

Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis

Leczenie agresywnej postaci stwardnienia rozsianego u dzieci

Huppke P., Huppke B., Ellenberger D., et al.

Mult Scler. 2017 Sep 1:1352458517732843.

doi: 10.1177/1352458517732843

Przebieg stwardnienia rozsianego u pacjentów pediatrycznych wykazuje szereg różnic w porównaniu z obrazem choroby, ujawniającej się w wieku dorosłym. U dzieci obserwuje się szybszy i pełniejszy powrót do zdrowia w przypadku rzutu choroby, powolniejszy rozwój niepełnosprawności i późniejszą konwersję do postaci wtórnie postępującej. Z drugiej jednak strony u dzieci dochodzi do częstszych nawrotów, a badania obrazowe rezonansu magnetycznego wykazują w tej grupie pacjentów większą aktywność zmian. Powyższe obserwacje wskazują na większą niż w populacji dorosłych aktywność procesu zapalnego przy jednocześnie większej zdolności do regeneracji. Nie zmienia to faktu, że stwardnienie rozsiane o początku w wieku dziecięcym oznacza pojawienie się określonego stopnia niepełnosprawności o około 10 lat wcześniej niż w przypadku SM o początku w wieku dorosłym. Wskazuje to na szczególną potrzebę skutecznej terapii u dzieci. W wielu krajach europejskich jedynymi zatwierdzonymi w terapii SM lekami są INFβ i octan glatirameru. Leczenie przy użyciu wyżej wymienionych leków pierwszego rzutu, ze względu na dużą aktywność procesu zapalnego u dzieci, w przypadku wielu pacjentów nie przynosi wystarczających efektów.

Autorzy opracowania przedstawili własne doświadczenia dotyczące zastosowania nowszych terapii z zastosowaniem natalizumabu i fingolimodu w leczeniu agresywnej postaci stwardnienia rozsianego populacji dziecięcej. Badaniem objęto pacjentów pozostających pod opieką ośrodka leczenia stwardnienia rozsianego u dzieci i młodzieży związanego z Uniwersytetem Medycznym w Getyndze.

W pracy analizowano dane dotyczące grupy 144 dzieci pozostających pod obserwacją ośrodka od 2011 roku, czyli od momentu wprowadzenia kryteriów rozpoznania agresywnej postaci SM w kryteriach Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego. W badanej grupie aż 41,6% dzieci spełniało te kryteria.

Nie znaleziono zależności pomiędzy nasileniem aktywności choroby a płcią oraz wiekiem zachorowania. Natomiast pacjenci, którzy spełniali kryteria agresywnej postaci SM, odznaczali się, często już w momencie stawiania diagnozy, w badaniu MRI ośrodkowego układu nerwowego dużą liczbą zmian w obrazach T2-zależnych oraz zmian wzmacniających się po podaniu środka kontrastowego. Obserwacja ta sugeruje, że w większości przypadków rozpoznanie agresywnego SM możliwe było przy pierwszym badaniu neuroobrazowym, a co za tym idzie u ponad 40%

dzieci leczenie lekami I rzutu obarczone było zwiększonym ryzykiem nieskuteczności. Autorzy zastrzegają jednak, że reprezentowany przez nich ośrodek posiada najwyższy stopień referencyjności, więc w opisywanej grupie procent przypadków agresywnego SM mógł być większy od przeciętnego.

Celem oceny skuteczności i tolerancji leczenia przy użyciu dwóch najczęściej stosowanych terapii u pacjentów z agresywną postacią SM – natalizumabu (NTZ) i fingolimodu (FTY) przeanalizowano dane dotyczące 78 pacjentów, pozostających pod obserwacją powyżej 6 miesięcy. W przypadku grupy leczonej NTZ obserwowano znaczącą redukcję wskaźnika częstości rzutów (95%) i znaczny wpływ na aktywność radiologiczną choroby (brak nowych zmian w kontrolnych badaniach obrazowych u tych pacjentów).

W grupie leczonej FTY uzyskano redukcję wskaźnika częstości rzutów o 75% oraz zmniejszenie liczby nowych ognisk o 81% w porównaniu z wynikami w trakcie wcześniej stosowanej u większości z tych pacjentów terapii INFβ lub GA. Co istotne, u pacjentów, u których terapia FTY została wprowadzona w miejsce NTZ (ze względu na czas leczenia oraz dodatni wynik przeciwciał p/JCV) obserwowano zwiększenie wskaźnika częstości rzutów i wzrost aktywności radiologicznej choroby.

Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z terapią NTZ jest wystąpienie postępującej wieloogniskowej encefalopatii, związanej z zakażeniem wirusem JC. Pozostałe powikłania obejmują uszkodzenie wątroby, reakcje uczuleniowe i zwiększone ryzyko infekcji. Natomiast najczęstsze efekty uboczne leczenia FTY to bradykardia, obrzęk płamki żółtej, biegunka, bóle głowy i kręgosłupa, kaszel oraz wymioty. W obserwacji autorów prowadzone zarówno terapia NTZ jak i FTY były w omawianej grupie pediatrycznej dobrze tolerowane.

W prezentowanym badaniu oceniono również wpływ nowych terapii na przebieg kliniczny choroby, porównując dane od pacjentów leczonych w roku 2005 z obecną kohortą. Wykazano, że w porównaniu z grupą z 2005 roku grupa obecna charakteryzuje się mniejszym wskaźnikiem częstości rzutów oraz niższymi wartościami EDSS. Autorzy wiążą tę wyraźną poprawę skuteczności leczenia z wprowadzeniem do schematu terapeutycznego NTZ i FTY, a także skróceniem okresu od postawienia rozpoznania do momentu wprowadzenia leczenia.

Uzyskane przez autorów wyniki spowodowały modyfikację algorytmu leczenia pacjentów pediatrycznych z SM pozostających pod opieką ośrodka w Getyndze. Obecnie w postępowaniu autorzy kładą nacisk na dokładne monitorowanie pacjentów celem jak najszybszego uchwycenia agresywnej postaci choroby. W przypadku spełnienia kryteriów, u pacjentów JCV-seronegatywnych leczeniem proponowanym jest NTZ, natomiast chorzy z dodatnim wynikiem przeciwciał są z wyboru leczeni FTY. U pacjentów z ekstremalnie agresywną postacią choroby stosowana jest terapia NTZ, niezależnie od wyników badań serologicznych.

Opracowała: Sylwia Pawlak

Clemizole and modulators of serotonin signalling suppress seizures in Dravet syndrome.

Clemizole i modulatory przekazywania serotoninowego zmniejszają częstość i ciężkość napadów padaczkowych w zespole Dravet (od modelu zwierzęcego do wykorzystania leku w praktyce klinicznej)

Griffin A., Hamling KR., Knupp K., et al.

Brain 2017; 140(3): 669-683

Padaczki katastroficzne stanowią istotny problem kliniczny, wśród pacjentów neurologicznych w wieku rozwojowym ze względu na trudne leczenie, niezadowalającą kontrolę napadów padaczkowych oraz towarzyszące zaburzenia neurorozwojowe jak niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia rozwoju mowy, zaburzenia ze spektrum autyzmu. Coraz szersza dostępność badań genetycznych pozwala jednak na postawienie szczegółowego rozpoznania etiologicznego części z katastroficznych zespołów padaczkowych o znanym podłożu molekularnym. Ciężka miokloniczna padaczka dziecięca – czyli zespół Dravet, należy do właśnie takiej grupy zespołów i jest związany z ponad 600 znanymi mutacjami *de novo* w genie *SCN1A*, kodującym podjednostkę α ($Na_v1.1$) neuronalnego kanału sodowego typu I. Pod opieką Kliniki Neurologii ICZMP pozostaje 5 pacjentów z rozpoznaniem i potwierdzonym molekularnie zespołem Dravet, a efekty ich leczenia pozostają dalekie od zadawalających.

Grupa amerykańskich badaczy pod przewodnictwem Scotta C. Barabana zademonstrowała na początku tego roku, w jaki sposób badania na modelu zwierzęcym, mogą bezpośrednio przełożyć się na postępowanie przy łóżku chorego (Griffin et al., 2017). Zespół autorów omawianego artykułu opracował model zwierzęcy zespołu Dravet – popularny organizm modelowy – ryba akwariowa danio przegowany (*Danio rerio*, ang. *zebrafish*), niosący mutację w genie *Scn1a* – homologue ludzkiego *SCN1A*. Takie genetycznie zmodyfikowane ryby były traktowane jako model do przesiewowego testowania biblioteki potencjalnych leków przeciwpadaczkowych. Spośród stosowanych leków,

najlepszy efekt zarówno w redukcji aktywności, traktowanej jako ekwiwalent ludzkich napadów padaczkowych oraz w badaniach elektrofizjologicznym okazał się clemizole – substancja o szerokim działaniu receptorowym, głównie antyhistaminowym (wysokie powinowactwo do receptora H1), ale również o dużym powinowactwie do receptorów serotoninowych – szczególnie 5-HT_{2A} i 5-HT_{2B}. Z uwagi na to, iż działanie przeciwhistaminowe jest znanym czynnikiem obniżającym próg drgawkowy, dalsze badania farmakologiczne i molekularne były nakierowane na określenie mechanizmu przeciwdrgawkowego działania clemizolu. Badania potwierdziły, iż to właśnie działanie poprzez układ serotoninergetyczny warunkowało efekt przeciwdrgawkowy w wykorzystywanym przez autorów modelu zwierzęcym.

Ze względu na niewystarczająco korzystny profil receptorowy clemizolu oraz brak dopuszczenia tego środka przez FDA, kolejne etapy badań miały na celu identyfikację w szerszych bibliotekach farmakologicznych środków dostępnych w praktyce klinicznej oraz bardziej korzystnym profilu receptorowym. Potencjalnie dogodnymi środkami okazały się trazodone oraz lorcaseryna. Do klinicznej części badania została wykorzystana druga z wymienionych substancji. Do badania zakwalifikowano 5 pacjentów z rozpoznaniem i molekularnie zweryfikowanym zespołem Dravet. Preparat lorcaseryny (Belviiq®) został podany wszystkim uczestnikom badania w początkowej dawce 2,5 mg na dobę, z cotygodniowym zwiększaniem dawki do 10 mg 2 razy dziennie lub 0,3 mg/kg mc/dobę – w zależności od tego którą dawkę maksymalną osiągnięto wcześniej. W okresie obserwacji od 9 do 14 miesięcy, w 3 przypadkach autorzy uzyskali zmniejszenie częstości lub ciężkości napadów padaczkowych, w dwóch przypadkach nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy, ale nie doszło również do pogorszenia dotychczasowej kontroli napadów padaczkowych. U dwójki pacjentów, autorzy nie zauważyli żadnych działań ubocznych stosowanej terapii, u pozostałych trzech doszło do obniżenia łaknienia, w jednym przypadku z wymiotami.

Prezentowana praca nie może być oczywiście traktowana jako pełnoprawne badanie kliniczne, wskazujące na skuteczność określonej terapii w zespole Dravet. Demonstruje jednak jedną z możliwych dróg rozwijania terapii – drogę medycyny spersonalizowanej wykorzystującej wiedzę o patologii molekularnej.

Przygotowała: Katarzyna Połatyńska

Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders.

Heterogeniczność genetyczna i fenotypowa a komplikacje terapeutyczne w zaburzeniach związanych z SCN2A.

Wolff M., Johannesen KM., Hedrich UBS., et al.

Brain. 2017 May 1; 140(5): 1316-1336.

doi: 10.1093/brain/awx054.

Zaawansowanie i coraz szerszy dostęp do najnowszych neuromolekularnych metod diagnostycznych umożliwia w codziennej praktyce klinicznej rozpoznanie padaczki genetycznej, która została uwzględniona i wyodrębniona w najnowszej klasyfikacji etiologicznej padaczek ILAE z 2017 roku. Padaczka, w której znamy defekt genetyczny potencjalnie otwiera przed nami perspektywy znacznie skuteczniejszego leczenia przeciwnapadowego zapewniając terapię zindywidualizowaną.

Gen *SCN2A* koduje podjednostkę alfa drugiej rodziny potencjałozależnego kanału sodowego Na_v1.2, jednego z najważniejszych sodowych kanałów jonowych inicjujących i przewodzących potencjał czynnościowy. Kanałopatia *SCN2A* jest przyczyną łagodnych drgawek noworodków, encefalopatii padaczkowych okresu noworodkowo-niemowlęcego, padaczek oraz zaburzeń neurorozwojowych o morfologii autyzmu czy niepełnosprawności intelektualnej. Rozpoznawana jest przede wszystkim w populacji noworodkowo-niemowlęcej, ale istnieją doniesienia o późniejszym początku.

Wieloośrodkowa praca pod kierunkiem Wolffa, Johannesena i Hedrich z konsorcjum niemiecko-duńskiego, opublikowana w *Brain* w maju 2017 roku to pierwsza jak dotąd obszerna analiza ponad 200 pacjentów z mutacją genu *SCN2A* (zebranie 130 przypadków opisanych uprzednio w literaturze i 71 nowo zareportowanych pacjentów z mutacją *SCN2A*). W badaniu tym zaprezentowano korelacje genetyczno-fenotypowe kanałopatii *SCN2A* z przedstawieniem implikacji terapeutycznych w poszczególnych grupach chorych oraz nakreślono czynnościowe analizy elektrofizjologiczne zmutowanego kanału sodowego Na_v1.2.

Fenotyp kliniczny mutacji genu *SCN2A* charakteryzuje się dużą heterogenicznością postaci. Autorzy wyróżnili 4 podstawowe grupy populacyjne:

- (i) łagodne (rodzinne) drgawki noworodków i niemowląt z dziedziczeniem autosomalnym dominującym oraz prawidłowym rozwojem poznawczym
- (ii) encefalopatie padaczkowe z początkiem poniżej 3 miesiąca życia i opóźnieniem poznawczym
- (iii) encefalopatie padaczkowe z opóźnieniem poznawczym po 3 miesiącu życia
- (iv) niepełnosprawność intelektualna z/lub autyzmem bez padaczki

Tak bogata różnorodność form genotypowo-klinicznych ma bezpośrednie przełożenie na skuteczność leczenia przeciwnapadowego, szczególnie w odniesieniu do zastosowania inhibitorów kanału sodowego (PHT, CBZ, OXC, LCM, LTG i ZNS), co znalazło swój praktyczny wymiar w opisywanym badaniu.

Do najczęstszych fenotypów klinicznych kanałopatii *SCN2A* zaliczono w analizowanej grupie:

- 1) wczesnoniemowlęce encefalopatie padaczkowe z początkiem poniżej 3 miesiąca życia obejmujące zespół Ohtahara czy EIMFS (epilepsy of infancy with migrating focal seizures) - 36%
- 2) encefalopatie padaczkowe niemowlęce/dziecięce występujące w 3 i po 3 miesiącu życia (zespół Westa, zespół Dravet, zespół Lennox-Gastaut, zespół Doose, padaczki ogniskowe z obrazem ESES-like [electrical status epilepticus during slow sleep]) - 26%
- 3) niepełnosprawność intelektualna z/lub autyzmem bez padaczki - 16%
- 4) łagodne (rodzinne) drgawki noworodkowo-niemowlęce - 15%
- 5) encefalopatie z padaczką o nieznanym początku - 7%

W wymiarze praktyki klinicznej najcenniejszą obserwacją badaczy jest zapewne odpowiedź na leczenie blokerami kanałów sodowych *versus* pozostałymi lekami przeciwpadaczkowymi. Zastosowanie fenytoiny i karbamazepiny oraz pozostałych inhibitorów kanałów sodowych wiązało się z lepszą odpowiedzią na leczenie w grupie pacjentów poniżej 3 miesiąca w porównaniu z grupą chorych z początkiem napadów w 3 lub po 3 miesiącu życia. Dodatkowo podkreślono konieczność stosowania wysokich dawek fenytoiny (15 mg/kg/dobę) czy karbamazepiny (45 mg/kg/dobę) u dzieci z ciężkimi encefalopatiami wczesnoniemowlęcymi. Ponadto pacjenci z padaczką rozpoznaną w 3 i po 3 miesiącu życia znamienne skuteczniej reagowali na terapię lekami spoza blokerów kanałów sodowych, a co więcej zastosowanie inhibitorów kanału sodowego powodowało wzrost częstości napadów padaczkowych, podobnie jak w zespole Dravet.

Autorzy skorelowali także skuteczność leczenia przeciwnapadowego z rodzajem mutacji oraz właściwościami elektrofizjologicznymi zmutowanego kanału sodowego Na_v1.2. W grupie pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi poniżej 3 miesiąca i łagodnymi drgawkami noworodkowo-niemowlęcymi zdiagnozowano u wszystkich tylko punktowe mutacje zmiany sensu (dziedziczone lub *de novo*), natomiast w grupie chorych z padaczką o początku w 3 lub po 3 miesiącu życia stwierdzano znacznie większą różnorodność mutacji genowych (mutacje punktowe missens, mutacje RNA o typie splice-sites, mutacje translacyjne o morfologii nonsens czy zmiany ramki odczytu).

Badacze skonstruowali także dwie eksperymentalne grupy z 4 nowo zidentyfikowanymi kanałami sodowymi Na_v1.2 z mutacjami missensownymi porównując je z kanałem sodowym typu dzikiego. Selekcja mutacji do zaprojektowanej analizy oparta była w odniesieniu do początku objawów padaczki, ciężkości choroby i odpowiedzi

na leczenie. Grupa pierwsza obejmowała dwie z mutacji zmiany sensu charakteryzujące wczesnoniemowlęce encefalopatie padaczkowe (jedna z dobrą reakcją na PHT/CBZ i druga z ciężkim lekoopornym przebiegiem). Grupa druga zawierała dwie mutacje występujące w encefalopatiach padaczkowych rozpoznawanych w 3 i po 3 miesiącu życia a także w padaczkach z zaostrzeniem napadów po wdrożeniu terapii blokerami kanałów sodowych. W otrzymanych wynikach w zależności od skutków mutacji wykazano, że grupę pierwszą charakteryzują mutacje typu GOF (gain of function) - nabycia funkcji, podczas gdy w grupie drugiej występowały mutacje typu LOF (loss of function) - utraty funkcji.

Autorzy zwrócili również uwagę na predykcyjne znaczenie badania EEG, w którym dla dalszego rokowania i przebiegu padaczki istotna jest obecność czynności podstawowej w okresie międzynaпадowym dla postaci łagodnych czy zapisu typu „suppression-burst” dla najcięższych form encefalopatii padaczkowych. Zaznaczono również, że w encefalopatii o morfologii EIMFS (epilepsy of infancy with migrating focal seizures), która najczęściej jest związana z mutacją genu *KCNT1* (Na^+ -activated K^+ channels (K_{Na}) - tzw. Slack), obecność mutacji *SCN2A* rokuje korzystniejszy przebieg choroby z porównaniu kanałopatią Slack. Ponadto zauważono znacznie częstsze występowanie fenotypu o morfologii zespołu Westa u chorych z mutacją R853Q, rekomendując badania neuromolekularne w tym kierunku u pacjentów z napadami zgięciowymi o nieznanym etiologii.

W podsumowaniu badania zaproponowano podział pacjentów związanych z mutacją *SCN2A* na trzy podstawowe grupy:

- 1) pierwsza najliczniejsza reprezentowana jest przez wczesnoniemowlęce padaczki/drgawki z początkiem przed 3 miesiącem życia, z obecnością punktowych mutacji typu missens o efekcie GOF, z postaciami od łagodnych do ciężkich, ze względnie dobrą odpowiedzią na terapię blokerami kanałów sodowych
- 2) druga charakteryzuje się początkiem padaczki w 3 lub po 3 miesiącu życia z częstym efektem mutacji w postaci utraty funkcji (LOF), ciężkim fenotypem klinicznym oraz brakiem odpowiedzi lub zwiększeniem ilości napadów po wdrożeniu inhibitorów kanałów sodowych
- 3) trzecia najmniej liczna z niepełnosprawnością intelektualną z/bez autyzmu i bez padaczki, z częstym efektem mutacji o typie LOF

Padaczki związane z mutacją genu *SCN2A* stanowią wysoce heterogenną grupę pod względem genotypowym i fenotypowym oraz są potencjalnie jednymi z najczęściej występujących w okresie noworodkowym i niemowlęcym. W tej perspektywie przytoczona powyżej praca pod kierunkiem Wolffa, Johannesen i Hedrich obok niewątpliwego waleru naukowo-badawczego zawiera w sobie przede wszystkim wartościowy ładunek praktyczny, dzięki któremu w codziennej pracy klinicznej mamy możliwość zoptymalizowania terapii przeciwnapadowej w padaczkach genetycznych.

Opracował: Łukasz Przysło

Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome.

Znaczenie prognostyczne przeciwciał specyficznych dla MOG u dzieci z nabytym zespołem demielinizacyjnym

Neurology. 2017 Aug 29; 89(9): 900-908.

Hennes EM., Baumann M., Schanda K., et al.

Diagnostyka różnicowa nabytego zespołu demielinizacyjnego (acquired demyelinating syndrome, ADS) u dzieci pozostaje nadal skomplikowanym zadaniem klinicznym ze względu na zbliżoną, zwłaszcza w początkowym okresie, prezentację neurologiczną. Pomimo rosnącej wiedzy na temat typowych dla poszczególnych chorób cech obrazowania rezonansem magnetycznym (MRI), a także markerów immunologicznych, zwłaszcza przeciwciał specyficznych dla Akwaporyny 4 (AQP4-Ab), nadal w dużej części przypadków brakuje specyficznych dla poszczególnych jednostek chorobowych objawów czy też wyników badań dodatkowych. Co bardzo istotne, ASD może być elementem obrazu klinicznego zarówno choroby o przebiegu jednofazowym jak i nawrotowym, a wczesne postawienie rozpoznania jest bardzo istotne ze względu na odmienne schematy opieki w tym podejścia terapeutyczne.

W przedstawionej wielośrodkowej pracy autorzy, będący członkami BIOMARKER Study Group, podjęli się analizy roli przeciwciał specyficznych dla mielinowej glikoproteiny oligodendrocytów (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) (MOG-Ab) w procesie diagnostycznym ADS u dzieci jak również ich znaczenia prognostycznego. MOG-Ab mogą być wykrywane w surowicy dzieci z jednofazowym ADEM, chorobą spektrum NMO (NMOSD) bez obecności AQP4-Ab, nawrotowym zapaleniem nerwu wzrokowego (optic neuritis, ON), poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego (transverse myelitis, TM), wielofazowym ostrym rozsianym zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego (MDEM). Autorzy oceniali występowanie i wartość predykcyjną MOG-Ab u dzieci z pierwszym epizodem ADS w kombinacji z cechami obrazu klinicznego oraz wynikami obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI) na początku choroby oraz po 2 latach.

Badanie przeprowadzono z użyciem próbek surowicy krwi pochodzących od 210 dzieci z rozpoznaniem ADS oraz kompletem danych obejmującym: charakterystykę kliniczną, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, MRI mózgowia z okresu pierwszej prezentacji, badanie MOG-Ab i AQP4-Ab do 3 miesięcy od pierwszej prezentacji, historię leczenia, rozpoznanie ostateczne, stan kliniczny łącznie z oceną w skali EDSS po co najmniej 24 miesiącach. Na podstawie początkowych informacji klinicznych, oceny radiologicznej i statusu AQP4-Ab zgodnie z rekomendacjami Międzynarodowej Grupy ds. Pediatrycznego MS (International Paediatric MS Study Group) dzieci zostały

zakwalifikowane wg rozpoznania do następujących grup: (1) 60 pacjentów z ADEM; (2) 101 pacjentów z CIS podzielonych dalej na 6 podkategorii (izolowane ON, n=42; obustronne ON, n=6; TM, n=20; zajęcie pnia mózgu, n=7; zajęcie mózgu, n=11; polisympmatyczne, n=15); (3) 37 pacjentów zostało zdiagnozowanych jako MS ze względu na radiologiczne cechy rozsiewu w przestrzeni i czasie; (4) 12 pacjentów otrzymało rozpoznanie NMOSD. Kohorta obejmowała 120 dziewcząt i 90 chłopców. Kontrolne dane kliniczne obejmujące EDSS, obecność zaburzeń kognitywnych czy też występowanie padaczki były uzyskiwane z dokumentacji medycznej lub za pomocą wystandaryzowanego kwestionariusza po co najmniej 24 miesiącach. Próbkę surowicy były analizowane pod kątem obecności MOG-Ab i AQP4-Ab z zastosowaniem metody immunofluorescencyjnej na żywych komórkach.

Po 24 miesiącach od początkowej prezentacji klinicznej, ostateczne rozpoznanie pozostało jako ADEM u 46 z 60 dzieci. Pozostałych 14 pacjentów zostało zdiagnozowanych jako NMSOD (n=1), MS (n=2), MDEM (n=8) lub jako ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia z zapaleniem nerwu wzrokowego (ADEMON, n=3). 54 dzieci ze 101 z CIS doświadczyło dalszych epizodów demielinizacyjnych: 11 dzieci z ON miało dalsze epizody ON (nawrotowe ON). Troje dzieci z ON albo LETM miało dodatkowe epizody ON lub LETM co spowodowało wzrost liczby dzieci z rozpoznaniem NMSOD do 16. Czterdzieści dzieci z CIS zostało zdiagnozowanych jako MS ze względu na rzuty kliniczne (n=35) lub nowe zmiany w MRI (n=5).

Porównanie charakterystyki klinicznej i immunologicznej wykazało, że MOG-Ab były obecne u 31% pacjentów (65/210; śr. miano 1:1280; zakres 1:160 - 1:40 960). Najwyższe miana MOG-Ab występowały u dzieci < 5.r.ż. oraz u pacjentów z ADEM. Zastosowanie analizy wieloczynnikowej wykazało, że wysokie miana MOG-Ab były związane z młodszym wiekiem, rozpoznaniem ADEM, brakiem obecności prązków oligoklonalnych i wyższą cytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym. W przeciwieństwie do tego, rozpoznanie CIS z typowym dla MS obrazem MRI lub rozpoznanie MS były związane z negatywnym wynikiem badania serologicznego w kierunku MOG-Ab lub niskimi mianami. Prezentacja kliniczna dzieci z pozytywnym wynikiem MOG-Ab oraz rozpoznaniem CIS i obrazem MRI nietypowym dla MS obejmowała wyłącznie ON (n=18) albo TM (n=7).

Po 24 miesiącach 96 dzieci miało nadal jednofazowy przebieg choroby (42% pozytywnych wyników MOG-Ab w badaniu początkowym), 35 dzieci rozwinęło kolejne epizody demielinizacyjne inne niż MS (63% pozytywnych wyników MOG-Ab i 17% AQP4-Ab w badaniu początkowym), a 79 dzieci zostało zdiagnozowane jako MS (4% pozytywnych wyników MOG-Ab w badaniu początkowym). Analiza wartości prognostycznych parametrów początkowych dla ostatecznej diagnozy po 24 miesiącach wykazała, że wyższe miana MOG-Ab i starszy wiek początku choroby wiązały się z nawrotowym przebiegiem choroby innej niż MS. Natomiast, rozpoznanie MS „przewidywane” było przez typowy dla MS obraz MRI i obecność prązków oligoklonalnych, bez istotnej roli prognostycznej MOG-Ab.

Pacjenci w starszym wieku (mediana 10 r.ż.), płci żeńskiej, z pozytywnym wynikiem MOG-Ab albo AQP4-Ab i nietypowym dla MS obrazem MRI mieli wysokie ryzyko rozwinięcia nawrotowej choroby innej niż MS, niezależnie od diagnozy początkowej. Ponadto, pacjenci tacy mieli wyższe ryzyko wystąpienia ON w przebiegu choroby w porównaniu z pacjentami z jednofazową chorobą oraz pacjentami z MS.

Wśród pacjentów z dodatnim wynikiem MOG-Ab 61% (40/65) miało jednofazowy przebieg choroby, 34% (22/61) rozwinęło nawrotową chorobę inną niż MS, a jedynie 5% (3/61) zostało zdiagnozowanych ostatecznie jako MS. W grupie MOG-Ab pozytywnych dzieci z nawrotową chorobą inną niż MS, 11 zostało zdiagnozowanych jako MDEM lub ADEM-ON, 8 jako nawrotowe ON i 3 jako NMOSD.

Obraz MRI typowy dla MS nie występował u pacjentów z przebiegiem jednofazowym lub chorobą nawrotową inną niż MS.

Powtórna analiza serologiczna w kierunku MOG-Ab u 75/145 (53%) MOG-Ab negatywnych i 51/65 (78%) MOG-Ab pozytywnych pacjentów wykazała, że w grupie negatywnej przeciwciała te nie pojawiały się w dalszym przebiegu choroby. W grupie pozytywnej, 71% pacjentów miało dodatni wynik MOG-Ab na końcu obserwacji, jednakże obserwowano spadek średniego miana z wartości 1:1280 do 1:160, najbardziej zaznaczony w dzieci z MS i chorobą jednofazową. Żaden z pacjentów z MS nie miał miana MOG-Ab >1:1280 ani na początku ani na końcu obserwacji.

W podsumowaniu autorzy stwierdzili, iż MOG-Ab są obecne w surowicy istotnej liczby bardzo młodych dzieci z ADS i są związane z jednofazowym przebiegiem choroby w kontekście zmniejszających się mian przeciwciał. Z drugiej strony, wysokie i przetrwałe miana MOG-Ab są związane z nawrotową chorobą inną niż MS.

Opracował: *Mariusz Stasiolek*

Do developmental milestones at 4, 8, 12 and 24 months predict IQ at 5-6 years old? Results of the EDEN mother-child cohort

Czy badania neuro rozwojowe dziecka w 4,8,12,24 miesiącu życia mogą służyć jako czynniki prognostyczne w określeniu ilorazu inteligencji osiąganego w 5-6 roku życia? Wyniki badania EDEN (mother – child cohort)

Peyre H. , Charkaluk ML., Forhan A., et al.

European Paediatric Neurology Society 2017; 21: 272-279

Dotychczasowe prace nad oceną wczesnego rozwoju psychoruchowego u dzieci wykazały „słabą” korelację z wynikami testów oceniających funkcje poznawcze w wieku 4 lat i później. Badania wskazały, że w stosunku do ogólnej populacji niemowląt i młodzieży wczesne badania rozwoju poznawczego nie są dostatecznie znamienym czynnikiem prognostycznym przyszłych możliwości intelektualnych. Nie oceniono dotychczas w tym znaczeniu poszczególnych domen poznawczych jak umiejętności ruchowych, językowych, uwagi, pamięci, uspołecznienia w pierwszych 2 latach określając ich wpływ na osiągnięty później poziom rozwoju intelektualnego zwłaszcza w grupie dzieci określanymi później jako niepełnosprawne umysłowo, a także u wybitnie uzdolnionych. Badania nad tymi grupami mogą być użyteczne w dalszym poznaniu czynników kształtujących poziom intelektualny dzieci.

Autorzy francuscy pracy, która ukazała się w najnowszym numerze EJPN (marzec 2017) mieli wyjątkową możliwość przeprowadzenia interesujących badań długofalowych w ramach projektu EDEN spełniających cechy badania populacyjnego (Nancy) dotyczącego 2002 ciężarnych, a następnie matek i ich potomstwa obserwowanych przez 27 miesięcy. Celem projektu była identyfikacja czynników (pre- i wczesnych postnatalnych) wpływających na prawidłowy i nieprawidłowy rozwój potomstwa. Zainteresowanie neurologów dziecięcych badaniami longitudinalnymi może wynikać z przepro-

wadzonych w różnych ośrodkach polskich badań nad ciężarnymi i ich potomstwem przeprowadzonych między innymi w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w ubiegłych latach np. u matek chorych na cukrzycę i padaczkę oraz ich potomstwa. Metodologia przeprowadzonych badań przez autorów francuskich była standardowa i polegała na ocenie kwestionariuszy opracowanych na podstawie skali Burnet-Lezin w 4, 8, 12, 24 miesiącu życia. W 24 miesiącu była uzupełniona wypełnieniem przez rodziców krótkiej wersji McArthur – Bates Communicative Dev. Inventory (CD1-2) i listy słów spontanicznie wypowiedzianych przez dziecko (ze 100 podanych w teście). W wieku 5-6 lat 1110 dzieci było poddanych badaniom skalą Wechslera dla wieku przedszkolnego (Wechsler Preschool nad Primary Scale of Intelligence 3-rd Edition – WPPSI I-III). Według tej skali osiągniętych iloraz inteligencji 110 określono jako utalentowanych, a poniżej 70 jako niepełnosprawnych umysłowo, pozostałych jako dzieci z przeciętnej inteligencji. Oceniono zarówno skalę słowną i bezsłowną. Zależności między wynikami poszczególnych testów przeprowadzono i poddano regresji logistycznej określając testem AVC jak dokładnie poszczególne wyniki w testach Burneta-Lezina przewiduje IQ w trzech grupach dzieci: z normą intelektualną, niepełnosprawnych umysłowo i utalentowanych (IQ>130).

Autorzy wskazują na wartości prognostyczne dotyczące IQ w 5 -6 roku życia niektórych wyników u dzieci badanych skalą Burneta-Lezina. Największą wartość predykcijną ma ocena zdolności językowych w 24 miesiącu życia (jeśli nie osiąga tych zdolności w 8 mies. to IQ w 6 roku życia było niższe o 2,5 punkta i odpowiednio w 12 mies. 5 punktów, i w 24 mies. o 8 punktów). Im większa grupa dzieci spełniała kryteria językowe w poszczególnym wieku w teście Burnet-Lezin tym większa była różnica wielkości IQ w 5 -6 roku życia między spełniającymi i niespełniającymi kryteria oceny rozwoju w teście Brunet-Lezin.

Autorzy w dyskusji przedstawiają dowody za tym, że powszechnie używany test psychometryczny przygotowany do oceny opóźnień neurorozwojowych po modyfikacji i uzupełnieniu (CD1 - 2) może służyć jako czynnik prognostyczny poziomu inteligencji w tym również w określeniu ryzyka wartości IQ poniżej 70 w 5 – 6 roku życia, a także mieć zastosowanie w przewidywaniu wysokiej inteligencji uzyskiwanej przez dzieci w wieku 5-6 lat (IQ >120).

Opracował: *Janusz Wendorff*

