

Akut dissemineret encefalomyelitis

Afgrænsning, behandling, prognose og evidens

1. reservelæge Pia Sønderby Christensen & overlæge John R. Østergaard

Regionshospitalet Herning, Børneafdelingen, og Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen

Resume

Introduktion: Akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM) er en autoimmun demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet. Afgrænsningen til især multipel sklerose (MS) er vanskelig, og behandlingen er omdiskuteret. Formålet med undersøgelsen var derfor at vurdere behandling og prognose for børn med ADEM samt at vurdere evidensniveauet for behandling.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler, som blev fundet via søgning på diagnosekoder. Evidens for behandlingen blev vurderet ved litteratursøgning på PubMed, EMBASE og The Cochrane Library.

Resultater: Elleve børn opfyldte studiets inklusionskriterier med akut eller subakut debut af multifokale symptomer og fund ved magnetisk resonansskanning af cerebrum forenelige med ADEM. Behandlingen varierede. Ni børn blev raske. Et barn fik multifasisk dissemineret encefalomyelitis eller MS, og et barn fik epilepsi og kognitive forstyrrelser. Der blev ikke fundet nogen randomiserede kontrollerede forsøg, men en række større case- og kohortestudier.

Konklusion: Manglen på kontrollerede studier må antages at være årsag til forskelle i valg af behandling. Ved svær ADEM kan anbefalinger af højdosis-methylprednisolon givet intravenøst angives med evidens styrke C. ADEM har generelt en god prognose. Ved debut er det vigtigt, at man overvejer differentialdiagnosen MS.

Akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM) er en monofasisk autoimmun demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet; den forudgås ofte af infektion eller vaccination [1]. Der findes ingen eksakte diagnostiske kriterier for ADEM, men der har i de senere år været konsensus om, at der i definitionen indgår kliniske og billedmæssige elementer [2-4]. Klinisk er tilstanden karakteriseret ved en akut eller subakut debut af multifokale neurologiske symptomer. Ved magnetisk resonans (MR)-skanning skal der ledsagende påvises fokale/multifokale demyeliniserende læsioner primært af hjernens hvide substans, og der må ikke være billedmæssige tegn på tidligere hvid substanssygdom [2-4]. Den subkortikale hvide substans og/eller den centrale grå substans (basalganglier og thalamus) er ofte afficeret, og medulla spinalis kan også være inddraget. Oftest ses lymfocytær pleocytose og let forhøjet proteinindhold i cerebrospinalvæsken [1, 3-5]. Sygdommen er sjælden,

Faktaboks

Symptomer: hovedpine, ataktisk gang, nedsat kraft i underkøben og påvirket sensorium

Magnetisk resonans-skanning af cerebrum (T2-vægtede billeder): udbredte højsignalforandringer supra- og infratentorielt

Cerebrospinalvæske: leukocytter 79 mia./l, protein let forhøjet

prævalensen er 0,4-0,8 pr. 100.000 [6]. Prognosen og afgrænsningen til især multipel sklerose (MS) er vigtig, men meget vanskelig [3, 7]. Den anvendte behandling har været varierende [8].

Formålet med undersøgelsen har været at vurdere behandling og prognose for børn, der havde ADEM og i en afgrænset periode havde været indlagt og behandlet på børneafdelingerne på Aalborg Sygehus, Regionshospitalet i Herning og Århus Universitetshospital, Skejby, herudover ud fra litteraturstudier at kunne vurdere evidensniveauet for behandling af ADEM. Sluttelig diskuteres afgrænsningen mellem ADEM og MS.

Metode

Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journaler fundet ved søgning på relevante diagnosekoder (**Tabel 1**) i tidsrummet fra den 1. januar 2000 til den 1. november 2006 på børneafdelingerne på Aalborg Sygehus, Regionshospitalet i Herning og Århus Universitetshospital, Skejby. Datatilsynets tilladelse var indhentet forudgående.

Evidens for behandling blev vurderet ved litteratursøgning på PubMed med følgende søgeord: *encephalomyelitis, acute dis-*

Tabel 1. Akut dissemineret encefalomyelitis søgning på diagnosekoder.

G04	Hjerne- og rygmarvsbetændelse
G05	Hjerne- og rygmarvsbetændelse ved sygdomme klassificeret andetsteds
G09	Følger efter betændelsessygdomme i centralnervesystemet
G35	Dissemineret sklerose
G36	Anden akut dissemineret demyelinisering
G37	Andre demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet
B01.1	Encefalitis forårsaget af varicella
B94.1	Sequelae efter viral hjernebetændelse
A86	Viral hjernebetændelse uden specifikation

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Vigtigste fund.

Mulig udløsende årsag	Symptomer/objektivt tidsforløb efter formodet udløsende sygdom	CSF og MR
Klinisk: VZV	1 uge: Hovedpine, føleforstyrrelser i UE 2 uger: Svimmel, vaklende gang 3 uger (indlagt): Ataktisk bredsporet gang 4 uger: Komplekst partielt anfald 5 uger: Inkontinens, slaphed i UE, påvirket sensorium	CSF: Leukocytter 79 mia./l Protein 0,61 g/l (normalområde: 0,15-0,45 g/l). PCR for VZV i CSF ikke påvist. MR: Udbredte højsignalforandringer supra- og infratentorielt overvejende i hvid substans, subkortikalt, i basalganglieområdet, hjernestammen og cerebellum
Febril sygdom, ondt i halsen	1 uge: Smerter i ryg og ben, slap parese og nedsat sensibilitet i UE, urinretention, temperatur 37,9 °C	CSF: Leukocytter 43 mia./l Protein 0,78 g/l (normalområde: 0,15-0,45 g/l) MR: Udbredte intramedullære højsignalforandringer og mindre forandringer i hvid substans asymmetrisk frontalt
Febril ca. 4 dage uden kendt focus. Positiv IgM, IgA, IgG for <i>Campylobacter</i>	1-2 uger: Smagsforstyrrelser, dobbeltsyn, nystagmus, træthed 1 måned (indlagt): Kranienervpareser: (V, VI, VII dxt.) og blikparese mod højre (internukleær oftalmoplegi)	CSF: Leukocytter 6 mia./l MR: Højsignalforandringer supratentorielt i amygdala og infratentorielt i hjernestammen Efter 7½ måned: MR næsten normaliseret
Mulig let gastroenteritis	14 dage: Hovedpine, træthed, dobbeltsyn, ptose, øjenmuskelparese (III, VI), ataksi, ataktisk gang, påvirket sensorium 2½ måned: Anfald med fjernhed, ændret tonus, talebesvær, nystagmus, uro 8 måneder: Talebesvær, håndtremor Konklusion: Multifasisk disseminerende encefalomyelitis eller multipel sklerose	CSF: Leukocytter 0-11 mia./l, oligoklonale IgG-bånd (forbigående) MR: Højsignalforandringer supratentorielt periventrikulært, i basalganglier, hippocampus og infratentorielt i hjernestammen Efter 3 måneder: MR-progression af læsioner i hjernestammen Efter 6 måneder: MR god remission Efter 8 måneder: MR-progression i samme områder som tidligere Efter 13 måneder: Regression, ingen nyttilkomne forandringer
Øvre luftvejs-infektion + otitis media	1-2 uger: Svimmel, træt, opkastninger, bredsporet gang, skelen	CSF: Leukocytter 13 mia./l MR: Højsignalforandringer periventrikulært og i hjernestammen
Gastroenteritis og øvre luftvejs-infektion	2 uger: Smerte i højre ben og hofte, føleforstyrrelser i venstre fodsål, urinretention, stiv vraltende gang, nedsat kraft, afsvækkede reflekser i UE	CFS: Leukocytter 9 mia./l MR: Højsignalforandringer i corona radiata bilateralt samt højt cervikalt i medulla spinalis Efter 2 måneder: MR normaliseret
Gastroenteritis	3-4 uger: Balanceproblemer og faldtendens 10 dage op til indlæggelsen. Træt, bredsporet gang, ataktiske bevægelser	CSF: Leukocytter 14 mia./l, heraf 10 mononukleære MR: Højsignalforandringer supratentorielt, ved basalganglier og i cerebellum Efter 2 måneder: MR normal
Influenzasymptomer	Få dage: Sløvhed, hovedpine, opkastninger, aggressiv adfærd, somnolens, nedsat mimik, kramper Opfølgning/år: Komplekse partielle anfald og indlæringsvanskeligheder	CSF: Leukocytter 3-10 mia./l MR: Talrige højsignalforandringer supraventrikulært i cortex og i basalganglier 2 måneder: MR-regression
Stomatitis, lymfadenitis	Få dage: Sløvhed, svært ved at gå, nedsat kraft i UE, lidt nakke/rygstiv	CSF: Leukocytter 13-615 mia./l (100% mononukleære), protein normal-1,06 g/l, IgG-indeks let forhøjet MR: Højsignalforandringer i hvid substans periventrikulært, ved basalganglier, thalamus og medulla Efter 1½ uge: MR-regression Efter 2 måneder: Normal
Lymfadenitis	1½ uge: Træt, opkastninger, let usikkerhed af OE, usikker bredsporet gang, svage reflekser i UE (progredierer til arefleks), hypotoni af UE	CSF: Leukocytter 23 mia./l, heraf 21 mia./l mononukleære MR: Højsignalforandringer, forandringer i hjernestammen og cerebellum
Måske: Vacc. (Di-Te-Ki-Pol + HIB) ca. 1 uge før symptomer	1 uge: Usikker gang med faldtendens, sproget dårligere 3 uger: Styringsbesvær venstre hånd 4 uger (indlagt): Nedsat kraft og tonus i venstre arm, tiltagende træt, opkastninger, tiltagende kraftnedsættelse i UE	CSF: Normal MR: Højsignalforandringer supratentorielt ved begge lateralventrikler

CSF = cerebrospinalvæske; MR = magnetisk resonans-skanning af cerebrum; PCR = polymerasekædereaktion; vacc. = vaccination; UE = underekstremiteter; OE = overekstremiteter; VZV = varicella-zoster-virus; Ig = immunoglobulin.

seminated (MeSH major topic og fritekst) og all child (limit) samt søgning i EMBASE og The Cochrane Library med søgeordene encephalomyelitis og acute disseminated.

Resultater

Elleve børn opfyldte studiets inklusionskriterier for ADEM dvs. akut eller subakut debut af multifokale symptomer og fund ved MR-skanning af cerebrum, der var forenelige med ADEM (Tabel 2) [1, 3-5]. Ved søgningen blev der desuden fundet MS hos to børn, Devics' syndrom/neuromyelitis op-

tica hos et barn, fokal demyeliniserende læsion hos tre børn og arteritis cerebrialis hos et barn.

Behandling

Fem af de 11 børn med ADEM fik behandling med højdosis-methylprednisolon intravenøst (i.v.) i 3-5 døgn, herefter peroral (p.o.) prednisolon 1-2 mg/kg i 1-2 uger med efterfølgende aftrapning over 2-6 uger. To blev behandlet med methylprednisolon i.v. i lavere doser, og en fik udelukkende p.o. prednisolon. I tre tilfælde blev medicinsk behandling und-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

ladt, idet børnene på diagnosetidspunktet havde begyndende spontan regression af symptomerne. Af de otte børn, som fik steroidbehandling, fik tre supplerende intravenøs immunglobulin.

Et barn, der senere fik konstateret multifasisk disseminerede encefalomyelitis (MDEM) [8] eller MS, påbegyndte immunmodulerende behandling mod MS 11 måneder efter den initiale behandling med i.v. methylprednisolon.

Prognose

Ni børn med ADEM blev raske i løbet af 1-12 uger, et barn fik epilepsi, indlæringsvanskeligheder og koncentrationsbesvær. Barnet med MDEM eller MS (endelig diagnostisk afklaring har på opgørelsestidspunktet endnu ikke været mulig) fortsatte i immunmodulerende behandling, og to år og syv måneder efter sygdommens opståen var der for første gang normale forhold ved en neurologisk undersøgelse. Opfølgingsperioden varierede fra syv måneder til 80 måneder, median: 26 måneder.

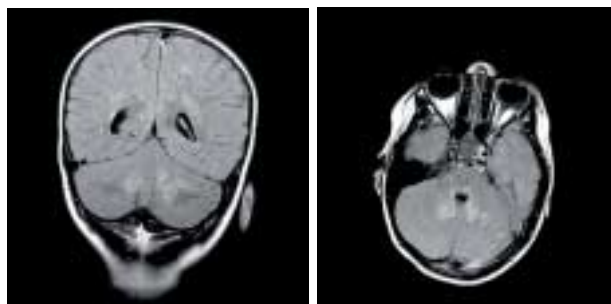
Evidens for behandling ved litteraturstudier

Der foreligger ingen randomiserede kontrollerede forsøg (RCT), hvori man sammenligner forskellige former for behandling, herunder behandling i forhold til ingen behandling. I en række større case- og kohortestudier har man påvist empirisk evidens for behandling med højdosis-methylprednisolon i.v. [4-6, 8, 9]. Immunglobulininfusion har alene (få tilfælde) eller i kombination med methylprednisolon i flere case-studier vist sig at være effektiv [8]. Plasmaferese har i enkelte caserapporter været effektiv i tilfælde, hvor methylprednisolon ikke har haft tilstrækkelig effekt [8].

Diskussion

Metode

Søgning på diagnosekoder medfører risiko for selektionsbias pga. fejlkodning. Søgningen var bred for at minimere bias. Alle de børn, som på forhånd var »kendt med ADEM«, blev fundet ved søgningen.



Skanningsbilleder af en fem år gammel pige.

Behandling og evidens for behandling

Da sygdommen er sjælden, og der ubehandlet er risiko for svær morbiditet og mortalitet, vil større RCT ikke kunne forventes gennemført. I herværende studie blev fem børn behandlet i overensstemmelse med de gældende internationale anbefalinger for behandling. Ved milde tilfælde kan der ses spontan helbredelse [5, 6, 10], hvilket blev registreret hos tre børn i denne opgørelse. Generelt vælges behandlingsintensitet efter sværhedsgraden af symptomer. Ved bevidsthedsændringer og/eller fokale symptomer som krampeanfald/pareser er der bred enighed om at påbegynde behandling med methylprednisolon i.v. 20-30 mg/kg/døgn (maks. 1 g) i 3-5 døgn efterfulgt af prednisolon p.o. 1-2 mg/kg/døgn i ca. to uger med efterfølgende aftrapning. Længden af den samlede behandlingsvarighed er noget usikker, men den tilrådes at være minimum 4-6 uger. Hvis der er utilstrækkelig effekt af den initiale intravenøse behandling med methylprednisolon tillægges immunglobulin i.v. 400 mg/kg/døgn i fem døgn [1, 4, 5, 7, 9]. Ved utilstrækkelig effekt har plasmaferese været anvendt med godt resultat [4, 5, 7]. Der formodes at være synergistisk effekt af en kombineret behandling med methylprednisolon og immunglobulin, som derfor også kan kombineres initialt ved svære symptomer [5, 9]. Nogen klinisk dokumenteret effekt herfor findes dog ikke. Ved mistanke om herpes encephalitis eller meningitis skal der ledsagende behandles for dette, indtil der foreligger endelig diagnostisk afklaring.

Patogenesen ved ADEM formodes at være et autoimmunt respons mod myelin udløst af infektion eller vaccination via krydsreaktion (*molecular mimicry*) [1, 6], og resultaterne af dyreeksperimentelle studier underbygger effekten af behandling med intravenøs methylprednisolon og immunglobulin [1, 9].

Prognose

Prognosen ved ADEM er almindeligvis god, og i de store undersøgelser er det beskrevet, at 60-90% bliver helt raske [4, 5, 7]. Faldende hyppighed af mæslinger, som kan udløse svær ADEM, og behandling menes at være medvirkende til en bedre prognose [1, 4]. Hertil bidrager utvivlsomt også en lettere adgang til MR-skanning, som formentlig betyder, at børn med mildere symptomer i højere grad end tidligere vil få stil-

Faktaboks

Anbefalet behandling (evidensstyrke C)

Methylprednisolon intravenøst 20-30 mg/kg/dg i fem dage

Prednisolon 1-2 mg/kg givet peroralt i 14 dage

Aftrapning over 4-6 uger

Hvis manglende effekt suppleres med (evidensstyrke D)

Immunglobulin givet intravenøst 400 mg/kg/dg i tre dage

Hvis manglende effekt overvejes plasmaferese

let diagnosen ADEM. Sequelae i form af milde kognitive forstyrrelser er beskrevet i flere studier [8, 10] og formodes at være underdiagnosticeret, idet der sjældent fokuseres på dette i forbindelse med opfølgning. I denne undersøgelse havde ni børn en god prognose uden betydende sequelae. Et barn fik epilepsi og kognitive forstyrrelser i form af indlæringsvanskeligheder og koncentrationsbesvær. Barnet, der fik MDEM eller MS, havde ved sygdommens opståen forbigående oligoklonale bånd i spinalvæsken. ADEM og MS er formentlig en del af samme spektrum [7]. ADEM kan have et bifasisk/multifasisk forløb, men der er ikke enighed om definitionerne og om, hvorvidt alle multifasiske ADEM-tilfælde skal klassificeres som MS [1, 4, 5]. I de store opgørelser over ADEM-tilfælde findes der varierende risiko (0-29%) for, at der senere udvikles MS [4, 6, 11]. En række positive diagnostiske faktorer for senere udvikling af MS har været forsøgt belyst, herunder alder, dispositioner, MR-påvist lokalisation af forandringerne, forekomst af opticus neuritis, antal celler og oligoklonale bånd i spinalvæsken, men man kan ikke med nogen fund sikkert differentiere mellem ADEM og første demyeliniserende episode ved MS [1, 3, 6, 7, 11, 12]. Celletal over 50 i spinalvæsken tyder i høj grad på ADEM frem for MS [2]. Generelt er mortaliteten lav, op til 5% [3, 4, 6]. Meget svære initiale symptomer og et aggressivt forløb øger risikoen for senfølger [5, 9].

Diagnose

Efter studiets afslutning har *Krupp et al* [2] foreslået, at der i definitionen af ADEM indgår, at patienterne i den akutte fase har bevidstheds- og/eller adfærdsændringer. Forfatterne anfører, at definitionen hermed måske er for restriktiv, men formålet har været at specificiteten øges, især over for MS. De nye kriteriers brugbarhed vil blive testet prospektivt [2].

Konklusion og perspektivering

Manglen på kontrollerede studier må antages at være årsag til forskelle i valg af behandling.

Ved svær ADEM kan anbefalinger af behandling med høj-dosis-methylprednisolon i.v. pga. de empiriske erfaringer angives med evidensstyrke C. ADEM har generelt en god prognose. ADEM kan ved debut være svær at skelne fra MS. Da ny behandling af MS ser ud til at bedre prognosen, er opfølgning (bl.a. med MR af cerebrum f.eks. efter seks måneder) vigtig for tidligt at kunne finde de børn, som i stedet har MS. Epidemiologiske opgørelser viser, at 2-5% af alle personer med MS har symptomer, før de fylder 16 år [13].

Korrespondance: Pia Sønderby Christensen, Lavendelvej 4, DK-7400 Herning. E-mail: pias@dadlnet.dk

Antaget: 7. december 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Menge T, Hemmer B, Nessler S et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005;62:1673-80.

2. Krupp L, Banwell B, Tenembaum S et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(16 suppl 2):7-12.
3. Wingerchuck DM. The clinical course of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Res* 2006;28:341-7.
4. Tenembaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224-31.
5. Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics* 2005;116:431-6.
6. Leake JA, Albani S, Kao AS et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:756-64.
7. Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child* 2005;90:636-9.
8. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(16 suppl 2):23-36.
9. Shahar E, Andraus J, Savitzki D et al. Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins. *J Child Neurol* 2002;17:810-4.
10. Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL et al. Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2003;29:117-23.
11. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246-52.
12. Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B et al. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11:90-5.
13. Belman A, Chitnis T, Renoux C et al. Challenges in the classification of pediatric multiple sclerosis and future directions. *Neurology* 2007;68(suppl 2): 70-4.