

PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE SCLEROZEI MULTIPLE CU DEBUT ÎN COPILĂRIE

ROMANA HOMORODEAN¹, LĂCRĂMIOARA PERJU-DUMBRAVĂ^{1,2}

¹Secția Clinică Neurologie I, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

Formele de scleroză multiplă cu debut în copilărie sunt considerate rare, reprezentând 5% din totalul cazurilor de scleroză multiplă. Diagnosticul este dificil și ridică anumite probleme în ceea ce privește diferențierea de alte afecțiuni inflamatorii și demielinizante ale sistemului nervos central, mai frecvente la copii și adolescenți, în special encefalomyelita acută diseminată. Comparativ cu scleroza multiplă cu debut la vârsta adultă, formele pediatrice prezintă anumite particularități în ceea ce privește tabloul clinic, evoluția și prognosticul bolii. Există o preponderență feminină superioară celei întâlnite în formele adulte. Deși progresia handicapului este mai lentă decât la adulți, formele pediatrice de scleroză multiplă determină un nivel de dizabilitate semnificativă la o vârstă mai tânără. De asemenea, transformarea în forma secundar-progresivă este mai tardivă și există o frecvență mai mare a debutului polisimptomatic și a remisiunii complete după primul episod, comparativ cu formele adulte. Cu toate acestea, vârsta afectată este mai tânără. Mai mult, deficitul cognitiv asociat poate afecta performanțele academice și psiho-sociale ale pacienților aflați în curs de formare profesională. Un diagnostic prompt este necesar în vederea inițierii unei terapii cât mai precoce, ținând cont de profilul evolutiv al acestor forme.

Cuvinte cheie: scleroza multiplă la copil, prognostic SM la copil.

CLINICAL AND EVOLUTIONAL CHARACTERISTICS OF MULTIPLE SCLEROSIS WITH CHILDHOOD ONSET

Abstract

Paediatric forms of multiple sclerosis are considered rare, representing 5% of all cases. The diagnosis is difficult and raises specific problems regarding the differentiation from other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system, more common in children and teenagers, especially the acute disseminated encephalomyelitis. Paediatric forms have some peculiarities concerning clinical features, progression and prognosis of the disease, when compared to adult-onset forms of multiple sclerosis. There is a higher female preponderance. Paediatric forms cause a significant level of disability at a younger age, although disability progression is slower than in adult forms. Also, the progression to a secondary progressive form is delayed and there is a more frequent polysymptomatic onset and a higher frequency of complete remission after the first relapse, when compared to adult forms. Nevertheless, affected ages are younger. In addition, associated cognitive deficits may affect psycho-social and academic performance of patients undergoing training. A prompt diagnosis is necessary in order to initiate a therapy as early as possible, taking into account the particular clinical profile of these forms.

Keywords: multiple sclerosis in children, MS prognosis in children.

Articol intrat la redacție în data de: 22.11.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 28.05.2012

Acceptat în data de: 10.07.2012

Adresa pentru corespondență: romanaque@yahoo.com

Scleroza multiplă (SM) reprezintă cea mai frecventă afecțiune inflamatorie, autoimună, demielinizantă, cronică, a sistemului nevos central ce afectează adultul tânăr, debutul clinic al bolii fiind de regulă între 20 și 40 ani. Formele de boală cu debut clinic precoce, înaintea vârstei de 20 ani, sau tardiv, după vârsta de 50 ani, sunt considerate rare [1]. Datele din literatură subliniază rolul vârstei de debut în istoria naturală a SM, ca factor de prognostic important al evoluției clinice [1,2].

Formele pediatrice de SM, cu debut în copilărie sau adolescență, reprezintă aproximativ 5% din totalul cazurilor de SM, debutul înaintea vârstei de 10 ani fiind întâlnit în mai puțin de 1% dintre cazuri [3,4]. Cu toate acestea, formele pediatrice sunt tot mai mult recunoscute și diagnosticate în prezent, datorită tehnicilor actuale de diagnostic, în special imagistice.

Datele legate de istoria naturală a SM cu debut precoce nu sunt uniforme, rezultatele studiilor de specialitate fiind heterogene. Acestea se bazează în general pe grupuri mici de pacienți, uneori raporturi individuale de caz, studii care să includă loturi mai mari de 100 pacienți fiind rare [3,4]. Au existat de asemenea controverse în ceea ce privește limita de vârstă pentru definirea SM cu debut pediatric, cele mai multe studii utilizând limita de vârstă de 16 ani, doar unele studii mai recente incluzând vârsta de 18 ani. Definiția actuală, consensuală, propusă în 2006 [5], presupune diagnosticul de SM, definit conform criteriilor lui McDonald revizuite din 2005 [6] la un pacient cu vârsta sub 18 ani.

Există în plus anumite dificultăți diagnostice, în special în ceea ce privește diagnosticul diferențial. În primul rând, este important a distinge aceste forme pediatrice de SM de alte afecțiuni inflamatorii și demielinizante ale sistemului nervos central care apar la copii și adolescenți, în principal encefalomielita acută diseminată (ADEM). Diagnosticul este adesea dificil în momentul primului eveniment clinic, în mod particular atunci când există un tablou clinic de tip encefalitic ce sugerează ADEM, această afecțiune fiind mai frecventă în populația pediatrică [7]. În acest sens, au fost propuse în 2006, de Krupp și colaboratorii, în cadrul Grupului de Lucru Internațional asupra afecțiunilor demielinizante pediatrice, definițiile și criteriile de diagnostic ale afecțiunilor demielinizante pediatrice (ADEM, SM, neuromielita optică, sindrom clinic izolat etc.), acestea fiind publicate ulterior, în 2007 [5].

Comparativ cu SM cu debut la vârsta adultă, formele pediatrice de SM prezintă unele particularități în ceea ce privește tabloul clinic, evoluția și prognosticul bolii [8,9].

În general, formele pediatrice de SM prezintă caracteristici clinice inițiale asemănătoare cu formele adulte. Deși mai mulți autori au sugerat faptul că formele pediatrice debutează cel mai frecvent prin deficite senzitive, mai mult de 50% dintre studiile publicate până în prezent menționează deficitele motorii și cerebeloase ca fiind mai frecvente [3,4]. Nevrita optică, ca primă manifestare, este mai frecvent raportată în studii din Asia, corespunzând

frecvenței mai mari a acesteia la adulții cu SM din aceste regiuni [4]. Într-o metaanaliză recentă în care au fost incluși 1384 pacienți având debutul SM înaintea vârstei de 18 ani [4], s-a observat o variabilitate a simptomelor clinice inițiale în funcție de vârstă. Mielita acută transversă izolată a fost raportată în mai puțin de 10% dintre cazuri, crizele epileptice în aproximativ 5%, fiind mai frecvente la copiii sub 10 ani (la care predomină un tablou de tip encefalitic). Fatigabilitatea severă care limitează activitățile școlare și recreative a fost raportată în 40% din cazuri. Într-un studiu anterior, retrospectiv, longitudinal, incluzând 116 pacienți cu debut al SM înaintea vârstei de 16 ani, Boiko și colaboratorii [1] au raportat o frecvență mai mare a simptomelor senzitive și a nevritei optice, 26% și respectiv 22%. Debutul clinic polisimptomatic a fost observat în aproximativ 12% dintre cazuri.

În ceea ce privește frecvența acestor forme pediatrice de SM în funcție de sex, s-a observat faptul că există o preponderență feminină (între 2,5-4,7), superioară celei întâlnite în formele adulte de SM [4]. Acest raport între sexe variază în funcție de grupa de vârstă, fiind mai mare în adolescență, sugerând rolul modificărilor hormonale în debutul SM, în special al hormonilor sexuali [4].

Există de asemenea o predominanță mai mare a formei recurent-remisive, comparativ cu SM la adulți, ipoteză susținută de rezultatele unui studiu multicentric, observațional, publicat în 2007 [10], în care a fost inclus cel mai mare număr de pacienți având debutul clinic la o vârstă mai mică de 16 ani (394 pacienți vs. 1775 pacienți cu SM cu debut la vârsta adultă). În acest studiu, Renoux și colaboratorii [10] au raportat o frecvență semnificativ mai mare a formei recurent-remisive în populația pediatrică, comparativ cu cea adultă (97,7% vs. 84%, $p < 0,001$), forma primar-progresivă fiind prezentă doar într-o proporție foarte mică.

De asemenea, majoritatea studiilor raportează un debut polisimptomatic mai frecvent, comparativ cu SM debutată la vârsta adultă (50-70% cazuri) [10,11,12]. În general, prima remisiune este completă, iar rata puseelor (raportate în studiile retrospective cu perioadă lungă de urmărire) variază de la 0,38/an la 1/an. Copiii cu vârsta mai mică tind a avea un interval mai lung între primele două pusee, comparativ cu majoritatea adolescenților cu SM [4,10]. Perioada medie de la debutul clinic până la apariția unui al doilea episod neurologic nu diferă semnificativ față de formele de SM debutate la adulți, rezultatele studiilor nefiind însă omogene [11,12].

Referitor la trecerea într-o formă progresivă de boală, puține studii au analizat în detaliu acest lucru [1,4,10,11,12]. Comparativ cu formele de SM la adulți, durata medie până la trecerea în forma secundar-progresivă (SMSP) a fost semnificativ mai lungă, în schimb vârsta a fost mult mai mică. Rezultatele studiilor susțin faptul că mai mult de 50% dintre cazuri trec în forma SMSP până la vârsta de 30 ani. Riscul de progresivitate a fost asociat cu o rată mai mare a puseelor și un interval mai mic între pusee, în primii ani de evoluție a bolii [1,4,10]. Riscul 50% de a trece în SMSP a

fost atins la 23 ani de la debutul bolii, comparativ cu 10 ani în formele de SM cu debut la vârstă adultă [1,4].

Datele studiilor menționate anterior sugerează faptul că formele pediatrice de SM tind a avea o progresie clinică inițială mai lentă comparativ cu SM la adulți [1,10]. Există totuși un subgrup de pacienți, de obicei cu vârstă mai mică, care manifestă însă o evoluție clinică mai agresivă, cu acumularea unor dizabilități neurologice severe, care nu ajung de obicei în atenția neurologului adult [11].

Perioada medie de la debut la atingerea unui handicap moderat (scor EDSS 4,0) a fost semnificativ mai mare față de aceeași perioadă observată la pacienții cu debut al SM la vârstă adultă (20 ani vs. 8 ani, $p < 0,001$) [10]. De asemenea, perioada necesară atingerii unui handicap sever (scor EDSS 6,0) a fost semnificativ mai mare față de populația adultă (29 ani vs. 20 ani, $p < 0,001$) [10]. Vârsta medie la care s-a atins un nivel de handicap moderat și sever a fost semnificativ mai mică față de vârsta la care s-a atins același grad de handicap la pacienții cu debut la vârstă adultă (34,6, respectiv 42,2 ani vs. 44,6, respectiv 54,8 ani) [10]. Aceste date sugerează faptul că pacienții cu forme pediatrice de SM necesită o perioadă cu 10 ani mai lungă pentru atingerea aceluiași nivel de dizabilitate, în schimb sunt cu aproximativ 10 ani mai tineri, comparativ cu pacienții adulți care au un nivel de handicap asemănător.

În prezent se consideră faptul că formele pediatrice de SM ating același nivel de handicap după o perioadă de timp mai lungă, comparativ cu formele debutate la adulți, dar la o vârstă mult mai tânără. Aceste rezultate contravin unei ipoteze mai vechi conform căreia formele pediatrice erau considerate forme „benigne” de SM. Nu există un consens referitor la evoluția clinică a acestor forme de SM, dar în general se recunoaște o progresie mai lentă a bolii la debut, o transformare în forma secundar-progresivă mai lentă și o acumulare inițială a dizabilității neurologice mai puțin rapidă, comparativ cu formele adulte. Cu toate acestea, vârsta afectată este mai tânără.

Mai multe studii au analizat, de asemenea, factorii predictivi ai evoluției clinice a formelor pediatrice de SM [1,4,12,13]. Au fost analizați factorii asociați cu un risc mai mare de a atinge un nivel mai ridicat al dizabilității în timp. Printre factorii de prognostic nefavorabil se numără: intervalul scurt (mai mic de 1 an) între primele două recăderi, recuperarea incompletă după primul puseu, evoluția progresivă a bolii, numărul de pusee în primii doi ani, precocitatea trecerii în formă progresivă, simptomatologia clinică inițială și nivelul de handicap după primul puseu.

Majoritatea studiilor până în prezent s-au axat în principal pe determinarea dizabilității fizice. Puțin se cunoaște însă despre afectarea funcțiilor cognitive pe termen lung, rezultatele unor studii raportând deficite cognitive în aproximativ 30% dintre cazuri [14,15]. Mai mult, debutul SM în perioada de formare academică, poate afecta școlarizarea, învățarea și relațiile psiho-sociale [16].

În concluzie, diagnosticul SM cu debut pediatric este dificil datorită criteriilor de diagnostic limitate și ridică

anumite probleme în ceea ce privește diferențierea de alte afecțiuni inflamatorii și demielinizante care apar mai frecvent la copii și adolescenți, în special encefalomielite acută diseminată. Deși progresia handicapului este mai lentă decât la adulți, SM cu debut în copilărie conduce la un nivel de dizabilitate semnificativă la o vârstă mai tânără. Mai mult, deficitele cognitive asociate pot afecta performanțele academice și psihosociale ale pacienților aflați în curs de formare. Un diagnostic prompt este necesar în vederea inițierii unei terapii cât mai precoce, ținând cont de profilul evolutiv al acestor forme.

Bibliografie

1. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, 2002; 59:1006-1010.
2. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*, 2006; 129:595-605.
3. Compston A, Confavreux C, Lassman H, et al. Mc Alpine's multiple sclerosis. 4th edition, Churchill Livingstone 2006.
4. 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.
5. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, 2007; 68:S7-S12.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001; 50:121-127.
7. Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*, 2002; 59:1224-1231.
8. Reiber H, Teut M, Pohl D, Rostasy KM, Hanefeld F. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. *Mult Scler*, 2009; 15:1466-1480.
9. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*, 2010; 16:1258-1267.
10. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*, 2007; 356:2603-2613.
11. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*, 2007; 68:S37-S45.
12. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*, 2002; 59:1922-1928.
13. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics*, 2006; 118:1133-1139.
14. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*, 2005; 64:891-894.
15. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*, 2005; 64:1422-1425.
16. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*, 2010; 75:1134-1140.