



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.

1. ADS= acquired demyelinating syndrome. Dit betekent een eerste aanval met symptomen passend bij een inflammatoire demyeliniserende aandoening van het centraal zenuwstelsel. Lokaliseren van uitvalsverschijnselen o.b.v. anamnese en neurologisch onderzoek. Zie tekst voor de klinische verschijnselen van ADEM, Clinically Isolated Syndrome, Myelitis Transversa, Neuritis Optica. Vaker dan bij volwassenen is bij kinderen een eerste episode van MS polyfocaal.

2. *MRI hersenen*: T1-, T2- gewogen opnamen, FLAIR, diffusie gewogen opnamen en toediening van Gadolinium.

Bij ≥ 1 T1 hypointense laesie en/ of ≥ 1 periventriculaire laesie (op T2 of FLAIR), bestaat er een hogere kans om MS te ontwikkelen. Evenals bij scherp begrensde laesies en afwijkingen loodrecht op het corpus callosum.

Bilateraal, vaak grotere, onscherp begrensde laesies en afwijkingen gelokaliseerd in de diepe grijze stof (basale ganglia of thalamus) zijn meer typisch voor ADEM.

Liquor: Leucocyten, totaal eiwit, glucose, oligoklonale banden en IgG-index.

Oligoklonale banden worden vaker gevonden bij een eerste episode van MS. Bij ADEM komt vaker pleiocytose (lymfocytose) in liquor voor.

Overig bloedonderzoek (infectieparameters, ANA), virologie en bacteriologie (in ieder geval Borrelia serologie) ter uitsluiting van infectieuze oorzaak en andere aandoeningen (zie tekst voor differentiaal diagnose).

Urine AO (eiwit): ter uitsluiting van auto-immuunziekten.

3. Een CIS gaat in principe niet gepaard met encefalopathie. Encefalopathie, net als insulpen en ataxie, zijn vaker geassocieerd met ADEM dan CIS. ADEM wordt vaker voorafgegaan door een infectie of vaccinatie. Bij ADEM komen vaker specifiekere ziektekenmerken voor zoals koorts, meningisme en hoofdpijn. Voorbeelden van CIS zijn NO, MT, of uitvalsverschijnselen vanuit de hersenstam of een hemisfeer. ADEM is per definitie polyfocaal. CIS kan zowel mono- als polyfocaal zijn.

4. ADEM is in principe monofasisch. Bij ongeveer een kwart van de kinderen kan ADEM fluctueren en recidiveren en is dan vaak moeilijk te onderscheiden van MS. Klinische verschijnselen die optreden binnen 3 maanden na het begin van een ADEM of binnen 1 maand na behandeling met corticosteroiden worden beschouwd als behorend bij dezelfde episode van ADEM. Indien dezelfde of nieuwe klinische verschijnselen en de daarbij behorende MRI-afwijkingen optreden na 3 maanden, is er pas sprake van een recidief.

Indien er een recidief optreedt met klinische kenmerken van CIS, is er nog geen sprake van MS. De diagnose MS kan pas worden gesteld na twee episoden van demyelinisatie zonder kenmerken van ADEM, volgende de 2005 McDonald criteria.

5. Er is voldaan aan de criteria om de diagnose MS te stellen, wanneer sprake is van spreiding van symptomen in plaats en in tijd. Een episode met de klinische kenmerken van ADEM telt niet mee voor de diagnose MS.

De 2010 McDonald criteria zijn toepasbaar bij *kinderen ouder dan 12 jaar*. Behalve na een nieuwe klinische episode, kan de diagnose MS dan al gesteld worden na een eerste aanval: indien op MRI een gadolinium aankleurende laesie wordt gezien zonder bijbehorende klinische symptomen en tevens een niet-aankleurende laesie. Of kort na de eerste aanval, als er een nieuwe T2 of gadolinium aankleurende laesie op follow-up MRI te zien is.

Bij *jongere kinderen (<12 jaar)* is de positief voorspellende waarde echter laag, omdat in deze groep vaker een op ADEM lijkende eerste presentatie voorkomt. In deze groep wordt geadviseerd terughoudend te zijn de diagnose MS na één aanval te stellen. Bij jonge kinderen kan de diagnose MS gesteld worden aan de hand van de 2005 McDonald criteria voor spreiding in tijd, dit houdt in dat er nog een klinische episode moet plaatsvinden, of een nieuwe T2 laesie op MRI, minimaal 30 dagen na de eerste episode. Of een nieuwe gadolinium aankleurende laesie op een andere plaats dan passend bij de initiële neurologische uitval minimaal 3 maanden na de eerste episode.

MS bij kinderen

I.A. Ketelslegers, E.D. van Pelt-Gravesteijn, C.E. Catsman-Berrevoets, R.Q. Hintzen, R.F. Neuteboom

Inleiding

Multiple Sclerose (MS) manifesteert zich meestal tussen het 20^e en 50^e levensjaar en is bij jong volwassenen de meest voorkomende chronische neurologische aandoening. Echter, in tot 5% van de patiënten met MS treden de eerste verschijnselen al op voor het 16^e levensjaar.¹⁻⁴

Het is belangrijk om de diagnose MS te overwegen bij alle kinderen met witte stof afwijkingen op MRI, vanwege de mogelijkheid vroeg te starten met medicijnen die het ziektebeloop kunnen beïnvloeden. Een eerste inflammatoire demyeliniserende aandoening van het centraal zenuwstelsel (CZS), ook wel ADS genoemd ('acquired demyelinating syndrome'), komt bij 0,66/100.000 kinderen per jaar in Nederland voor.⁵

Eerste presentatie

Bij kinderen met MS is vaak sprake van een polyfocaal begin (waarbij meerdere plaatsen in het CZS zijn aangedaan) en dit kan een beeld geven dat moeilijk te onderscheiden is van een acute gedissemineerde encephalomyelitis (ADEM). De International Pediatric MS Study Group (IPMSSG, 2007) heeft criteria opgesteld om de verschillende diagnoses van elkaar te kunnen onderscheiden.⁶

CIS

Clinically Isolated Syndrome (CIS) is een eerste acute, klinische episode met symptomen die passen bij een inflammatoire demyeliniserende aandoening van het CZS. Dit kan mono- of polyfocaal zijn, maar zonder encefalopathie en meestal zonder koorts. Voorbeelden zijn Neuritis Optica (NO), Myelitis Transversa (MT) en cerebellaire, hersenstam of focale cerebrale symptomen.⁶ Het risico om na een CIS de diagnose MS te krijgen is ongeveer 38-46%.^{7, 8}

NO kan zich presenteren als plotselinge visusdaling, verminderd kleurenzien en/of pijnlijke oogbewegingen. De kans op MS na NO is 19-36%.⁹⁻¹² Echter een milde unilaterale NO kan bij een jong kind soms ongemerkt voorbij gaan, omdat het kind niet snel een milde visusdaling zal melden als het andere oog normaal functioneert, en ouders zullen het niet herkennen. De kans op MS is groter wanneer er witte stof afwijkingen op MRI aanwezig zijn.

Bij MT bestaan de symptomen uit motorische en/of sensibele klachten en vaak blaas- en sfincter disfunctie. Het typisch beeld op MRI laat een of meerdere focale laesies of een langgerekte laesie zien, vaak met zwelling van het ruggenmerg (vooral op T2-gewogen opname) en er kan aankleuring na toediening van contrast zijn.¹³⁻¹⁵ In ongeveer 10% van de gevallen is MT een eerste uiting van MS.^{15, 16} Bij een langgerekte laesie, zeker wanneer deze minimaal 3 wervellichamen lang is of wanneer er tevens sprake is van NO, moet gedacht worden aan een aandoening in het spectrum van neuromyelitis optica (NMO).¹⁷

ADEM

Bij een initiële presentatie met ADEM kan deze niet met zekerheid van een eerste episode van MS worden onderscheiden.^{8, 18, 19}

Er zijn verschillende definities voor ADEM voorgesteld.²⁰ Volgens de gangbare definitie is ADEM een demyeliniserende monofasische aandoening, die gekenmerkt wordt door (sub)acut ontstane poly focale neurologische uitvalsverschijnselen als gevolg van uitgebreide ontstekingshaarden in meerdere gebieden van het CZS (met daarbij MRI-afwijkingen). Volgens de IPMSSG moet er tevens sprake zijn van encefalopathie, zich uitend in verandering van gedrag of bewustzijn. Dit om een beter onderscheid te kunnen maken met een CIS, dat een groter risico heeft op recidivering en dus om uiteindelijk MS te worden.⁶ Echter in enkele gevallen is het lastig vast te stellen of er sprake is van encefalopathie bij een ziek kind, dus het ontbreken van encefalopathie sluit een diagnose ADEM niet per se uit.^{7, 18, 21, 22}

ADEM komt vaker voor bij jonge kinderen (<10 jaar oud). Vaak wordt ADEM voorafgegaan door een infectie (bij >50%), meestal een (virale) bovenste luchtweginfectie, maar er zijn vele infectieuze pathogenen gerapporteerd. In nog zeldzamere gevallen treedt de ziekte op na vaccinatie. Echter vaak kan geen directe oorzaak worden aangetoond. Klinisch komen bij ADEM, behalve neurologische uitvalsverschijnselen, zoals ataxie of piramidebaanverschijnselen, ook vaak meningeale prikkeling, hoofdpijn, koorts en soms epileptische aanvallen voor.^{6, 18, 23, 24}

ADEM is typisch een monofasische ziekte, maar ook recidiverende vormen zijn beschreven. Volgens de IPMSSG, kan van een nieuwe aanval worden gesproken indien de ziekteverschijnselen minimaal 3 maanden na de eerste episode en meer dan een maand na het stoppen van de behandeling met steroïden optreden. Terugvallen die eerder optreden, worden beschouwd als onderdeel van dezelfde initiële demyeliniserende episode. De klinische verschijnselen van een ADEM kunnen dus fluctueren gedurende 3 maanden.⁶ Vooral deze recidiverende vormen zijn moeilijk te onderscheiden van MS. Ongeveer 20% van de kinderen ontwikkelt een recidief na ADEM, echter slechts 5-8% krijgt uiteindelijk de diagnose MS.^{8, 18, 19} De prognose van ADEM is gunstig (58-90% van de patiënten herstelt nagenoeg volledig). Desondanks wordt de mortaliteit geschat op bijna 5%.^{18, 25, 26}

In tabel 1 staan de relatieve verschillen tussen ADEM en CIS samengevat.

Differentiaal diagnose

MS is een diagnose per exclusionem en de differentiaal diagnose van subacute neurologische uitvalsverschijnselen met verworven witte stof afwijkingen bij kinderen is zeer uitgebreid (voor een beperkt overzicht zie tabel 2). Aanvullend onderzoek zal gericht zijn op andere ziektebeelden die zich op een zelfde manier kunnen presenteren. Gezien de acute therapeutische consequenties zullen allereerst infecties van het centraal zenuwstelsel, zoals meningitis, encefalitis en hersenabcessen, moeten worden uitgesloten.²⁷ In tabel 3 worden enkele 'rode vlaggen' genoemd, welke een diagnose MS onwaarschijnlijk maken.

Aanvullend Onderzoek

MRI

Aangezien aan de hand van de klinische symptomen alleen het onderscheid tussen ADEM en een eerste aanval van MS niet te maken is, zal een MRI scan hierbij kunnen helpen. Een MRI scan van de hersenen toont bij ADEM vaak grote (>1-2 cm) en onscherp begrensde laesies, multifocaal (meestal bilateraal, asymmetrisch), hyperintens op T2-gewogen en FLAIR-opnames, en voornamelijk gelokaliseerd in de witte stof. Ook de grijze stof kan betrokken zijn (basale ganglia en thalamus). In zeldzame gevallen is er slechts één grote laesie te zien. Van grote laesies kan een massa-effect uitgaan (zogenaamde 'tumefactive lesions'). Ook kunnen afwijkingen in hersenstam en ruggenmerg (vaak grote confluerende laesies over meerdere segmenten) voorkomen.^{18, 23, 24}

Er is de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar MRI kenmerken om de kans op MS te voorspellen, of MS te onderscheiden van andere ziektebeelden. Een opsomming van alle criteria is gegeven in tabel 4. De Callen MS-ADEM criteria zijn het meest zinvol om een eerste uiting van MS te onderscheiden van ADEM.²⁸ De Verhey Pediatric MS criteria kunnen helpen om de diagnose MS te voorspellen bij een kind met een ADS.²⁹

Bloed en urine

Bij ADEM worden soms niet-specifieke tekenen van ontsteking gevonden, zoals een verhoogd CRP en een leucocytose. Deze pleiten dus niet tegen een diagnose ADEM.^{18, 27} Bij een verdenking op een demyeliniserende aandoening wordt geadviseerd eenmaal een ANA, bloedbeeld en Borrelia serologie te laten bepalen en tevens een urine algemeen onderzoek (eiwitten). Dit ter analyse van (acute) infecties en systemische auto-immuunziekten. Aan de hand van andere symptomen of rode vlaggen dient de diagnostiek te worden uitgebreid. Tevens kan 25-OH vitamine D worden bepaald. Bij verdenking op NMO, dus in het geval van een (recidiverende) neuritis optica, (langgerekte) myelitis transversa of combinatie van beiden, wordt geadviseerd om antistoffen tegen aquaporine-4 te bepalen.³⁰

Liquor

Bij 64-92% van de kinderen zijn oligoklonale banden in de liquor aantoonbaar. In tegenstelling tot bij slechts 0-29% van de kinderen met ADEM.³¹ Bij ADEM komt juist vaker een milde pleiocytose (meestal <100/μl) in de liquor voor, en dan vooral lymfocytair.^{18, 24} Bij een sterk verhoogd celgetal, en vooral bestaande uit neutrofielen, moet ook worden gedacht aan een infectie.

Klinische diagnose

Om de diagnose MS te stellen, moet er sprake zijn van spreiding in plaats en tijd. Dus of een tweede episode met nieuwe neurologische symptomen, of nieuwe witte stof laesies op follow-up MRI. Hierop zijn de McDonald criteria voor de diagnose MS bij volwassenen gebaseerd (tabel 5).^{32, 33}

Kinderen > 12 jaar oud: De 2010 McDonald criteria kunnen worden toegepast bij oudere kinderen. Hiermee is het mogelijk om al na een eerste aanval, aan de hand van MRI afwijkingen, de diagnose MS te stellen. Deze criteria hebben bij kinderen met een eerste aanval van demyelinisatie van het CZS een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 86%. De positief voorspellende waarde is echter laag (59%). Dit komt doordat kinderen met ADEM ook aan deze MRI criteria kunnen voldoen.^{33, 34}

Deze criteria voor disseminatie in tijd en plaats kunnen dan ook niet worden toegepast om aan de hand van de eerste MRI scan de diagnose MS te voorspellen na ADEM.

Kinderen < 12 jaar oud: Het advies is de diagnose MS niet te stellen na een eerste aanval, maar het beloop (een tweede aanval of follow-up MRI) af te wachten, conform de McDonald criteria van 2005 (tabel 5). Bij ADEM nemen de laesies op MRI meestal af, terwijl bij MS nieuwe aanvallen en nieuwe laesies zullen ontstaan.

Een eerste aanval die voldeed aan de klinische criteria van ADEM (dus polysymptomatische presentatie met encephalopathie) telt niet als een eerste aanval van MS. De diagnose MS kan pas gesteld worden ná de tweede episode met kenmerken van CIS (klinisch of MRI).

Therapie

Er zijn geen placebo gecontroleerde therapietrialen bij kinderen met MS beschikbaar. Kinderen worden wereldwijd behandeld met de bekende immuunmodulerende medicatie. Meerdere case series hebben aangetoond dat deze medicatie veilig en effectief is bij kinderen.³⁵⁻⁴⁴ Er zijn diverse richtlijnen voor behandeling verschenen, waaronder het Europese consensus statement gebaseerd op de behandeling zoals deze ook in Nederland gebruikelijk is.⁴⁵

Behandeling van exacerbaties

Zowel bij ADEM als CIS kan methylprednisolon 20 mg/kg/dag (met een maximum van 1 gram) gedurende 3 dagen tot 5 dagen worden toegediend. Bij uitblijven van herstel bij ernstige uitvalsverschijnselen (wat kan voorkomen bij een ADEM of MT) kan als tweede keuze intraveneus toegediende immunoglobulinen (0,4 g/kg gedurende 5 dagen) of plasmaferese worden gegeven. Het is niet bewezen effectief om na een methylprednisolonkuur vervolgens nog gedurende enkele weken prednison oraal te geven. Wij kiezen ervoor om dit derhalve niet te doen. Uiteraard geldt dat wanneer de verschijnselen slechts mild zijn of alweer herstellend bij presentatie, er een expectatief beleid kan worden gevoerd.

Immuunmodulerende behandeling; eerstelijnsmiddelen

MS met debuut op de kinderleeftijd kenmerkt zich in het algemeen met een relapsing-remitting beloop, met frequente aanvallen. Aangezien de huidige immuunmodulerende medicatie vooral effectief lijkt te zijn in de inflammatoire fase van de ziekte, is de consensus zo vroeg mogelijk in het ziektebeloop te starten met de behandeling om zo mogelijk het ziekteproces te remmen. Deze medicatie dient aangeboden te worden zodra de diagnose zeker is. De verschillende medicamenten (Avonex, Betaferon, Rebif en Copaxone) laten een afname zien van het aantal aanvallen en worden in het algemeen goed verdragen. De effectiviteit en bijwerkingen op lange termijn (> 5 jaar) moeten nog worden onderzocht.

Interferon- β heeft als belangrijkste bijwerkingen griepachtige verschijnselen, huidreacties op de plaats van injectie, hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en misselijkheid. Verder kan deze medicatie een verhoging van de leverenzymen, verlaging van witte bloedcellen en schildklierdisfunctie geven. Hiervoor moet in het eerste jaar na 0,1,3 en 6 maanden en vervolgens halfjaarlijks de bloedwaarden, levertransaminasen, bilirubine en schildklierhormonen worden onderzocht. Soms kan er bij jonge

kinderen vanwege de kans op bijwerkingen gestart worden met 25-50% van de gebruikelijke dosis en dit in enkele maanden op te bouwen.

Glatirameer kan bijwerkingen geven zoals huidirritatie, dyspnoe, pijn op de borst, systemische reacties en vermoeidheid, maar heeft geen invloed op de bloedwaarden.

Immuunmodulerende behandeling: tweedelijnsmiddelen

Wanneer eerstelijnsmedicatie niet effectief blijkt, kan in eerste instantie gewisseld worden tussen de verschillende eerstelijnsmedicamenten. Daarna kan tweedelijns therapie worden overwogen. De volgende regels kunnen helpen om te beoordelen of medicatie moet worden gewijzigd, in acht nemend dat de medicatie minimaal 6 maanden gegeven moet zijn en er sprake is van therapietrouw:

- indien er ernstige bijwerkingen optreden
- het aantal aanvallen is gedurende tenminste 1 jaar behandeling niet afgenomen en zelfs toegenomen
- meer dan 2 schubs in 1 jaar

Het meeste onderzoek bij kinderen is gedaan naar natalizumab (Tysabri) als tweedelijnsmiddel.^{46, 47}

Dit is tot nu toe veilig gebleken en effectief met een afname van aanvallen en afname van invaliditeit. Echter lange termijn follow-up studies zullen moeten uitwijzen wat het risico is op PML of andere opportunistische infecties. Andere mogelijkheden zijn cyclofosfamide⁴⁸ of mitoxantron⁴⁹. Fingolimod (Gilenya) is nog niet onderzocht bij kinderen. Starten met tweedelijnsmedicatie dient altijd in overleg met één van de stafleden van het kinder MS team te gebeuren (RN, RH, CC).

Overige behandeling

Indien er sprake is van vitamine D deficiëntie wordt suppletie aanbevolen. Gebleken is dat een lagere concentratie 25-OH vitamine D in het bloed bij een eerste episode van demyelinisatie is geassocieerd met een hogere kans op MS en een hogere aanvalsfrequentie bij kinderen met MS.^{19, 50} Trials naar de meest effectieve en veilige dosering vitamine D worden gepland. Op dit moment wordt gekozen voor 2 keer per dag 400IE.

De overige therapie is vooral symptomatisch, bijv. in het geval van spasticiteit, vermoeidheid of blaas-darmstoornissen.

Van belang is ook aandacht te schenken aan de psychosociale consequenties van de ziekte, aangezien dit van invloed kan zijn op opleiding, maatschappelijke ontwikkeling, contact met leeftijdsgenoten en therapietrouw.⁵¹ Het verrichten van een neuropsychologisch onderzoek is onderdeel van de begeleiding om meer inzicht te krijgen in het bestaan, de aard en de ernst van cognitieve stoornissen (zoals trage verwerkingssnelheid, moeite met uitvoerende taken, taal-, aandacht- en geheugenstoornissen). Zo kunnen gerichte adviezen worden gegeven aan kind en ouders, maar bijv. ook aan leerkrachten.

Medebehandeling door een kinderrevalidatiearts is in ieder geval geïndiceerd bij cognitieve en/of motorische functionele beperkingen, maar in principe dient iedere nieuwe patiënt een keer te worden verwezen.

Prognose

MS bij kinderen toont vrijwel altijd een relapsing-remitting beloop.⁵² De ziekteprogressie is trager dan bij volwassenen. Desondanks leidt het vroege debuut er toe dat patiënten op relatief jonge leeftijd ernstige blijvende beperkingen kunnen hebben.^{3, 53 54}

Achteruitgang van cognitie kan al vroeg in het ziektebeloop optreden. Bij meer dan een derde van de kinderen met MS zijn cognitieve problemen aantoonbaar.⁵⁵ In de eerste jaren van de ziekte is er nog sprake van cognitieve achteruitgang, maar na 5 jaar stabiliseert dit zich en kan er enig herstel optreden.⁵⁶ (ECTRIMS 2012) De cognitieve beperkingen kunnen wel aanleiding geven tot aanpassing van het schooltype.

Ook aandacht voor vermoeidheid en depressie is belangrijk, omdat dit een belangrijke invloed kan hebben op het dagelijks functioneren. Tot 75% van de patiënten heeft klachten van vermoeidheid en tot bijna 50% heeft depressieve klachten.⁵⁵⁻⁵⁸

Ook bij kinderen met ADEM komen problemen met gedrag- en cognitie voor, zelfs nog jaren na de ziekte-episode.¹⁸ Lange termijn follow-up is dus ook voor deze kinderen belangrijk, enerzijds omdat nieuwe aanvallen kunnen optreden en anderzijds vanwege de psychosociale gevolgen die de ziekte kan hebben.

Tabel 1: Verschillen* tussen ADEM en MS^{6, 18, 23, 24}

	ADEM	CIS / MS
Leeftijd	< 10 jaar	> 10 jaar
Geslacht	geen duidelijk verschil	vaker bij meisjes
Klinische presentatie	polyfocaal	poly- of monofocaal
Symptomen	encefalopathie, koorts, hoofdpijn, meningisme, insulsten, ataxie, piramidebaan, hersenslam	piramidebaan, hersenslam, partiele MT, unilaterale NO
Voorafgaande infectie	frequent	soms
Cerebrale MRI laesies	- grote laesies (>2cm), multipel - slecht begrensd, confluierend - bilaterale grijze stof (thalamus, basale kernen) - perifocaal oedeem - ruimte innemend - ontbreken van laesies van oudere datum	- alleen scherp omschreven afwijkingen - loodrecht op corpus callosum, periventriculair, juxtacorticaal - asymptomatische laesies - black holes (hypointens op T1-gewogen opnames)
Cerebrale MRI laesies, follow-up	(geheel of gedeeltelijk) verdwijnen van laesies	- ontstaan van nieuwe afwijkingen - black holes
Liquor	- OCB is mogelijk - vaak milde (lymfocyttaire) pleiocytose	- vaak OCB - milde pleiocytose is mogelijk
Beloop	meestal monofasisch	multifasisch

* De genoemde verschillen zijn relatief en kunnen niet als absolute criteria gehanteerd worden

Tabel 2: Differentiaal diagnose witte stof afwijkingen op de kinderleeftijd^{6, 23, 27, 59}

Inflammatoir/ auto-immuun	geïsoleerde angiïtis van het CZS, systemische lupus erythematodes, neurosarcoidose, antifosfolipide-antilichaam-syndroom, ziekte van Sjögren, ziekte van Behçet, paraneoplastisch syndroom
Infectieus	meningoencephalitis door acute bacteriële, virale of parasitaire infecties, neuroborreliose, herpes simplex encephalitis, HIV-geassocieerde vormen van encephalitis, abscessen, neurosyfilis, neurocystercose
Leukodystrofie	vanishing white matter disease, metachromatische leukodystrofie, adrenoleukodystrofie, ziekte van Fabry, juveniele vorm van de ziekte van Krabbe, ziekte van Pelizaeus-Merzbacher
Mitochondrieel	MELAS, MERRF, LHON, ziekte van Fabry, ziekte van Leigh
Neoplastisch	lymfoom, hooggradig glioom, methotrexaat encefalopathie, postradiatie leukodystofie
Vasculair	CADASIL§, Moyamoya ziekte, PRES
Gastro-intestinaal/ vitamine deficiëntie	coeliakie, vitamine B12-, vitamin E-, foliumzuur- of koper deficiëntie
Histiocytair	macrofaag activatie syndroom, langerhans-celhistiocytose

MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MERRF: myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers, LHON: leber hereditary optic neuropathy, CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy, PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome

Tabel 3: Symptomen die MS op kinderleeftijd onwaarschijnlijk maken ('rode vlaggen')^{27, 59}

Symptoom	Waarschijnlijker diagnose, o.a.
Progressief beloop	Leukodystrofieën (vooral wanneer er ontwikkelingsachterstand is). Mitochondriële ziekten, andere metabole ziekten. Lymfoom of andere maligniteit.
Systeemklachten (zoals hoofdpijn, gewrichtspijn, huiduitslag, long- nier of andere systemische betrokkenheid)	Systemische auto-immuunziekten zoals SLE, sarcoidose, ziekte van Wegener, ziekte van Behçet, vasculitis. Coeliakie. Vitamine B12 of koper deficiëntie.
Atypische symptomen:	
- epilepsie op voorgrond	- vasculitis, NP-SLE, ziekte van Wilson, ruimte-innemend proces
- extrapiramidale verschijnselen	- NMDA receptor encephalitis, ziekte van Wilson
- gehoorsverlies	- Syndroom van Susac, vertebrobasilair infarct
- uitsluitend progressieve ataxie	- SCA, paraneoplastische syndromen
- uitsluitend piramidebaan verschijnselen	- HSP
- betrokkenheid van het perifere	

zenuwstelsel	- vitamine B12 deficiëntie, neuroborreliose of metabole ziekten
Voorafgaand trauma of infectie	Mitochondriële ziekte of vanishing white matter disease
Atypische MRI laesies :	
- symmetrische verdeling	- leucodystrofieën of andere metabole aandoeningen
- alleen unilateraal	- infarct, lymfoom of glioom
- dorsaal in ruggenmerg	- vitamine B12 of koper deficiëntie
- gadolinium aankleuring van alle laesies, en blijvende aankleuring	- lymfoom, vasculitis, sarcoidose
Sterk positieve familieanamnese	Genetische aandoeningen, zoals bijv. leukodystrofieën, mitochondriële ziekten etc.

Tabel 4: MRI criteria die de kans op MS op de kinderleeftijd voorspellen^{7, 28, 29, 60-62 63}

KIDMUS (beiden)	<u>Callen MS-ADEM</u> (min. 2)	Callen diagnostic MS (min. 2)	<u>Verhey Pediatric MS</u> (beiden)
Laesie(s) loodrecht op de lange as van het corpus callosum	Géén diffuse bilaterale laesies	≥ 5 T2 laesies	≥1 T1 hypointense laesie (hypointens in vergelijking met de corticale grijze stof)
Uitsluitend scherp begrensde laesies	Black holes (op T1)	≥ 2 periventriculaire laesies	≥1 periventriculaire laesies
	≥ 2 periventriculaire laesies	≥ 1 hersenstam laesie	
Sensitiviteit: 11-49%	Sensitiviteit 75-95%	Sensitiviteit 74-85%	Sensitiviteit 84-93%
Specificiteit: 96-100%	Specificiteit 90-95%	Specificiteit 52-98%	Specificiteit 87-93%

Tabel 5: McDonald criteria^{32, 33}

Klinische presentatie	Benodigde aanvullende gegevens
- ≥ 2 episodes - objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies	geen, voldoende klinisch bewijs
- ≥ 2 episodes - objectief klinisch bewijs voor 1 laesie	disseminatie in <i>plaats</i> aantonen middels: - MRI - of nieuwe klinische episode met andere lokalisatie
- 1 episode - objectief klinisch bewijs voor ≥ 2 laesies	disseminatie in <i>tijd</i> aantonen middels: - MRI - of tweede klinische episode
- 1 episode - objectief klinisch bewijs voor 1 laesie	disseminatie in <i>plaats</i> aantonen middels: - MRI - of nieuwe klinische episode met andere lokalisatie én disseminatie in <i>tijd</i> aantonen middels: - MRI - of tweede klinische episode

Voor MRI kenmerken van MS op de kinderleeftijd (disseminatie in *plaats*), zie tabel 4.

2010 McDonald criteria (kinderen > 12 jaar oud)³³

MRI criteria voor disseminatie in *tijd*:

- een nieuwe T2 of gadolinium aankeurende laesie op follow-up MRI in vergelijking met baseline scan, onafhankelijk het tijdsinterval (ten opzichte van wanneer de baseline MRI is verricht)
- en/of aanwezigheid van tegelijkertijd asymptomatische gadolinium aankeurende en niet-aankeurende laesies (op een willekeurig tijdstip).

2005 McDonald criteria (kinderen < 12 jaar oud)⁶²

MRI criteria voor disseminatie in *tijd*:

- een aankeurende laesie na contrast toediening op een andere plaats dan passend bij de initiële neurologische uitval, minimaal 3 maanden na de eerste episode
- een nieuwe T2 laesie minimaal 30 dagen na de eerste episode.

Literatuur

1. Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992 Sep;86(3):280-4.
2. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, Grasso MG, Liguori M, Marrosu G, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1997 Feb;3(1):43-6.
3. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10.
4. 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 May;15(5):627-31.
5. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, Boon M, van Dijk KG, Eikelenboom MJ, et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *Journal of neurology*. 2012 Sep;259(9):1929-35.
6. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12.
7. Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology*. 2008 Sep 23;71(13):967-73.
8. Dale RC, Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Developmental medicine and child neurology*. 2007 Dec;49(12):887-93.
9. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, Gomez MR, Cross S, Leavitt JA, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology*. 1997 Nov;49(5):1413-8.
10. Bonhomme GR, Waldman AT, Balcer LJ, Daniels AB, Tennekoon GI, Forman S, et al. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):881-5.
11. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):258-62.
12. Alper G, Wang L. Demyelinating optic neuritis in children. *J Child Neurol*. 2009 Jan;24(1):45-8.
13. Defresne P, Hollenberg H, Husson B, Tabarki B, Landrieu P, Huault G, et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. *J Child Neurol*. 2003 Jun;18(6):401-6.
14. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology*. 2007 May 1;68(18):1474-80.
15. Thomas T, Branson HM, Verhey LH, Shroff M, Stephens D, Magalhaes S, et al. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children. *J Child Neurol*. 2012 Jan;27(1):11-21.
16. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *The Journal of pediatrics*. 2004 Feb;144(2):246-52.
17. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet neurology*. 2007 Sep;6(9):805-15.
18. Ketelslegers I, Visser I, Neuteboom R, Boon M, Catsman-Berrevoets C, Hintzen R. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010 Dec 8.
19. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet neurology*. 2011 May;10(5):436-45.
20. Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? *Eur J Paediatr Neurol*. 2004;8(5):239-42.
21. Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Developmental medicine and child neurology*. 2009 Jun;51(6):480-6.
22. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, Scheithauer B, Giannini C, Roemer SF, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):333-48.
23. Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Archives of neurology*. 2005 Nov;62(11):1673-80.
24. Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Seminars in neurology*. 2008 Feb;28(1):84-94.

25. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22.
26. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1224-31.
27. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao S. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S13-22.
28. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):968-73.
29. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet neurology*. 2011 Dec;10(12):1065-73.
30. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ. Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011 Dec;17(12):1527-30.
31. Vargas-Lowy D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1394-407.
32. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology*. 2005 Dec;58(6):840-6.
33. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology*. 2011 Feb;69(2):292-302.
34. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2012 Aug;72(2):211-23.
35. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu MG, Martinelli V, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results. *Neurol Sci*. 2007 Jun;28(3):127-32.
36. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):511-3.
37. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *The Journal of pediatrics*. 2001 Sep;139(3):443-6.
38. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):888-90.
39. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics*. 2001 Aug;32(4):211-3.
40. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2011 Apr;68(4):437-44.
41. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2005 Aug;11(4):420-4.
42. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003 Jun;34(3):120-6.
43. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):472-6.
44. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009 Jun;30(3):193-9.
45. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010 Oct;16(10):1258-67.
46. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, Brescia Morra V, Bortolon F, Capra R, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):912-7.
47. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2010 Sep;3(5):293-9.
48. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2076-82.

49. Kornek B, Bernert G, Rostasy K, Mlczoch E, Feucht M, Prayer D, et al. Long-term follow-up of pediatric patients treated with mitoxantrone for multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2011 Feb;42(1):7-12.
50. Mowry EM, James JA, Krupp LB, Waubant E. Vitamin D status and antibody levels to common viruses in pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011 Jun;17(6):666-71.
51. MacAllister WS, Boyd JR, Holland NJ, Milazzo MC, Krupp LB. The psychosocial consequences of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S66-9.
52. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet neurology*. 2007 Oct;6(10):887-902.
53. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1922-8.
54. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *The New England journal of medicine*. 2007 Jun 21;356(25):2603-13.
55. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*. 2008 May 13;70(20):1891-7.
56. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moiola L, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010 Sep 28;75(13):1134-40.
57. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrot DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1422-5.
58. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Boon M, Eikelenboom MJ, Stroink H, Neuteboom RF, et al. Fatigue and depression in children with multiple sclerosis and monophasic variants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 Oct 10.
59. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1378-83.
60. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallee L, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*. 2004 Sep;127(Pt 9):1942-7.
61. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Lotze T, Li DK, Stephens D, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Mar 17;72(11):961-7.
62. Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoets CE, Hintzen RQ, Dutch Pediatric MSSG. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology*. 2010 May 4;74(18):1412-5.
63. Verhey LH, van Pelt-Gravesteijn ED, Neuteboom RF, Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Feldman B, et al. Validation of MRI predictors of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. In press.