

Wyniki badań rezonansu magnetycznego u nastolatków i młodych dorosłych przedwcześnie urodzonych, pozytywnych w badaniach przesiewowych w kierunku zaburzeń ze spektrum autyzmu.

MRI Findings in Prematurely-Born Adolescents and Young Adults Who Screen Positive for Autism Spectrum Disorder.

Kim H., Kim Y.S., Leventhal B.L., Bishop S., Barkovich A.J., Gano D.

Pediatric Neurology 2022; Oct;135: 25-27 doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.07.008

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD) występują trzy do czterech razy częściej u dzieci urodzonych przedwcześnie (<37. tygodnia ciąży) w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie. Związek między niższym wiekiem ciążowym w momencie urodzenia a ASD jest niezależny od czynników rodzinnych i środowiskowych, co sugeruje potencjalny związek przyczynowy.

Wyniki rezonansu magnetycznego głowy (MRI), wykonanego u wcześniaków w skorygowanym wieku donoszonym, nie pozwalają wiarygodnie przewidzieć ASD i niewiele wiadomo na temat wyników tego badania, wykonanego w późniejszym dzieciństwie u wcześniaków z rozpoznaniem ASD. Dlatego w szpitalu przy Uniwersytecie Kalifornijskim w San Francisco przeprowadzono badanie wśród młodzieży i młodych dorosłych urodzonych przedwcześnie, u których odbyło się badanie przesiewowe w kierunku ASD, a następnie porównano rezonans magnetyczny wykonany po urodzeniu wcześniaków i rezonans magnetyczny wykonany podczas trwania badania.

Uczestnicy badania zostali zrekrutowani spośród wcześniaków urodzonych między 1998 i 2018 rokiem, które miały wykonane rezonans od 10 do 18 lat wstecz. Rodzicom (n=61) tych dzieci rozesłano kwestionariusze: Kwestionariusz Komunikacji Społecznej(SCQ) i Kwestionariusz Responsywności Społecznej (SRS), edycja II.

Odpowiedzi otrzymano od połowy rodziców (30). Wynik pozytywny w kierunku ASD w skali SCQ to ≥ 15 punktów, a w skali SRS ≥ 70 punktów dla mężczyzn i ≥ 65 punktów dla kobiet. Jeden neuroradiolog dziecięcy ocenił wszystkie rezonanse (1.5T) wykonane u noworodków pod kątem uszkodzeń istoty białej (WMI), krwawień dokomorowych (IVH), wykorzystując jednolite skale oceny w przypadku WMI i stopnie Papile dla IVH. Następnie oceniano 3T kontrolny rezonans głowy po kątem zmian intensywności sygnału, zmian morfologicznych i objętości mózgu.

U 10 uczestników - 30% (średnia wieku 16.5 r. ż: 11.7-19.5) otrzymano pozytywny wynik badania w kierunku ASD. Sześciu (20%) było pozytywnych w jednej ze skal

oceny, a 4 (13%) zarówno w SRS jak i SCQ. 3 z tych 4 miało już wcześniej postawioną diagnozę ASD.

Nieprawidłowy noworodkowy rezonans głowy był częstszy w grupie pozytywnej dla ASD (7 z 10 vs 12 z 20), ale nieznacznie ([RR] 1.17, 95% przedział ufności [CI]: 0.68 do 2.0). Stopień IVH był podobny w obu grupach. W żadnej nie stwierdzano wodogłowia.

Punktowe okołokomorowe, nie torbielowate zmiany w istocie białej były częstsze w grupie pacjentów pozytywnych w skalach dla ASD (6 z 10 vs 10 z 20). Stopień uszkodzeń istoty białej (WMI) nie był powiązany z pozytywnym wynikiem przesiewu dla ASD (P=0.79). Nieprawidłowe badanie kontrolne MRI było częstsze u pacjentów dodatnich w kwestionariuszach dla ASD (6 z 9 vs 3 z 18: RR:4; 95% CI: 1.29 do 12.40). We wszystkich nieprawidłowych badaniach MRI stwierdzano mniejszą objętość istoty białej nadnamiotowo, w żadnym nie stwierdzano okołokomorowych zmian sygnału, gliozy, korowych oraz głębokich zmian w istocie szarej. Dwóch pacjentów pozytywnych dla ASD ze zmniejszoną objętością istoty białej nadnamiotowo miało również mniejszą objętość mózdzku.

Wyniki tego badania są spójne z odkryciami ostatnich lat, dotyczących różnic w mikrostrukturze istoty białej u dzieci przedwcześnie urodzonych, ze stwierdzanym nieprawidłowym rozwojem [McNaughton R, Pieper C, Sakai O, Rollins JV, Zhang X, Kennedy DN, Frazier JA, Douglass L, Heeren T, Fry RC, O'Shea TM, Kuban KK, Jara H; ELGAN-ECHO Study Investigators. Quantitative MRI Characterization of the Extremely Preterm Brain at Adolescence: Atypical versus Neurotypical Developmental Pathways. *Radiology*. 2022 Aug;304(2):419-428].

Według niektórych badań [Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, Botteron KN, Dager SR, Dawson G, Estes AM, Evans AC, Hazlett HC, Kostopoulos P, McKinstry RC, Paterson SJ, Schultz RT, Zwaigenbaum L, Piven J; IBIS Network. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*. 2012 Jun;169(6):589-600]: u dzieci z ASD między 6 a 24 miesiącem również dochodzi do odmiennego rozwoju mikrostruktury istoty białej.

Badanie przeprowadzone na Uniwersytecie w Kalifornii pokazuje, iż populacja wcześniaków jest dobrą grupą do obserwacji nieprawidłowości rozwoju istoty białej, a co się z tym wiąże - do dalszych poszukiwań związku między zaburzeniami rozwoju istoty białej i występowaniem ASD.

Opracowała: Małgorzata Jączak-Goździak

Konsensus w sprawie międzynarodowych zaleceń dotyczących leczenia zapalenia mózgu wywołanego przeciwciałami NMDAR u dzieci

International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis

Margherita Nosadini , Terrence Thomas , Michael Eyre, et al.:

Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation 2021 Jul 22; 8(5): e1052.

Zapalenie mózgu wywołane przez receptor NMDA (NMDARE) jest jednym z najczęstszych autoimmunologicznych zapaleń mózgu, charakteryzującym się zespołem objawów neurologicznych i psychiatrycznych oraz obecnością przeciwciał NMDAR. NMDARE dotyka głównie dzieci i młodych dorosłych, zwłaszcza kobiety. W ostrej fazie przebieg choroby może być bardzo ciężki, ze śmiertelnością około 5%. Nawroty występują u około 15% pacjentów.

Celem autorów było stworzenie międzynarodowego konsensusu dotyczącego leczenia zapalenia mózgu wywołanego przeciwciałami przeciwko receptorowi NMDA u dzieci (NMDARE). W tym celu dokonano wyboru panelu składającego się z 27 ekspertów reprezentujących przedstawicieli ze wszystkich kontynentów.

Autorzy rekomendują rozpoczęcie leczenia NMDARE od podaży kortykosteroidów (preferowane pulsy podawane dożylnie). Schemat leczenia pierwszego rzutu polega na podaniu dożylnie metyloprednizolonu w dawce 20-30 mg/kg/dobę (max 1g/dobę) przez 3-5 dni. Alternatywnie: doustne podawanie prednizonu – 2 mg/kg/dobę (max 60 mg/dobę) przez tydzień lub deksametasonu – 20 mg/m²/dobę w 2-3 dawkach (max 12 g/dobę) przez 3 dni. W przypadku ciężkiego przebiegu autorzy zalecają dodatkowo zastosowanie immunoglobulin w dawce 2 g/kg m.c. podanych w ciągu 2-5 dni. W leczeniu pierwszego rzutu stosowana jest także plazmafereza (5-7 zabiegów w ciągu 7-10 dni) celem usunięcia krążących immunoglobulin i mediatorów reakcji immunologicznych z osocza.

W przypadkach niepoddających się leczeniu, około 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia pierwszego rzutu należy rozważyć leczenie drugiego rzutu rytuksymabem lub cyklofosfamidem (preferowany rytuksymab). Stwierdzono, że u pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa w ciągu 1-3 miesięcy (zwykle >6 tygodni) po rozpoczęciu pierwszej terapii drugiego rzutu, można rozważyć inną terapię drugiego rzutu, taką jak cyklofosfamid (jeśli wcześniej zastosowano rytuksymab), chociaż niektórzy członkowie panelu rekomendowali zastosowanie tocilizumabu jako alternatywnej terapii

eskalacyjnej ze względu na bardziej korzystny profil bezpieczeństwa. Autorzy podają również, że w literaturze opisano inne terapie eskalacyjne, takie jak metotreksat z kortykosteroidami podawanymi dooponowo oraz bortezomib. Te terapie mają jednak bardziej ograniczone dowody, ale można je wykorzystać zgodnie z wiedzą specjalistyczną lokalnego ośrodka leczenia. W zależności od ciężkości choroby można zastosować przedłużoną terapię pierwszego rzutu przez okres do 3–12 miesięcy. W terapii podtrzymującej stosowany jest prednizon (w dawce początkowej 2 mg/kg/d), deksametason – 20 mg/m²/dobę w 2-3 dawkach przez 3 dni lub co miesiąc pulsy metyloprednizolonu (20-30 mg/kg/d) przez 1-3 dni lub immunoglobuliny 1-2 g/kg/d co miesiąc.

Zwrócono uwagę również na leczenie NMDARE po opryszczkowym zapaleniu mózgu - powinno być podobne do leczenia idiopatycznego NMDARE.

Autorzy zalecają ponowne badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (pod kątem pleocytozy, wewnątrzkanałowych prążków oligoklonalnych, podwyższonego wskaźnika immunoglobuliny G lub neopteryny w płynie mózgowo-rdzeniowym) u pacjenta, u którego nie udało się uzyskać poprawy pomimo leczenia.

Zwrócono uwagę na konieczność równoważnego prowadzenia diagnostyki onkologicznej. W pierwszych dniach/tygodniach leczenia zalecono wykonanie USG lub MRI jamy brzusznej i miednicy oraz CT lub MRI klatki piersiowej. Poszerzenie diagnostyki onkologicznej jest szczególnie ważne przy braku poprawy stanu pacjenta mimo stosowanego leczenia.

Członkowie panelu podkreślili, że odpowiednia rehabilitacja po ostrej fazie NMDARE jest niezbędna i może poprawić wyniki leczenia.

Przedstawione przez autorów artykułu międzynarodowe zalecenia dotyczące postępowania w pediatrycznej postaci NMDARE mają na celu standaryzację leczenia i dostarczenie praktycznych wskazówek klinicydom.

Opracowała: *Malwina Bocianiak*

Izolowany brak przegrody przezroczystej – badanie retrospektywne pacjentów z diagnozą postawioną prenatalnie i ponowną ocenę postnatalną

Isolated Absent Septum Pellucidum: A Retrospective Study of Fetal Diagnosis and Postnatal Outcomes

Pickup EES, Schlatterer SD, du Plessis AJ, Mulkey SB.

Pediatric Neurology 2022 Aug 5; 136: 8-14. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.07.011.

Brak przegrody przezroczystej to wada rozwojowa linii środkowej mózgowia, którą można rozpoznać za pomocą prenatalnego USG. Występuje z częstotliwością od 2 do 3 na 100.000 urodzeń. Przegroda przezroczysta zaczyna się tworzyć między 10 a 12 tygodniem życia płodowego i jest w pełni rozwinięta do 17 tygodnia ciąży, podobnie jak ciało modzelowate. Przegroda przezroczysta składa się z istoty białej położonej wzdłuż przyśrodkowych ścian komór bocznych i wzdłuż powierzchni komór jest wyściełana wyściółką. Zawiera komórki glejowe, rozproszone neurony, wiązki włókien i żyły prowadzące do spłotów naczyńwłókniowych. Przegroda przezroczysta służy jako stacja przekaźnikowa między hipokampem a podwzgórzem, jest funkcjonalną częścią układu limbicznego.

Brak przegrody przezroczystej jest wadą rozwojową mózgowia często sprzężoną z innymi nieprawidłowościami, szczególnie, według wcześniejszych doniesień, z dysplazją przegrodowo-oczną (wada złożona z hypoplazji nerwów wzrokowych, niedoczynności przysadki i innych wad rozwojowych linii środkowej mózgu), rzadziej ze schizencefalią, malformacją Arnoldda-Chiariego typu II, holoprosencefalią, z przepukliną mózgową lub agenezją ciała modzelowatego.

W Washingtonie w Children National Hospital (CNH) przeprowadzono retrospektywną ocenę ciężarnych pacjentek (matczyno-płodową) i ich dzieci z okresu od 1 stycznia 2012 do 30 czerwca 2019. Do badania, do oceny ciąży były włączone przypadki z rozpoznanymi podczas badań prenatalnych nieprawidłowościami przegrody przezroczystej. W ocenie postnatalnej uczestniczyły narodzone dzieci z grupy prenatalnej. Pacjentki ciężarne, zgodnie z wewnętrznym protokołem w jednym dniu odbywały położnicze USG, płodowy rezonans magnetyczny oraz płodową konsultację neurologiczną. Diagnozę o nieprawidłowości w budowie przegrody przezroczystej stawiano na podstawie płodowego MRI (feMRI) w połączeniu z usg. Oceny feMRI dokonywał jeden z czterech doświadczonych neuroradiologów dziecięcych. Włączonych pacjentów podzielono na dwie grupy: pierwszą grupę z izolowaną wadą przegrody przezroczystej: brak lub wada przegrody przezroczystej bez innych wad OUN w feMRI (z wyjątkiem łagodnego do umiarkowanego poszerzenia układu komo-

rowego); drugą grupę w której obok braku lub nieprawidłowej przegrody przezroczystej stwierdzano jedną lub więcej wad OUN. Postnatalnie dzieci również podzielono na dwie grupy: z wadą izolowaną i złożoną.

Do badania włączono 35 pacjentek w ciąży. Średni wiek ciążowy w momencie oceny wynosił 26.7+/-4.7 tydzień ciąży. Średni wiek matek - 27.0 +/- 6.4 lat. W 16 przypadkach (64%) była to pierwsza ciąża. 2 ciąży były bliźniacze. 17 ciąż (49%) było w grupie wady izolowanej, 18 ciąż (51%) zakwalifikowano jako „z wadą złożoną”. W wadach złożonych w feMRI stwierdzano mikrocefalię, malformację Dandy-Walker, polymikrogyrię, schizencefalię, hypoplazję mózdzku, heterotopie istoty szarej oraz umiarkowaną do poważnej wntrikulomegalii. Nie było różnic w wieku ciążowym i wieku matek w obu grupach. 21 pacjentek w ciąży przeszło badania prenatalne lub genetyczne. W grupie z wadą złożoną był wyższy współczynnik nieprawidłowości (40%) w badaniach prenatalnych (przesiewowych) niż w przypadku grupy z wadą izolowaną (9%). W obu grupach doszło do jednego poronienia i jednego przedwczesnego zakończenia ciąży.

Oceny poporodowej dokonano u 22 z 33 urodzonych dzieci. Średni okres obserwacji wynosił 520+/-515 dni. U 22 dzieci wykonano kontrolny rezonans, a u 2 tylko USG. Większość dzieci (70%, 14 z 20) miało 3 lub więcej kontrolnych wizyt specjalistycznych w CNH (neurolog, pediatryczna ocena rozwojowa, endokrynolog, okulista lub genetyk). Dwoje dzieci miało tylko obrazowanie bez oceny specjalistycznej. Wcześniej neuroobrazowanie odbywało się w grupie dzieci z prenatalną wadą złożoną (20+/-12 dni vs 80+/-125dni). W grupie prenatalnej z wadą złożoną przegrody przezroczystej był wyższy współczynnik dysmorfii. Dzieci z wadą złożoną zdiagnozowaną prenatalnie miały wyższy współczynnik opóźnienia rozwoju (50% vs 33%), zaburzeń motoryki małej, nieprawidłowego żywienia (20% vs 0%), zaburzeń słuchu i wzroku (14% vs 0%) oraz występowania napadów padaczkowych (30% vs 11%).

W ocenie poporodowej u 5 dzieci z wadą izolowaną prenatalnie potwierdzono wadę izolowaną, u pozostałych 5 stwierdzono dodatkowe nieprawidłowości w budowie mózgu w badaniu MRI. Tych 5 pacjentów postnatalnie dołączyło do grupy ze złożoną wadą przegrody przezroczystej. Dodatkowe nieprawidłowości w MRI zdiagnozowane postnatalnie obejmowały: dysplazję hipokampa, torbiele skrzyżowania nerwów wzrokowych, hypoplazję nerwów wzrokowych, hypoplazję mózdzku i umiarkowane poszerzenie układu komorowego. Pacjenci z wadą złożoną przegrody przezroczystej mieli częściej stwierdzone nieprawidłowości w badaniu neurologicznym podczas którejkolwiek z wizyt kontrolnych (73% vs 20%). Tylko u jednego z dzieci z izolowaną wadą przegrody przezroczystej stwierdzoną prenatalnie, rozpoznano po porodzie dysplazję przegrodowo-oczną (10%).

Badanie przeprowadzone w Children National Hospital wykazało różnice w rozwoju dzieci z wadą izolowaną przegrody przezroczystej a wadą złożoną na korzyść wady izolowanej, nawet jeśli po porodzie stwierdzano

dodatkowe nieprawidłowości w MRI mózgu. W badanej grupie stwierdzono rzadsze (10%) niż na to wskazywały wcześniejsze badania (18%-67%) występowanie dysplazji przegrodowo-ocnej. W podsumowaniu badacze podkreślają jednak znaczenie wykonania MRI mózgu po urodzeniu u dziecka z prenatalnie rozpoznaną wadą przegrody przezroczystej, w celu dokładniejszej oceny, szczególnie nerwów wzrokowych, trudnych do zobrazowania w prenatalnym USG i fMRI. Badacze rekomendują ocenę okulistyczną po urodzeniu oraz ocenę neurorozwojową około 2 roku życia u wszystkich dzieci z prenatalnie zdiagnozowaną wadą przegrody przezroczystej, aby w przypadku nieprawidłowości rozpocząć rehabilitację.

Opracowała: *Małgorzata Jączak-Goździak*

Nowe terapie modyfikujące przebieg choroby w dwóch genetycznych zaburzeniach neurometabolicznych o początku w wieku dziecięcym (leukodystrofia metachromatyczna i adrenoleukodystrofia).

New disease modifying therapies for two genetic childhood-onset neurometabolic disorders (metachromatic leucodystrophy and adrenoleucodystrophy).

A. Federico, M.de Visser

Neurological Sciences 2021; 42: 2603–2606

Europejska Agencja Leków w ostatnim roku wydała pozwolenie na stosowanie terapii genowej oraz dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej tego typu leczenia w leukodystrofii metachromatycznej i adrenoleukodystrofii.

W omawianej pracy opublikowanej na łamach *Neurological Sciences* przedstawiono te metody leczenia.

Jak podkreślają autorzy jest to bardzo obiecujące dla pacjentów i ich opiekunów, ponieważ obie choroby wiążą się z postępującą niepełnosprawnością i skróceniem długości życia pacjentów.

Leukodystrofia metachromatyczna jest najczęstszą chorobą lizosomalną w Polsce i na świecie, dziedziczona autosomalnie recesywnie, spowodowaną niedoborem arylosulfatazy A (ARSA) co prowadzi do gromadzenia się sulfatydów w komórkach ciała człowieka.

Zajęty jest ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy oraz narządy trzewne, a choroba objawia się we wczesnym lub późnym dzieciństwie, ale może także w wieku młodzieńczym i dorosłym.

Nowa terapia o której mowa, produkt Libmeldy to zmodyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* autologiczne komórki krwiotwórcze i progenitorowe (HSPC) CD34+, stanowiące terapię genową.

Gdy zmodyfikowane komórki są podawane pacjentowi jako jednorazowy wlew, oczekuje się, że komórki wytworzą enzym ARSA, który będzie prawidłowo rozkładał nagromadzone sulfatydy w komórkach nerwowych i innych komórkach ciała pacjenta.

Lek ten jest wskazany do stosowania u dzieci z „późno niemowleczą” lub „wczesną młodzieńczą” postacią MLD, które zostały zidentyfikowane jako nosiciele wadliwego genu, ale u których nie wystąpiły jeszcze objawy oraz u dzieci, u których zdiagnozowano wczesną postać młodzieńczą, które prezentują pewne objawy uszkodzenia układu nerwowego, ale nadal są zdolne do samodzielnego chodzenia i nie stwierdza się u nich pogorszenia funkcji poznawczych.

W swojej ogólnej ocenie dostępnych danych Komitet do spraw Terapii Zaawansowanych, komitet ekspercki EMA do spraw leków opartych na komórkach i genach, stwierdził, że korzyści ze stosowania Libmeldy przewyższają możliwe ryzyko u pacjentów, których wymienia się we wskazaniach do stosowania leku.

Po otrzymaniu tej terapii wyniki w zakresie funkcji poznawczych i motorycznych były utrzymane i porównywalne z ich zdrowymi rówieśnikami w okresie odnotowanych dotychczasowych obserwacji.

Głównymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po zastosowaniu leku były gorączka, zapalenie jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego, natomiast są one związane z preparatem stosowanym w celu przygotowania dziecka do leczenia lekiem Libmeldy, nie wynikają z samego preparatu.

Kolejną chorobą dla której opracowano terapię genową jest adrenoleukodystrofia.

Adrenoleukodystrofia jest spowodowana mutacjami w genie ABCD1, jest związana z zaburzoną peroksysomalną beta-oksydacją kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (ang. very long fatty acids, VLFA), co prowadzi do nagromadzenia ich w różnych narządach, głównie w korze nadnerczy i istocie białej mózgu.

Do tej pory leczenie opierało się na stosowaniu diety o niskiej zawartości VLCFA (olej Lorenzo) oraz przeszczepach szpiku.

Skysona to nowa eksperymentalna terapia genowa zaprojektowana w celu dodania funkcjonalnych kopii genu ABCD1 do własnych hematopoetycznych komórek macierzystych pacjenta, które zostały transdukowane *ex vivo* wektorem lentiwirusowym. Dodanie funkcjonalnego genu ABCD1 umożliwia pacjentom wytwarzanie prawidłowego białka ALDp, które aktywuje rozkład kwasów tłuszczowych o bardzo długich łańcuchach (VLFA). Celem leczenia jest stabilizacja postępu choroby, a w konsekwencji zachowanie jak największej sprawności neurologicznej.

Do najważniejszych działań niepożądanych jakie zaobserwowano należy pancytopenia.

Pod koniec maja 2021 r. EMA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej terapii genowej Skysona do leczenia dzieci z adrenoleukodystrofią mózgową, po uprzednim uzyskaniu zgody Agencji Żywności i Leków.

W artykule przytoczono badanie kliniczne, w którym wzięło udział 32 pacjentów płci męskiej z adrenoleukody-

strofią w wieku do 17 lat. Analiza przeprowadzona po 24 miesiącach od infuzji u 30 pacjentów włączonych do badania wykazała, że u 27 z nich (90%), którzy byli leczeni produktem Skysona, zachowali funkcje motoryczne i zdolności komunikacyjne, a terapia poprawiła przeżywalność w porównaniu z nieleczonymi pacjentami we wczesnym stadium choroby mózgu.

Te dwa nowe zatwierdzenia leków dla rzadkich zaburzeń o początku w dzieciństwie przez władze lekowe podkreślają kilka punktów:

Wprowadzenie kolejnych nowych terapii genowych pokazuje jak duże w dzisiejszej medycynie ma znaczenie wczesnej diagnozy pozwalającej na szybką terapię. Dotyczy to w szczególności zaburzeń dziedzicznych, w których badania przesiewowe noworodków pozwolą zidentyfikować mutacje genów przy urodzeniu i poszerzyć perspektywy terapeutyczne.

Autorzy zaznaczają jako istotną rolę współpracy środowiska neurologicznego z innymi specjalnościami, w tym genetyką, pediatrią, immunologią i medycyną transplantacyjną.

Na koniec zaznaczono również konieczność włączenia wiedzy na temat tych chorób do programów nauczania specjalności neurologicznych, genetycznych i pediatrycznych. Specjaliści ci powinni zapoznać się z postępem, jaki dokonuje się na polu neurometabolicznym.

Podkreślono jak bardzo prawdopodobne jest to, że te nowe podejścia terapeutyczne w niedalekiej przyszłości będą obowiązywać również w przypadku innych chorób neurometabolicznych.

Opracowała: *Natalia Purpurowicz-Miękus*

Stwardnienie rozsiane występuje rzadko u seronegatywnych dzieci z wirusem Epsteina-Barra z demielinizacją zapalną ośrodkowego układu nerwowego.

Multiple Sclerosis Is Rare in Epstein–Barr Virus–Seronegative Children with Central Nervous System Inflammatory Demyelination

Bardia Nourbakhsh, Christian Cordano, Carlo Asteggiano et al.:

Annals of Neurology, 2021; 89(6): 1234–1239

Wśród czynników ryzyka zachorowania na stwardnienie rozsiane zakażenie wirusem Epsteina-Barra wydaje się być znaczące.

U prawie wszystkich dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym istnieją dowody na przeżytą infekcję wirusem Epsteina-Barra (EBV). Uważa się, że zakażenie tym wirusem jest warunkiem koniecznym do rozwoju choroby.

Autorzy artykułu opublikowanego na łamach *Annals of Neurology* przeanalizowali ponownie historie pacjen-

tów pediatrycznych, hospitalizowanych między 2006-2018r. w Regionalnym Pediatrycznym Centrum Stwardnienia Rozsianego Uniwersytetu Kalifornijskiego w San Francisco, którzy mieli postawione rozpoznanie pediatrycznego stwardnienia rozsianego (PMS) bądź zespołu klinicznie izolowanego (CIS), ale mieli negatywny wynik przeciwciał przeciwko EBV.

Przechowywana surowica od wszystkich pacjentów była testowana pod kątem obecności glikoproteiny mieliny oligodendrocytów (MOG)-IgG i akwaporyny-4 (AQP4)-IgG.

Neuroradiolog nie znający statusu serologicznego EBV, MOG i AQP4 dokonał przeglądu wszystkich dostępnych do wglądu rezonansów magnetycznych mózgu pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV. Dwóch neurologów zaślepionych wobec serostatusu MOG-IgG i AQP4-IgG dokonało przeglądu wszystkich dostępnych informacji klinicznych dotyczących pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV.

Spośród 189 pacjentów z pediatrycznym CIS/MS w bazie danych wyżej wymienionego ośrodka Kalifornijskiego, 25 (13%) było ujemnych pod względem IgG EBV.

MOG-IgG i AQP4-IgG w surowicy zostały przebadane u wszystkich pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV. 11 z 25 (44%) pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV uzyskało pozytywny wynik na obecność MOG-IgG. Wszyscy ci pacjenci spełniali kryteria rozpoznania choroby z przeciwciałami przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów (MOGAD). Żaden z pacjentów nie uzyskał dodatniego wyniku na obecność AQP4-IgG.

Pacjenci MOG-IgG-dodatni często mieli jedno- lub obustronne zapalenie nerwu wzrokowego i/lub objawy z rdzenia kręgowego z nawrotami, obraz kliniczny zgodny z MOGAD.

Skany MRI mózgu 21 z 25 pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV były dostępne do przeglądu przez neuroradiologa. Chociaż 10 z 21 (48%) pacjentów miało zmiany w ciele modzełowatym w co najmniej jednym badaniu MRI, typowe dla obrazu stwardnienia rozsianego palce Dawsona były obecne tylko u 5 z 21 (24%).

Duży odsetek (10/11, 91%) pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV i MOG-IgG-dodatnich spełnił kryteria McDonald'a z 2017 roku. Jednak spośród 14 pacjentów seronegatywnych pod względem EBV i MOG-IgG, 4 nie spełniało kryteriów McDonald'a z 2017 roku.

Przyjrano się dogłębnie 10 pacjentom MOG-IgG-ujemnym EBV-seroujemnym, którzy spełnili kryteria McDonald'a z 2017 r. dotyczące głównych „czerwonych flag” dla diagnozy SM. Dwóch z nich miało encefalopatię na początku choroby, a jeden miał obustronne zapalenie nerwu wzrokowego i liczne porażenia nerwów czaszkowych, co jest nietypowe dla SM. Trzech pacjentów miało niewystarczające informacje, aby potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie SM (2 nie miało obrazów MRI do przeglądu, a 1 nie miał szczegółów dotyczących początkowej prezentacji klinicznej). U pozostałych 4 pacjentów

uznano, że SM jest najbardziej prawdopodobną diagnozą.

W podjętej dyskusji autorzy uznali, że badanie to potwierdza, że około 15% dzieci z diagnozą zespołu klinicznie izolowanego lub stwardnienia rozsianego jest seronegatywnych wobec wirusa EBV i sugeruje, że znaczny odsetek tych pacjentów może mieć alternatywną diagnozę.

Liczne badania konsekwentnie wykazywały praktycznie powszechną seropozytywność EBV u dorosłych pacjentów z SM potwierdzoną niedawno przez całkowitą seropozytywność EBV u 901 pacjentów z CIS lub wczesnym SM w niemieckiej krajowej kohorcie pacjentów z CIS/SM. Obserwacje te, w połączeniu z dowodami na interakcję zakażenia EBV z innymi czynnikami ryzyka stwardnienia rozsianego, wskazują na możliwą przyczynową rolę zakażenia EBV w patogenezie stwardnienia rozsianego. Silny związek EBV i MS ponadto sugeruje, że ujemna serologia EBV u pacjentów z podejrzeniem zapalnej choroby OUN może być markerem braku MS.

W niniejszym badaniu, 11 z 25 (44%) seronegatywnych dzieci EBV z wcześniejszą diagnozą CIS/MS uzyskało pozytywny wynik na obecność przeciwciał anti-MOG mierzonego w teście komórkowym, co sugeruje, że mieli MOGAD, a nie CIS/SM.

4 z 14 pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV/ujemnych pod względem MOG-IgG nie spełniało kryteriów McDonald dla SM z 2017 r., a 3 z 10 pacjentów, którzy spełnili kryteria McDonald dla SM z 2017 r., miało objawy kliniczne nietypowe dla SM, co ponownie sugeruje, że mogli mieć alternatywną diagnozę.

Po krytycznej ocenie przeprowadzonej przez 2 klinicystów i neuroradiologa, stwardnienie rozsiane uznano za najbardziej prawdopodobną diagnozę pod względem kliniczno-radiologicznym tylko u 4 z 25 (16%) seronegatywnych dzieci EBV.

Co więcej, tylko 20% próbek użytych do badania MOG-IgG uzyskano w ciągu 3 miesięcy od początku choroby. Ponieważ u około połowy dzieci z zespołami demielinizacyjnymi MOG-IgG jest wykrywalne tylko przejściowo, dodatni wynik przeciwciał przeciwko glikoproteinie mielinowej oligodendrocytów (MOG) u 25 pacjentów seronegatywnych EBV mógłby być nawet wyższy, gdyby autorzy byli w stanie przetestować więcej surowic uzyskanych we wczesnym okresie choroby.

Podsumowując, znaczna część pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV z objawami podobnymi do stwardnienia rozsianego okazuje się, że ma MOGAD, a niektóre pozostałe przypadki MOG-IgG-ujemne mogą nie mieć stwardnienia rozsianego. Autorzy podkreślili, że chociaż ta praca nie wyklucza, że kilkoro dzieci ze stwardnieniem rozsianym może być seronegatywnych w kierunku EBV, powinna ona ostrzec klinicystów, aby uważnie stawiali rozpoznanie stwardnienia rozsianego u pacjentów seronegatywnych w kierunku EBV z podejrzeniem zapalnych chorób ośrodkowego układu nerwowego