

Roztroušená skleróza u pacientů v adolescentním věku

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.¹, MUDr. Marika Talábová²

¹Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

²Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Prevalence ani incidence roztroušené sklerózy (RS) v dětském věku a dospívání není přesně známa. Děti s RS se odhaduje mezi 2,7 % až 5,6 % ze všech pacientů s RS na celém světě. V současné době nejpoužívanější klasifikace dělí dětskou RS do 2 základních skupin, na infantilní (IMS) s horní věkovou hranicí 12 let a juvenilní (JMS) – 12–18 let. Stanovení diagnózy RS u dětí se zpravidla opírá o klinické příznaky druhé ataky odpovídající novým ložiskům demyelinizace v CNS. U juvenilní formy RS dochází k vývoji druhé ataky velmi často do 12 měsíců od první, u infantilní je tento interval delší. Časná a správná diagnostika determinuje prognózu RS u dětí. Standardním klíčovým vyšetřením vedle MR zobrazení mozku a míchy je u dětí také vyšetření mozkomíšního moku a zrakových evokovaných potenciálů. Léčba RS u dětí musí být komplexní a využívá také principů léčby dospělých nemocných s RS.

Klíčová slova: infantilní roztroušená skleróza, juvenilní roztroušená skleróza, léčba akutní, léčba ovlivňující onemocnění, natalizumab.

Multiple sclerosis in patients of adolescent age

Prevalence and incidence of multiple sclerosis (MS) in the childhood and adolescence is not exactly known. Children with MS are estimated between 2.7% to 5.6% of all patients with MS throughout the world. Currently, the most widely used classification divides into 2 basic children's MS groups on infantile (IMS) with the upper age limit of 12 years and juvenile (JMS) – 12–18 years. Diagnosis of MS in children is usually based on the clinical signs of the second attack the corresponding new bearings demyelination in the CNS. The second attack in juvenile MS develops very often within 12 months from the first attack, in infantile form is this interval longer. Early and correct diagnosis determines the progression of MS in children. The standard examinations are MR imaging of brain and spinal cord, also testing of cerebrospinal fluid and visual evoked potentials. MS treatment in children must be comprehensive and also uses the principles of treatment of adult patients with MS.

Key words: infantile multiple sclerosis, juvenile multiple sclerosis, acute treatment, diseases modifying therapy, natalizumab.

Neurol. praxi 2013; 14(3): 144–149

Seznam zkratk

ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitis
CMV – cyto-megalo virus
CNS – centrální nervový systém
DIMS – delayed infantile MS – pozdní infantilní RS
EBNA 1 – DNA-vazebný protein
EBV – Epstein-Barrové virus
EIMS – early infantile MS – časná infantilní RS
HEB – hematoencefalická bariéra
HSV – herpes simplex virus
HLA – human leukocyte antigen
IFN-gama – interferon-gama
IMS – infantilní RS
ICAM-1 – intercelulární adhezivní molekuly-1
JMS – juvenile MS – juvenilní RS
LP – lumbální punkce
MBP – myelin bazický protein
MOG – myelinový oligodendrocytární glyko-protein
MR – magnetická rezonance
OCB – oligoklonální pásy
PML – progresivní multifokální leukoencefalitis
RS – roztroušená skleróza mozkomíšní
SEP – somatosenzorické evokované potenciály
TNF-alfa – tumor-nekrotizující faktor alfa
VEP – zrakové evokované potenciály

VCAM-1 – vaskulární buněčné adhezivní molekuly-1

Úvod

Roztroušená skleróza mozkomíšní (RS) je chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS), kterým nejčastěji onemocní mladí dospělí mezi 20.–40. rokem života, ženy 2–2,5× častěji než muži a v 85 % se na začátku RS manifestuje jako relaps-remitentní forma (R/R). Přednostně je postižena bílá rasa, prevalence narůstá se vzdáleností od rovníku, v České republice je prevalence již více než 170/100 000 a narůstající incidence 11,7/100 000. Prevalence ani incidence RS v dětském věku a dospívání není přesně známa. Děti s RS se odhaduje mezi 2,7 % až 5,6 % ze všech pacientů s RS na celém světě.

Historie a klasifikace

Za prvního, kdo provedl a popsal první sekční nález dětské RS u 8letého chlapce v roce 1896, je považován Eichhorst (Hanefeld et al., 2000). Z Charcotových systematických studií korelace klinické manifestace s anamnézou vyplynula první diagnostická kritéria a definice diseminované

sklerózy nebo „sclérose en plaques disseminées“ nebo Charcotova nemoc. Totožné nálezy byly popisovány u dětí. V roce 1965 Schumacher v diagnostických kritériích zdůraznil věk začátku onemocnění mezi 10–59 lety a potvrdil tak možnost RS před 16. rokem života. V závislosti na věku Bauer a Hanefeld (Bauer et al., 1989) klasifikovali dětské formy RS ve třech věkových skupinách:

- časná infantilní (early infantile MS = EIMS) vznik mezi prvním až pátým rokem života
- pozdní infantilní (delayed infantile MS = DIMS) – se začátkem vzniku mezi pátým až desátým rokem života
- juvenilní (juvenile MS = JMS) – začínající mezi desátým až šestnáctým rokem

V současné době je nejpoužívanější klasifikace podle Menkese et al., 2006, která dělí dětskou RS do 2 základních skupin:

- infantilní – IMS s horní věkovou hranicí 10–12 let
- juvenilní – JMS 10/12–18 let

V posledních přibližně 5 letech vznikl literární konsenzus na věkové hranici 12 let mezi těmito dvěma základními formami dětské RS.

Tabulka 1. Klinický syndrom ve vazbě na formu dětské RS (Legido A, et al. Autoimmune and Postinfectious Diseases. 557–657. In: Menkes JH, et al. Child Neurology 2006).

Infantilní MS (EIMS, DIMS)	Juvenilní MS (JMS)
81 % – hemiparézy s pyramidovou symptomatickou	64 % – senzitivní nebo senzitivně-motorický hemisyndrom
35 % – mentální porucha, cefalea, vestibulocerebellární syndrom	bez akutní difúzní encefalopatie
23 % – optická neuritida (jednostranná nebo oboustranná)	16 % – optická neuritida (jednostranná)
22 % – epileptické křeče	6 % – epileptické křeče
43 % – multifokální	36 % – monofokální

Epidemiologie

V současné době je akceptováno, že může vznikat RS v dětském věku, avšak bez potvrzených charakteristik pro určitou věkovou skupinu. Frekvence RS začínající v časném dětském věku je počítána asi 0,2–0,7 %. Z toho vyplývá možnost prevalence RS v dětském věku 1,35 až 2,5 na 100 000 obyvatel a v časném dětském věku 0,4 až 1,4 na 100 000 obyvatel. Odhady byly kalkulovány ze souboru nemocných s RS (17 934 nemocných RS) zúčastněných MS center světa: Francie, Belgie, Itálie, Kanada, USA (Chitnis et al., 2009). Riziko onemocnění děvčátek po šestém roce je 1,5–2× vyšší než u chlapců a dospívajících mužů. Frekventnější je juvenilní forma před formami infantilními. Pobývání před 15. rokem života na severu zeměkoule s sebou přináší zvýšené riziko onemocnění, naproti tomu časná imigrace na jih před 15. rokem riziko snižuje (Boyd et al., 2005). Důvody rasových, etnických a rodových rozdílů v RS v dětském věku nejsou objasněné, nezávisí jenom na rasovém spektru dětské populace. Kromě zeměpisné šířky se z rizikových faktorů prostředí uplatňují u dětí expozice k určitým skupinám virů, přednostně je to Epstein-Barrové virus (EBV), stav vitamínu D a kouření. Data z „Pediatric MS Network“ potvrzují zvýšenou vnímavost dětské populace k EBV. Infekce EBV je spojena s celoživotním nosičstvím viru, kdy při selhání imunitních mechanismů může dojít k rozvinuté aktivní EBV infekci. Infekční mononukleóza v anamnéze a zvýšení titru protilátek proti antigenům EBV, zejména proti EBV nukleárnímu antigenu 1 (EBNA 1 = DNA-vazebný protein), jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku RS. Tyto děti si uchovávají zvýšenou vnímavost k RS do dospělosti a bez závislosti na rase. Kromě této virové expozice je diskutováno narůstající užití vakcinace a následný vývoj RS. Nebylo však zjištěno zvýšené postvakcinační riziko vzniku první ataky RS ve věku do 3 let vakcinace hepatitidy B u hodnocené francouzské populace. Nebylo nalezeno ve studiích zvýšené riziko relapsů u dětí po první atace RS v souvislosti s vakcinací hepatitidy B a tetanu. Stálá expozice,

kteří je vystavena populace očkováním, vede k výskytu možné náhodné časové souvislosti mezi očkováním a první epizodou demyelinizace CNS. V totožné skupině dětí s RS byl zkoumán vztah mezi atakou RS a expozicí pasivního kouření, kdy u dětí s RS byl více jak dvakrát vyšší výskyt pasivního kuřáctví oproti dětem, jejichž rodiče byli nekuřáci. Toto riziko pro RS se zvyšovalo s dobou expozice 10 let a déle (Mikaeloff et al., 2009). U dospělých se předpokládá s nižší hladinou vitamínu D zvýšená vnímavost k vývoji RS. Podobná vazba byla potvrzena také u dětí, kde ačkoliv jsou hladiny 25-hydroxyvitamínu D3 relativně nižší než jsou normální hodnoty, je tato vazba významná (Chaudhuri et al., 2005).

Etiopatogeneze

RS v dětském věku je chápána také jako primárně zánětlivé demyelinizační onemocnění CNS. Z epidemiologických dat vyplývá pravděpodobně významnější vliv faktorů environmentálních vycházejících částečně z distribuce RS, tedy oblastí s vysokým a malým rizikem vzniku. Dokazuje to izolace virových proteinů a genomového materiálu z mozku dětí s RS. Mezi viry, které se pravděpodobně vztahují k RS, se řadí kromě EBV, herpes virus – typ 6, paramyxovirus a retrovirus. Recentně byly objeveny lidské endogenní retroviry (HERV)-W, jejichž extracelulární částice se označují jako HSRV a jsou spojovány s RS. Rovněž nález HSRV v likvoru odpovídá stupni zánětu v CNS a mohl by být používán jako prognostický marker časně fáze RS, tedy v dětském věku. Obecně je akceptováno, že časná virová infekce může vyvolat autoimunitní reakci s antigeny myelinu, dochází k rozšíření této reaktivity v čase na další myelinové epitopy a pacient klinicky vyvine RS. Mechanismus, zdá se, je totožný u dětí i dospělých.

Imunopatogeneze

Neexistují zatím žádné srovnávací studie imunopatofyziologie RS v dětském věku a v dospělosti. V menších studiích u dětí a dospělých byla prokázána buněčná odpověď přednostně proti mye-

lin bazickému proteinu (MPB): MPB 83–102, MPB 139–153. MPB 146–162 a proti konformačnímu myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG): MOG 38–60, MOG63–67 u dětí trpících demyelinizací, kdy titry autoprotilátek u dětí byly v porovnání s titry dospělých trpících demyelinizací významně vyšší (Correale et al., 2006).

Genetika

Genetické faktory také ovlivňují imunopatogenezi RS. Prevalence RS v první linii příbuzných s RS je přibližně 20× vyšší oproti ostatním jedincům ve sledované oblasti. Riziko vývoje RS v běžné populaci je 1 : 1 000, v první linii příbuzných 20–40 : 1 000. Nejvyšší shoda je u jednovaječných dvojčat, kolem 25–35 %, avšak dvojvaječná dvojčata pouze kolem 2–4 %. Geny vnímavosti pro RS, které by mohly podmiňovat imunopatogenezi RS, jsou ze skupiny genů T buněk podmiňujících imunitní odpověď a myelinových proteinů. Ukazuje se vysoce signifikantní asociace RS s HLA-DR2 a slabší s HLA-A3 a B7 u bělochů. Nejsilnější genetická spojitost byla potvrzena pro alely lidského leukocytárního antigenu (HLA = human leukocyte antigen) II. třídy, sub-typy HLA-DRB1*1501, DQA*0102 a DOB1*0602 prodlouženy optotyp (Dyment et al., 2004). Alela HLA-DR15 je specificky spojena s časnou fází ataky RS v mladším věku podle studie u více jak 900 pacientů (Masterman et al., 2000).

Klinika

Stanovení diagnózy RS u dětí se zpravidla opírá o klinické příznaky druhé ataky odpovídající novým ložiskům demyelinizace v CNS. U juvenilní formy RS dochází k vývoji druhé ataky velmi často do 12 měsíců od první, u forem EIMS a DIMS je tento interval delší. Příčinou jsou pravděpodobně hormonální změny v pubertě, které mohou vstupovat do interakce s imunitním a neuroendokrinním systémem a působit na vznik autoimunitních onemocnění ovlivňováním humorální a buněčné imunitní odpovědi. V souboru 1 540 dětských pacientů s RS vykazovalo přes 96 % na počátku relaps/remitující průběh a pouze ve 3,7 % případů byl zaznamenán průběh primárně progresivní (Banwell et al., 2007). Shoda panuje v hodnocení prvních dvou let vývoje RS v dětském věku, kdy jsou popisovány časté relapsy a krátký interval mezi první a druhou klinickou atakou demyelinizace. Nejčastější klinickou manifestací u dětí do 10 let (EIMS, DIMS) je akutní encefalopatie s multifunkčním neurologickým deficitem, nejčastěji jako akutní hemiparéza s jedno- nebo oboustranně přítomnými pyramidovými příznaky (81 %). Další příznaky jako mentální poruchy,

bolesti hlavy, zvracení, dysfunkce mozkového kmene, mozečková ataxie ev. meningeální příznaky jsou přítomny ve 30–40% případů dětské RS. Tento často dramatický klinický syndrom, buď zcela nebo s minimálním reziduálním deficitem, regreduje po léčbě kortikosteroidy. Juvenilní RS (JMS) se nejčastěji manifestuje izolovaným monofokálním demyelinizačním syndromem, senzitivním hemisyndromem (64%) s nebo bez motorických příznaků a bez příznaků akutní difúzní encefalopatie. Optická neuritida je nejčastější před 10. rokem života (23%) než u JMS, rovněž tak epileptiformní křeče asi ve 22% u EIMS a DIMS (tabulka 1).

Další příznaky pozorované u dětských pacientů s RS jsou únava, spasticita, problémy ve škole, emoční labilita. V porovnání s dospělými pacienty s RS u dětí převažuje kognitivní dysfunkce a emoční labilita.

Diagnostika

První klinická manifestace RS u dětí představuje diagnostickou a terapeutickou výzvu, částečně proto, že může imitovat akutní diseminovanou encefalomyelitidu (ADEM). Neodmyslitelnou součástí diagnostiky je nejenom přesné neurologické vyšetření, ale také detailní rozbor anamnestických údajů, který mnohdy ovlivňuje komplikované diagnostické křížovatky zánětů CNS (Hahn et al., 2007).

MR diagnostika je již standardní, přesto postarádá dostatečnou specifitu pro řešení této první diferenciální diagnostiky. Nejběžnější první nálezy zobrazené MR jsou periventrikulárně (77,2%), demyelinizace corpus callosum (63,6%), Gd vychytávající léze (62,5%) a v 40,9% tzv. Dawson's fingers (Forrester et al., 2009). Časná a správná diagnostika determinuje prognózu RS u dětí. Proto standardním klíčovým vyšetřením vedle MR zobrazení mozku a míchy je u dětí také vyšetření mozkomíšního moku a zrakových evokovaných potenciálů, případně dalších modalit EP. Význam těchto vyšetření je nezastupitelný, zejména pak tehdy, když MR zobrazení je nespecifické nebo bez abnormalit (Pinhas-Hamiel et al., 2001).

Samozřejmostí u dětí je základní laboratorní screening odhalující nebo vylučující obecné symptomy zánětu nebo poskytující významné informace o kontaktu organismu s rizikovými skupinami virů a bakterií (herpetické viry, streptokokové infekty) již v rámci vyšetření séra.

Vyšetření mozkomíšního moku (likvoru)

Odběr mozkomíšního moku lumbální punkcí (LP) je pro děti stresující událost a velmi záleží

na přístupu zdravotnického personálu. Součástí přípravy je rozhovor s rodiči dítěte, který je nejenom nezbytný z důvodu potřebného písemného souhlasu rodičů s tímto výkonem, ale také k přípravě dítěte na provedení LP.

Standardní vyšetření likvoru

Standardní vyšetření likvoru by mělo obsahovat makroskopické hodnocení vzhledu likvoru, dále kvantitativní a kvalitativní cytologické vyšetření, vyšetření laktátu, glukózy, albuminu, IgG, IgA, IgM v likvoru a séru, rovněž tak OCB v likvoru a v séru. Ze specifických protilátkových indexů (AI) u dětí vystupuje požadavek na AI pro Herpes simplex virus (HSV) a Cytomegalovirus (CMV). Za rozšířené vyšetření likvoru je považována v rámci diferenciální diagnostiky PCR (polymerázová řetězová reakce) na Borrelia burgdorferi, HSV, EBV, CMV, ev. oportunní infekce. Výsledek cytologického vyšetření dle literárních zdrojů uvádí lymfocytární typ celulózní odpovědi do 35 elementů/ μ l (< 100/3).

Speciální část vyšetření likvoru

Součástí vyšetření mozkomíšního moku je hodnocení funkce hematolickorové bariéry. Ke stanovení bariérové funkce, intratékální syntézy a charakteristické imunoglobulinové odpovědi u jednotlivých neurologických chorob se užívá Reiberova diagramu. Intratékální syntézu imunoglobulinů třídy IgG prokazujeme jak kvantitativně stanovením IgG indexu či IgG poměru, tak kvalitativně stanovením oligoklonálních pásmů (OCB), v případě RS v alkalické oblasti vyšetřovaného spektra při vyšetření izoelektrickou fokusací s následným imunoblottingem.

Zobrazovací diagnostika RS u dětí

Magnetická rezonance je zobrazovací metodou volby u dětí obecně a zejména v diagnostice RS a dalších demyelinizačních lézí. MR zobrazení u dětí do 12 let (EIMS, DIMS) nebo mladších 10 let v 80% charakterizují velké demyelinizační léze s tendencí ke splývání, jindy charakteru „tumor-like“ s rozdílným „mass-effect“ léze ve srovnání s nádory mozku. Perilezionální edém v okolí demyelinizačních plaků má po aplikaci gadolinia charakter připomínající obraz inkompletní obruče nebo otevřeného prstenu. MR zobrazení u EIMS a DIMS mohou připomínat léze u akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM), které jsou charakteristicky lokalizované v subkortikální bílé hmotě, ale také v kůře mozkové a hluboké šedé hmotě mozku. Diference od ADEM lézí není vždy jednoznačná a vyžaduje korelaci s klinickým vývojem. MR zobrazení u juvenilní formy RS má

podobný charakter „tumor-like“ demyelinizačním lézím jen v 15% a MR diagnostická kritéria jsou aplikována totožná jako u dospělých nemocných. Od poslední revize McDonaldových diagnostických kritérií RS 2010 je základní předpoklad diseminace v prostoru (DIS) znamenající distribuci demyelinizačních lézí alespoň ve dvou za čtyř lokalizací: juxtakortikálně, periventrikulárně, infratentoriálně a v míše a požadavek diseminace v čase (DIT) při srovnání dvou za sebou následujících MR zobrazení nebo zobrazením nejméně dvou lézí vykazujících jistou časovou disproporci, zejména po aplikaci gadolinia. Jedná se o MR kritéria, která mají predikovat potencionální konverzi CIS do CD MS. Definování diagnostických kritérií pro CIS je klíčovým předpokladem zejména z důvodu časného zahájení léčby, a to bez ohledu na věk, kde se ukazuje, že tato kritéria budou velmi podobná u formy juvenilní jako u dospělého nemocného (Montalban et al., 2010).

Neuroelektrofyzilogická vyšetření

Elektrofyzilogické vyšetřovací metody mají v diagnostice RS limitní postavení. Evokované potenciály, přednostně zrakové evokované potenciály (VEP) patří do základní triády pomocných vyšetření, která přispívají k potvrzení diagnózy RS v její časně fázi klinicky izolovaného syndromu. Ačkoliv VEP u dětí s RS jsou formálně ceněny, mají v diagnostice RS podobnou roli jako v diagnostice RS u dospělých.

Diferenciální diagnostika RS v dětském věku a dospívání

Požadavek časně a rychle diagnostiky RS u dětí souvisí s precizní diferenciální diagnostikou vylučující terapeuticky kauzálně řešitelné choroby, jiná zánětlivá a autoimunitní onemocnění CNS, některá neurodegenerativní onemocnění CNS a některá onemocnění mitochondriální (tabulka 2).

Diferenciální diagnostika onemocnění imitujících jako RS je rozdílná s věkem. V první linii je nutno diferencovat jiná demyelinizační onemocnění CNS, která představují buď variantu RS a nebo demyelinizační onemocnění CNS imitující a vyznačující se diferencním rozsahem, lokalizací a vývojem demyelinizace ve srovnání s RS. Klasifikují se jako Idiopatická zánětlivá demyelinizační onemocnění (Idiopathic inflammatory demyelinating diseases = IIDDs) zahrnující onemocnění CNS, která mohou být identifikována na základě kombinování klinických, laboratorních, patologických nálezů a zobrazení MR. Mezi jednotlivými jednotkami nejsou ostré hranice a může snadno docházet v důsledku diagnos-

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika RS (Legido A, et al. Autoimmune and Postinfectious Diseases. In: Menkes JH et al. Child Neurology. 2006)

Etiologie	Choroba
Akutní infekce CNS	Akutní virová encefalitis, CNS tuberkulóza, PML, neuro-AIDS, Neuroborreliosis, SSPE
Postinfekční stavy	ADEM mono- nebo multifázická, transverzální myelitis, postinfekční cerebellitis,
Vaskulitis	SLE, Behcetova nemoc, Sjögrenův sy, izolovaná CNS vaskulitida
Post-trombotické stavy	Antifosfolipidový sy, Moyamoya disease, ischemické cévní mozkové příhody
Hereditární metabolická onemocnění	Leukodystrofie (adreno-, metachromatická), mitochondriální encefalomyopatie
Akutní, subakutní nebo chronické míšní poruchy	Nádory, syringomyelie, AV malformace, Arnold-Chiari malformace, subakutní kombinovaná degenerace (deficit B12)
Intrakraniální nádory	Glioblastoma multiforme
Ostatní	Vaskulární bolesti hlavy (migréna), CIDP, Leberova atrofie n. opticus

tických rozpaků k chybné diagnóze (Canellas et al., 2007). Neuroborrelióza u dětí velmi často probíhá monosymptomaticky, pod klinickým obrazem periferní léze n. facialis nebo méně časté jsou multifokální léze a centrální příznaky „MS-like“ syndromy, imitující obraz RS.

Léčba

Principy léčby bez ohledu na věk musí splňovat dva základní parametry. Aktivace nebo substituce imunosupresorických mechanismů ovlivňujících imunitní reaktivitu v průběhu relapsu nebo jakékoliv další formy aktivity onemocnění (Gd-enhancující léze zobrazené na MR). Na druhé straně pak eliminace patofyziologických procesů v období remise, ovlivňující progresi onemocnění a symptomy související (únava, spasticita, bolesti, autonomní dysfunkce) s léčbou DMD a léčbou symptomatickou.

Léčba akutní – léčba relapsu, ataky RS

U dětí je otázkou volba perorální nebo intravenózní aplikace metylprednisolonu. Předpokládá se, že volba aplikace intravenózní je více určena pro těžké ataky, které charakterizuje optická neuritida, míšní symptomatika nebo multifokální cerebrální léze včetně psychologických změn. V dávkování je obecný konsensus od 30 mg/kg/den do 1 000 mg/den, po dobu 3–5 dnů s tendencí aplikace co nejvyšší dávky při prevenci a monitorování možných nežádoucích účinků. Perorální metylprednisolon v dávkách 1–2 mg/kg/den po dobu nejméně 10 až 15 dnů není v běžné klinické praxi léčby ataky u dětí aplikován. Alternativní léčbou u dětí, kde není intravenózní léčba metylprednisolonom účinná, jsou intravenózní imunoglobuliny (IVIG) v doporučené dávce 2 g/kg v průběhu 2 až 5 dnů. IVIG u dětí s RS se empiricky podává

následně každé 4 týdny v dávce 0,2–0,4 g/kg/den po dobu dalších 6 až 12 měsíců. IVIG léčba 12 měsíců od první ataky RS významně snižuje riziko druhé ataky a konverze do definitivní formy RS a snižuje aktivitu onemocnění měřenou MR (Achiron et al., 2004). Pro dětské pacienty, kteří trpí těžkou steroidní rezistencí, je volbou plazmaferéza, která je sporadicky indikovaná u některých případů juvenilní RS.

První léčebná volba u dětí

U dětí s potvrzenou diagnózou RS je zpravidla většinou v centrech pro léčbu RS, nejenom v ČR, zvažována a často aplikována léčba léky ovlivňujícími onemocnění (disease modifying drugs=DMD), interferon-β (IFN-β) nebo glatiramer acetát (GA). Vzhledem k tomu, že:

- nejméně 1/3 dětí s RS vyvine střední nebo těžší stupeň disability
- konverze do sekundární progresie nastupuje v mladším věku než u dospělých
- více relapsů v prvních několika letech není příznivým prognostickým příznakem
- vysoké procento dětí s RS vyvine kognitivní dysfunkci
- je oprávněná a plně empiricky prokázána indikace takové léčby

Eskalace léčby

U dětí s agresivním průběhem RS je otázkou imunosupresivní léčba cyklofosfamidem nebo mitoxantronem. Novou alternativou je léčba natalizumabem, která však není schválena k aplikaci u nemocných RS ve věku do 18 let. Přibývá však kazuistik eskalace léčby RS u dětí natalizumabem.

Natalizumab je specifická rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti alfa-4-integrinům. Svým základním mechanismem účinku natalizumab vstupuje do interakce s alfa-

-4-integriny a jejich ligandami adhezivních molekul lymfocytů. Blokování adheze molekul na endotel mozkových kapilár vede k omezení jejich vstupu do CNS a k výraznému omezení zánětu. Iniciální kontakt lymfocytů s adhezivními molekulami jim dovoluje pomalý posun podél cévní stěny. Tento krok je lehce reverzibilní a může být zprostředkován selektiny, alfa-4-integriny nebo oběma. K zástavě a vazbě „valíček“ se lymfocytů je nutný aktivizační signál, např. chemokiny, který „switchuje“ integriny do stavu vysoké afinity a dovoluje buňce se zastavit. Od roku 2007 je natalizumab první monoklonální protilátkou registrovanou a schválenou k eskalaci léčby RS u dospělých, když selhává první léčebná linie a narůstá aktivita a progresie onemocnění (Gold et al., 2007).

Eskalace terapie je determinována v situacích, kdy bazální standardní terapie selhává nebo se jedná o závažný stav těžké demyelinizační ataky charakterizované závažným neurologickým deficitem a současným extenzivním zobrazením postižení mozku na MR s přítomnou gadolinem zvýrazněnou aktivitou zánětlivého procesu (Ghezzi, 2010). Eskalace léčby u dětí je vždy po vyčerpání všech možností standardní léčby RS. Před zahájením léčby je nezbytné získat souhlas rodičů nebo zákonného zástupce dítěte a splnit formální aspekty podpisem informovaného souhlasu.

Natalizumab je v současné době považován za nejúčinnější léčivo v terapii RS. Léčba v důsledku dlouhodobého omezení imunitního dohledu (surveillance) v organizmu může u některých jedinců způsobit nejzávažnější nežádoucí účinek, oportunní infekci JC virem, progresivní multifokální leukoencefalitidu (PML). Ukazuje se, že nejvíce jsou ohroženi pacienti, kteří mají prokázané protilátky proti JC viru v plazmě. Předpokládá se, že asi 50 % dospělých má virus přítomen v ledvinách nebo v kostní dřeni a vyvíjí protilátky. S počtem infuzí a v případě ještě předchozí imunosupresivní léčby se zvyšuje riziko infekce. Po aplikaci více jak 24 infuzí stoupá riziko PML na 1 : 1 000 léčených natalizumabem. Natalizumab není schválený k léčbě RS u dětí a dospívajících. Retrospektivně bylo zjištěno, že v posledních letech byla léčba natalizumabem u některých dětí s RS indikována a zahájena ve světě celkem více jak u 53 dětských pacientů před 18 rokem. Největší je skupina dětí léčených natalizumabem (celkem 24) v 6 pediatrických MS center v USA (Yeh et al., 2010).

Kombinovaná léčba RS u dětí

Kombinovaná léčba RS je další možností, jak přistupovat k léčbě tohoto onemocnění. Základním předpokladem kombinované terapie

je nedostatečná účinnost stávající monoterapie a důvody, které brání léčbu změnit nebo eskalovat. Klinické studie kombinované terapie jsou zaměřené na nejúčinnější kombinované způsoby léčby. Jednu takovou skupinu představuje léčba IFN- β -1a i.m. nebo s.c. v kombinaci s metylprednisolonem (MP) i.v. nebo p.o. Ne zcela jasný a jednoznačný je benefit z imunosupresivní léčby azatioprinem, která je v porovnání s kortikosteroidy preferována z důvodu méně závažných nežádoucích účinků v rámci dlouhodobé léčby RS u dětí.

Léčba symptomatická

Cílem symptomatické léčby RS u dětí je zmírnit, optimálně eliminovat symptomy RS, které nejsou dostatečně ovlivnitelné imunomodulační nebo imunosupresivní léčbou. Jedná se zejména o léčbu spasticity, sfinkterových a sexuálních poruch, bolesti, deprese, únavy, třesu a záchvatovitých projevů.

Léčba nemedikamentózní

Do komplexního léčebného postupu patří rovněž léčebná rehabilitace a všechny její formy, včetně speciálních metodik, rekondičních pobytů, psychoterapie, ergoterapie, atd. Volba léčebných programů je významně závislá na věku vzniku RS u dětí. Zejména EIMS a DIMS je plně závislá na součinnosti rodiny nebo nejbližších příbuzných dítěte. V případě, že se stane diagnóza RS záležitostí celé rodiny, je velká šance zajistit pro dítě s dg. RS kvalitní remisi, návrat do školy mezi vrstevníky a nastartovat program zajištění fyzické a psychické odolnosti vůči chronickému onemocnění CNS.

Sociální aspekty

RS dětského věku nejenom postihne malého pacienta, ale zasáhne celou rodinu, změni kvalitu života nejenom dítěte, ale celé rodiny a má svoje sociální důsledky. S věkem dítěte a dobou trvání RS je nezbytné dítěti sdělit podstatu onemocnění RS s cílem získat aktivního spolupracujícího nemocného. Obě kategorie dětí IMS a JMS je potřeba získat pro léčebný proces, pro režimová opatření a změněné atributy kvality života.

Prognostické aspekty

RS v dětském věku a dospívání

O klinickém průběhu a prognóze RS u dětí není k dispozici mnoho informací. Kolem 80 % RS

u dětí začíná podobně jako u dospělých formou relaps-remitentní. EIMS a DIMS tvoří 15–20 % dětských RS, jejich encefalopatické příznaky a multifokální neurologický nálezy jsou diferenciatně diagnosticky obtížně odlišitelné od ADEM, může se jednat o „ADEM-like first MS attack“. Při hodnocení MR jsou aplikována diagnostická kritéria MAGNIMS dospělých. Nebyla popsána dětská varianta primárně progresivní RS. Počáteční zvýšená frekvence relapsů oproti dospělým následně spontánně klesá. Relapsy u dětí jsou mnohdy provokovány akutním febrilním virovým onemocněním nebo bakteriální infekcí, typicky postihující močové cesty. Nejsou statistické důkazy o tom, že by očkování živými vakcínami proti varicella, proti hepatitidě B nebo proti chřipce provokovaly relapsy nebo manifestaci RS. Infantilní ani juvenilní RS nelze považovat za benigní onemocnění, protože velmi často je průběh dětské RS agresivní, způsobující závažný neurologický handicap. Rozhodující je adekvátně klinickému stavu odpovídající léčba, kdy až 25 % RS u dětí je volbou eskalace léčby natalizumabem (Yeh et al., 2010). Mortalita v jednotlivých publikovaných souborech dětí s RS je rozdílná v prvních 5 letech onemocnění s konverzí do sekundárně progresivní formy a je udávána od 6 % až do 40 %.

Literatura

1. Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I, Raz H, Faibel M, Stern Y, Lavie M, Gurevich M, Dolev M, Magalashvili D, Barak Y. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch neurol* 2004; 61: 1515–1520.
2. 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: 887–902.
3. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, O'Mahony J, Magalhaes S, Hanwell H, Vieth R, Tellier R, Vincent T. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurology* 2011; 10: 436–445.
4. Bauer HJ, Hanefeld FA. Multiple Sklerose im Kindesalter. In: Hanefeld FA, Rating D, Christen HJ, eds. *Aktuelle Neuropädiatrie*. Berlin: Springer-Verlag, 1989: 285–298.
5. Boyd JR, MacMillan LJ. Experiences of Children and Adolescents Living with Multiple Sclerosis. *J neurosci Nurs* 2005; 37: 334–342.
6. Canellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, Subirana MT, Gairin XM. Idiopathic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. *Neuroradiology*. 2007; 49(5): 393–409.
7. Correale J, Tenenbaum SN. Myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein T-cell repertoire in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 412–420.

8. Dymant DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet neurol* 2004; 3: 104–110.
9. Forrester MB, Coleman L, Kornberg AJ. Multiple sclerosis in childhood: clinical and radiological features. *Child Neurol* 2009; 24: 56–62.
10. Ghezzi A. Therapeutic Strategies in Childhood Multiple Sclerosis. *Ther Adv Neurol Disorders*. 2010; 3(4): 217–228.
11. Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz WHP, Hartung PH. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 156–158.
12. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao WS. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68(16 Suppl 2): S13–S22.
13. Hanefeld FA, Christen HJ, Kruse B, Bauer HJ. Childhood and juvenile multiple sclerosis. In: Bauer HJ, Hanefeld F, eds. *Multiple sclerosis. Its Impact from Childhood to Old Age*. London: WB Saunders; 1993: 14–52.
14. Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. 2005; 64: 608–618.
15. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Multiple sclerosis Houndmills Basingstoke England* 2009; 15: 627–631.
16. Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with early age at onset in multiple sclerosis. *Ann neurol* 2000; 48: 211–219.
17. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child Neurology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1186.
18. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Hepatitis B valine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009; 72: 873–880.
19. Montalban X, Tintore M, Swanton J, Barkhof F, Filippi M, Barkhof F, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Kappos L, Palace J, Polman C, Rovaris M, de Stefano N. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010; 74: 427–434.
20. Pinhas-Hamiel O, Sarova-Pinhas I, Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: clinical features and management. *Paediatric Drugs*. 2001; 3(5): 329–336.
21. Yeh EA, Krupp L. Use of Natalizumab in Pediatric MS Patients: A Pediatric Network Experience. *Neurology* 2010; 74(9 Suppl 2): S01.004 (A100).
22. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. Natalizumab in Pediatric Multiple Sclerosis Patients. *Ther Adv Neurol Disorders* 2010; 3(5): 293–299.

Článek doručen redakci: 16. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2013

doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové
radomir.talab@gmail.com

