM) και της παραγωγής χημειοκινών και μεταλλοπρωτεϊνών της θηλής ουσίας⁷⁰⁻⁷².

Τελευταία δεδομένα προτείνουν θεραπεία με IFN-β ή οξική γλατιραμέρη αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση της ΠΣ. Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι ανώτερη κατά τη διάρκεια των πρώιμων φλεγμονωδών φάσεων της νόσου συγκριτικά με αργότερα στάδια. Τα έως σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι η IFN-β και η οξική γλατιραμέρη είναι ασφαλή και καλώς ανεκτά στον παιδιατρικό πληθυσμό⁷³. Η θεραπεία με IFN-β ελαττώνει σημαντικά το κίνδυνο υποτροπών κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της νόσου⁷⁴.

Το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, αλλά σύμφωνα με το πρόσφατο European Consensus⁷⁵, η έναρξη της θεραπείας με IFN-β προτείνεται να αρχίζει στο 25-50% της δόσης των ενηλίκων με προοδευτική αύξηση σε διάστημα 2-3 μηνών στην πλήρη δόση των ενηλίκων. Έχουν χρησιμοποιηθεί η ενδομυϊκή και υποδόρια IFN-β1a, και η υποδόρια IFN-β1b. Διάφορες αναδρομικές μελέτες καταλήγουν στην τιτλοποίηση της δόσης στα 30μg μία φορά ημερησίως για την ενδομυϊκή IFN-β1a, και 22 ή 44μg τρεις φορές ημερησίως για την υποδόρια IFN-β1a⁷⁶⁻⁸¹.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς υπό θεραπεία με IFN-β είναι σπάνιες και γενικά η θεραπεία με IFN-β θεωρείται καλώς ανεκτή^{76,79,81,82}. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων γριπώδους συνδρομής, σε ποσοστό έως 65%, και ακολουθούν η λευκοπενία (8-27%), η θρομβοπενία (16%), η αναιμία (12%) και η παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων (21-33%). Στις τοπικές επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται τοπικές αντιδράσεις (>66%), αποστήματα (6%) και νέκρωση στο σημείο της ένεσης (6%), στις περιπτώσεις υποδόριας χορήγησης του φαρμάκου^{76,79-81}. Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθούνται οι αιματολογικές παράμετροι και η ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας και ανά 3-6 μήνες, ή κατά άλλους μηνιαίως για τους πρώτους 6 μήνες και στη συνέχεια ανά τρίμηνο⁷. Εάν τα ηπατικά ένζυμα παραμένουν αυξημένα (πάνω από το διπλάσιο) παρά την ελάττωση της δόσης, θα πρέπει να αξιολογείται η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας⁸³. Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται ετησίως. Η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της IFN-β (επιβεβαιωμένων τουλάχιστον με δύο μετρήσεις σε χρονική απόσταση τουλάχιστον 3 μηνών) ελαττώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και πιθανώς αποτελεί ένδειξη διακοπής της τελευταίας⁸⁴.

Η οξική γλατιραμέρη είναι το οξικό άλας ενός μείγματος συνθετικών πολυπεπτιδίων που περιλαμβάνουν την L-αλανίνη, το L-γλουταμινικό οξύ, την L-θυσίνη

και την L-τυροσίνη. Το φάρμακο είναι σχεδιασμένο ώστε να μιμείται την ανθρώπινη μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP), και πιστεύεται ότι επάγει απάντηση έναντι της μυελίνης μεσολλαβούμενη από τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα και επηρεάζει τη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων⁸⁵. Παράλληλα, κατευθύνει την ανοσιακή απάντηση προς Th2 και Th3 τύπου και βοηθάει στην αποκατάσταση της λειτουργίας των ρυθμιστικών (Treg) κυττάρων, ενώ πιθανώς ασκεί ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες στα B-λεμφοκύτταρα και νευροπροστατευτικές δράσεις μέσω αύξησης της παραγωγής του "brain-derived neurotropic factor" (BDNF)^{83,85-91}. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με οξική γλατιραμέρη ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπών κατά περίπου 30% συγκριτικά με ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο. Οι ενδείξεις χορήγησης του συγκεκριμένου φαρμάκου στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες⁹²⁻⁹⁴. Χωρίς να έχει καθιερωθεί συγκεκριμένη δόση, αναφέρεται η χορήγηση της δόσης των ενηλίκων (20mg/ημερησίως) και στους παιδιατρικούς ασθενείς. Στις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνονται η συγκοπή, η υπέρταση, η παγκρεατίτιδα, γαστρεντερικές και αιματολογικές διαταραχές και επιπλοκές από το ΚΝΣ. Δε θα πρέπει να συνδυάζεται με την ναταλιζουμάμη λόγω αύξησης του κινδύνου προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας⁸³. Γενικά θεωρείται ότι η οξική γλατιραμέρη έχει ευνοϊκότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τις υπόλοιπες θεραπευτικές επιλογές στην ΠΣ.

Φαίνεται ότι τουλάχιστον στο ένα τρίτον των παιδιών με ΠΣ θα χρειαστεί έναρξη ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Παρόλα αυτά, η εμπειρία στη χρήση αυτών των φαρμάκων στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένη. Στην κατεύθυνση αυτή κινείται η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η μιτοξανδρόνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, το mycophenolate mofetil, η ναταλιζουμάμη κ.α.

Πρόγνωση

Έχουν προσδιορισθεί ορισμένες παράμετροι που βοηθούν στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου καθώς και της πρόγνωσης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση διαφόρων μελετών φάνηκε ότι η εμφάνιση διαταραχών των σφιγκτήρων από την έναρξη της νόσου, η ατελής αποκατάσταση μετά το πρώτο επεισόδιο και το βραχύ διάστημα μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου επεισοδίου αποτελούν κλινικούς δείκτες που συνδέονται ισχυρά με κακή πρόγνωση⁹⁵. Υψηλό φορτίο αλλοιώσεων στις T2 ακολουθίες κατά τη διάγνωση και ταχεία συσσώρευση τέτοιων αλλοιώσεων ήδη από τα πρώτα χρόνια της νόσου, σχετίζονται με μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας σε μετέπειτα στάδια⁹⁶. Αντιθέτως, δεν έχει φανεί σημαντική συσχέτιση με το φύλο του ασθενούς και την ηλικία έναρξης των

συμπτωμάτων^{97,98}. Η εμφάνιση σπασμών φαίνεται να προοιωνίζει πτωχή πρόγνωση⁹⁹. Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της ΠΣ στα παιδιά φαίνονται στον πίνακα 3.

Παιδιά με χρόνια νόσο φαίνεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης χρόνιας κόπωσης, συναισθηματικών, γνωσιακών και μαθησιακών διαταραχών. Οι έφηβοι με ΠΣ συχνά αναφέρουν δυσκολίες σε υψηλού επιπέδου φιλοϊκές λειτουργίες και στην οργάνωση πολιληπλών διεργασιών. Οι γνωσιακές δυσλειτουργίες μπορεί να συμβούν σε πρώιμο στάδιο σε ποσοστό έως και 65%¹⁰⁰. Τα παιδιά βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λόγω της σύγχρονης και ταχέως εξελισσόμενης ανάπτυξης και ωρίμανσης. Επιπλέον συχνά παρατηρούνται κινητικές και οπτικές διαταραχές. Το χρονικό διάστημα εξέλιξης στο προχωρημένο αυτό στάδιο κυμαίνεται μεταξύ 10-15 ετών στο 50% των ασθενών με ΠΣ⁹⁷. Τα ποσοστά φαίνονται κάπως ευνοϊκότερα για την ΠΣ της παιδικής ηλικίας, αφού, συγκριτικά με τους ενήλικες, τα παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερο διάστημα υποτροπιάζουσας φάσης, με παρατεταμένο διάστημα για την εμφάνιση συγκριμένου βαθμού αναπηρίας, ενώ το 76% των παιδιατρικών ασθενών διατηρούν τις κινητικές τους λειτουργίες 5 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση^{6,31}. Ένα ποσοστό της τάξης του 40-60% θα υποτροπιάσει μέσα στο πρώτο έτος από την εμφάνιση της νόσου, αντανακλώντας τη γενική τάση των παιδιών να παρουσιάζουν περισσότερες υποτροπές συγκριτικά με τους ενήλικες^{37,101,102}.

Σύμφωνα με τους McAlpine και Compston, ο μέσος ρυθμός υποτροπών είναι 0,3 με 0,4 υποτροπές ανά έτος, αλλά το μεσοδιάστημα μεταξύ των αρχικών συμπτωμάτων και της πρώτης υποτροπής παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις. Στο 30% των ασθενών συμβαίνει στο πρώτο έτος από την έναρξη της νόσου, 20% σε διάστημα δύο ετών, 20% μέσα σε 5-9 έτη και σε 10% μεταξύ 10-30 ετών. Οι Kurtzke και συν. αναφέρουν ότι από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της μακροπρόθεσμης αναπηρίας, είναι ο βαθμός αναπηρίας στα 5 πρώτα έτη από την εμφάνιση των συμπτωμάτων¹⁰³.

Συμπερασματικά, η πρώιμη έναρξη της ΠΣ στην παιδική ηλικία αποτελεί κλινική οντότητα που πλέον αναγνωρίζεται όλο και συχνότερα, λόγω της ισχυρής κλινικής υποψίας αλλά και των διαγνωστικών μέσων. Η πορεία της νόσου στον ευαίσθητο πληθυσμό των παιδιών παρουσιάζει συχνές εξάρσεις και υφέσεις. Η έγκυρη και έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου σημαίνει περιορισμό των γνωστικών δυσλειτουργιών, αποφυγή της αναπηρίας και φυσικά καλύτερη ποιότητα ζωής, όχι μόνο στην παιδική ηλικία, αλλά και κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής αργότερα. Η διαγνωστική αλλά και θεραπευτική προσέγγιση της ΠΣ στα παιδιά αποτελεί ισχυρή πρόκληση για τον παιδονευρολόγο.

Βιβλιογραφία

1. Pirkol I, Noseworthy JH. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System. In: Goetz CG, editor. Textbook of Clinical Neurology 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
2. Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: a short history of a long story. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S3-6.
3. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997;3(1):43-6.
4. Pinhas-Hamiel O, Barak Y, Siev-Ner I, Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics. *J Pediatr*. 1998;132(4):735-7.
5. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002;8(2):115-8.
6. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori 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.
7. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):887-902.
8. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010;74(5):427-34.
13. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009;15(5):627-31.
14. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J*

- Neurol Sci. 1993;20(1):17-29.
15. Tintore M, Arrambide G. Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):31-4.
 16. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
 17. Cole GF, Stuart CA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol.* 1995;37(8):661-6.
 18. Sadovnick AD, Dircks A, Ebers GC. Genetic counselling in multiple sclerosis: risks to sibs and children of affected individuals. *Clin Genet.* 1999;56(2):118-22.
 19. Sadovnick AD, Rice GP, et al. A populationbased study of multiple sclerosis in twins: update. *Ann Neurol.* 1993;33:281-5.
 20. Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2004;3(2):104-10.
 21. Sadovnick AD, Yee IM, Ebers GC, Canadian Collaborative Study G. Factors influencing sib risks for multiple sclerosis. *Clin Genet.* 2000;58(6):431-5.
 22. Allen M, Sandberg-Wollheim M, Sjogren K, Erlich HA, Petterson U, Gyllensten U. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Sweden with HLA class II DRB1 and DQB1 alleles. *Hum Immunol.* 1994;39(1):41-8.
 23. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet.* 2003;72(3):710-6.
 24. Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(10):1693-8.
 25. Ligers A, Dyment DA, Willer CJ, Sadovnick AD, Ebers G, Risch N, et al. Evidence of linkage with HLA-DR in DRB1*15-negative families with multiple sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2001;69(4):900-3.
 26. Husain S, Yildirim-Toruner C, Rubio JP, Field J, Southern MSGC, Schwalb M, et al. Variants of ST8SIA1 are associated with risk of developing multiple sclerosis. *PLoS ONE.* 2008;3(7):e2653.
 27. 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. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):773-81.
 28. Marrie RA, Wolfson C, Sturkenboom MC, Gout O, Heinzlef O, Roulet E, et al. Multiple sclerosis and antecedent infections: a case-control study. *Neurology.* 2000;54(12):2307-10.
 29. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study G. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(5):319-26.
 30. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, Society KsgotFN. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain.* 2007;130(Pt 4):1105-10.
 31. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee 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.
 32. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *The Proceedings of the Nutrition Society.* 2000;59(4):531-5.
 33. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S, group Ks. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2589-95.
 34. Hedstrom AK, Sundqvist E, Baarnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain.* 2011;134(Pt 3):653-64.
 35. Venkateswaran S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist.* 2010;16(2):92-105.
 36. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis: clinical and paraclinical features. *Brain Dev.* 2003;25(4):233-6.
 37. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology.* 1999;53(3):478-84.
 38. Tardieu M, Mikaeloff Y. Multiple sclerosis in children. *Int MS J.* 2004;11(2):36-42.
 39. Patel Y, Bhise V, Krupp L. Pediatric multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2009;12(4):238-45.
 40. MacAllister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2005;16(2):483-502.
 41. 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.
 42. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology.* 2005;64(5):891-4.
 43. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;64(8):1422-5.
 44. Banwell B, Tremlett H. Coming of age: the use

- of immunomodulatory therapy in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64(5):778-9.
45. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*. 2006;67(2):258-62.
 46. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(10):1966-7.
 47. Dale RC dSC, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000;13:2407-22.
 48. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004;251(1):47-52.
 49. Zaffaroni M, Italian Devic's Study G. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S368-70.
 50. Pohl D RK, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr*. 2006;149:125-7.
 51. Hahn CD, Shroff MM, Blaser SI, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis: Evaluation in a pediatric cohort. *Neurology*. 2004;62(5):806-8.
 52. Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain*. 1988;111 (Pt 4):927-39.
 53. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DP, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain*. 1990;113 (Pt 5):1477-89.
 54. Waubant E, Chabas D. Pediatric multiple sclerosis. *Current Treatment Options in Neurology*. 2009;11(3):203-10.
 55. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(11):961-7.
 56. 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.
 57. Chabas D, Strober J, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(5):434-41.
 58. Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-31.
 59. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J*. 2005;81(955):302-8.
 60. Gold R, Buttgereit F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuro-immunological disorders. *J Neuroimmunol*. 2001;117(1-2):1-8.
 61. Royal College of Physicians/NICE. Multiple Sclerosis: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care 2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48919/>.
 62. Schilling S, Linker RA, Konig FB, Koziolok M, Bahr M, Muller GA, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Nervenarzt*. 2006;77(4):430-8.
 63. Takahashi I, Sawaishi Y, Takeda O, Enoki M, Takada G. Childhood multiple sclerosis treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol*. 1997;17(1):83-7.
 64. Krupp LB, Macallister WS. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(3):191-9.
 65. Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2005;5(3):391-401.
 66. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;21(2 Suppl 1):S57-107.
 67. Weinstock-Guttman B, Ransohoff RM, Kinkel RP, Rudick RA. The interferons: biological effects, mechanisms of action, and use in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(1):7-15.
 68. Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):633-46.
 69. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1993;46(1-2):145-53.
 70. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, Stone LA, Maloni H, Bash CN, et al. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Ann Neurol*. 1997;41(5):669-74.
 71. Ransohoff R. Biological responses to type I interferons: relationship to therapeutic effects in multiple sclerosis. London: Martin Dunitz; 2003.
 72. Stone LA, Frank JA, Albert PS, Bash C, Smith ME, Maloni H, et al. The effect of interferon-beta on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995;37(5):611-9.

73. Banwell B, Bar-Or A, Giovannoni G, Dale RC, Tardieu M. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(2):109-22.
74. Mikaeloff Yea. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: a comparative cohort study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12:205-9.
75. Ghezzi Aea. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010;16:1258-67
76. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(4):472-6.
77. Etheridge LJ, Beverley DW, Ferrie C, McManus E. The use of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):789-91.
78. Ghezzi A, Ruggieri M, Trojano M, Filippi M, Group IS. Italian studies on early-onset multiple sclerosis: the present and the future. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S346-9.
79. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr*. 2001;139(3):443-6.
80. Waubant E HJ, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics*. 2001;32:211-3.
81. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005;64(5):888-90.
82. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;67(3):511-3.
83. Yeh EA. Current therapeutic options in pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(6):544-59.
84. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):740-50.
85. Chen M, Conway K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Sustained immunological effects of Glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis treated for over 6 years. *J Neurol Sci*. 2002;201(1-2):71-7.
86. Chen M, Valenzuela RM, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate-reactive T cells produce brain-derived neurotrophic factor. *J Neurol Sci*. 2003;215(1-2):37-44.
87. Duda PW, Schmieid MC, Cook SL, Krieger JI, Hafler DA. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2000;105(7):967-76.
88. Hohlfeld R. Therapeutic strategies in multiple sclerosis. I. Immunotherapy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1999;354(1390):1697-710.
89. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
90. Miller A, Shapiro S, Gershtein R, Kinarty A, Rawashdeh H, Honigman S, et al. Treatment of multiple sclerosis with copolymer-1 (Copaxone): implicating mechanisms of Th1 to Th2/Th3 immune-deviation. *J Neuroimmunol*. 1998;92(1-2):113-21.
91. Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of action of glatiramer acetate in treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2007;4(4):647-53.
92. Ghezzi A. Immunomodulatory Treatment of Early Onset MSG. Immunomodulatory treatment of early onset multiple sclerosis: results of an Italian Co-operative Study. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 4(Suppl 4):S183-6.
93. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005;11(4):420-4.
94. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):120-6.
95. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91.
96. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 3):808-17.
97. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D, University of British Columbia MSCN. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
98. Gall JC, Jr., Hayles AB, Siekert RG, Keith HM. Multiple sclerosis in children; a clinical study of 40 cases with onset in childhood. *Pediatrics*. 1958;21(5):703-9.
99. Jones CT. Childhood autoimmune neurologic

- diseases of the central nervous system. *Neurologic clinics*. 2003;21(4):745-64.
100. Banwell B, Anderson PE. Neuropsychological features of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2002;58(5).
101. Guilhoto LM, Osorio CA, Machado LR, de Castro CP, Manreza ML, Callegaro D, et al. Pediatric multiple sclerosis report of 14 cases. *Brain Dev*. 1995;17(1):9-12.
102. Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand*. 1992;86(3):280-4.
103. Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, Kurland LT, Auth TL. Studies on the natural history of multiple sclerosis--8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis*. 1977;30(12):819-30.