

Demyeliniserende sygdom hos børn med akutte neurologiske symptomer

Isa Amalie Olofsson¹, Liselotte Skov² & Maria Jose Miranda²

STATUSARTIKEL

1) Børneafdelingen, Roskilde Sygehus
2) Børneafdelingen, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V07150587

Demyeliniserende sygdomme hos børn er en bred gruppe af sjældne lidelser, der kan ramme cerebellum, cerebrum, nervus opticus, medulla oblongata og medulla spinalis. I gruppen af de akutte demyeliniserende sygdomme i centralnervesystemet (CNS) indgår akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM), optisk neuritis (ON), akut transversel myelitis (ATM), neuromyelitis optica (NMO) og multipel sklerose (MS).

Demyeliniserende sygdomme kan klassificeres som monofokale eller polyfokale, afhængigt af symptomerne og evt. tegn på encefalopati. Encefalopati defineres som adfærdsændringer (f.eks. forvirring eller irriterabilitet) eller ændringer i bevidsthedsniveauet (fra sløvhed til koma). Symptomerne på de demyeliniserende sygdomme varierer, men der er et stort overlap imellem dem, og der er ofte behov for yderligere udredning, inden en diagnose er endeligt afklaret (**Tabel 1**).

Ved mødet med en akut påvirket patient skal livstruende tilstande udelukkes, herunder infektioner, trombose og blødning i CNS.

Ved akutte neurologiske symptomer hos børn anbefales det at foretage en CT eller MR-skanning, afhængigt af arbejdsdiagnosen, samt relevante blodprøver og lumbalpunktur. Ved mistanke om bakteriel eller viral ætiologi skal der påbegyndes empirisk behandling.

Paraklinik og behandling for de enkelte sygdomme

TABEL 1

Forenklet oversigt over symptomer ved akut dissemineret encefalomyelitis (ADEM), multipel sklerose (MS), neuromyelitis optica (NMO), akut transvers myelitis (ATM) og optisk neuritis (ON).

	ADEM	MS	NMO	ATM	ON
Encefalopati	+	+/-	+/-	-	-
Kramper	+	+/-	+/-	-	-
Tab af synet/påvirkning af n. opticus	+/-	+	+	-	+
Pareser eller paræstesier af ekstremiteter	+	+	+	+	-
Urinretention/fæcesinkontinens	+/-	+	+	+	-
Ataksi/cerebellar påvirkning	+	+	-	-	-
Hjernestammesymptomer	+	+	-	-	-
Kranienervepåvirkning	+	+	-	-	-
Udfald fra cerebrum	+	+	+/-	-	-

+ = er normalt til stede; +/- = kan være til stede; - = er ikke til stede.

FAKTABOKS

- ▶ Akutte demyeliniserende sygdomme er sjældne lidelser, der rammer cerebellum, cerebrum, nervus opticus, medulla oblongata og medulla spinalis.
- ▶ Sygdommene i centralnervesystemet omfatter akut dissemineret encefalomyelitis, optisk neuritis, akut transversel myelitis, neuromyelitis optica og multipel sklerose.
- ▶ Lidelserne har uspecifik paraklinik og diagnosticeres ved hjælp af MR-skanning.
- ▶ Højdosismethylprednisolon er på trods af sparsom evidens hjørnestenen i behandlingen af demyeliniserende sygdomme.
- ▶ Prognosen varierer fra monofasiske forløb med god remission ved akut dissemineret encefalomyelitis, optisk neuritis og akut transversel myelitis til kroniske sygdomme som multipel sklerose og neuromyelitis optica med neurokognitive følger.

ses i hhv. **Tabel 2** og **Tabel 3**, mens de diagnostiske kriterier er opstillet i **Tabel 4**.

AKUT DISSEMINERET ENCEFALOMYELITIS

ADEM er en immunmedieret, inflammatorisk CNS-sygdom. ADEM påvirker primært den hvide substans i cerebrum og medulla spinalis.

ADEM er karakteriseret ved akut opstået polyfokal CNS-udfaldssymptomer, inklusive encefalopati. Dette ses på MR-skanning ved multifokale læsioner, typisk af samme alder, mest udtalt i hvid substans (**Figur 1**). ADEM er oftest en monofasisk sygdom, men tilbagevendende og multifasiske sygdomsforløb er beskrevet.

ADEM kan forekomme hos patienter i alle aldersgrupper, men er primært en pædiatrisk sygdom. I nyere studier har man fundet en incidens på 0,2-0,4 pr. 100.000 pr. år [1, 2]. Symptomdebut ses hyppigst hos børn i alderen 5-8 år. Der er ingen kønsforskel [3, 4].

Symptomerne på ADEM er typisk akut opstået encefalitis og multifokale neurologiske udfald. Hos 75% af patienterne opstår symptomerne nogle uger efter en infektion eller sjældnere efter en vaccination [4-6]. Der kan ses en kortvarig prodromal fase med feber, utilpashed, hovedpine, kvalme og opkastninger inden udvikling af meningeal og sløvhed.

Den kliniske udvikling er hurtigt progredierende, og

TABEL 2

Parakliniske fund.

	MR-skanning	CSV-celler	CSV-protein-koncentration	CSV-glukose-koncentration	Oligoklonale bånd
ADEM	Multifokale læsioner i hvid substans, typisk af samme alder	Mild-moderat lymfocyt-domineret pleocytose (5-100 celler/ μ l)	Moderat forhøjelse (< 100 mg/dl)	Normal	Findes hos 30%
MS	Diskrete T2- og FLAIR-hyperintense områder involverende hvid substans, hyppigst i periventrikulære regioner og omkring corpus callosum	Mild pleocytose (0-50 celler/ μ l) og overtal af lymfocytter hos 50% af patienterne Hos børn < 11 år er der oftere en overvægt af neutrofile granulocytter	Let forhøjet	Normal	Findes hos 70%
NMO	Læsioner i hvid substans, specielt subkortikalt og i aquaporinrige områder, herunder hypothalamus og i periakvæduktal grå substans	Moderat pleocytose (500-600 celler/ μ l) med lige fordeling af lymfocytter og neutrofile granulocytter	Let forhøjet	Normalt	Negativ
ATM	Demyeliniserende læsioner i medulla spinalis	50% har pleocytose	Let forhøjet	Normal	Findes hos 30%
ON	Demyeliniserende læsioner i n. opticus, 20% har også forandringer i cerebrum/cerebellum	18% har let forhøjede leukocytal	Normal	Normal	Findes hos 35%

ADEM = akut dissemineret encefalomyelitis; ATM = akut transversel myelitis; CSV = cerebrospinalvæske; FLAIR = *fluid attenuated inversion recovery*; MR = magnetisk resonans; MS = multipel sklerose; NMO = neuromyelitis optica; ON = optisk neuritis.

sygdommen udvikles normalt over timer til maksimale neurologiske deficit inden for få dage [4], men sværhedsgraden varierer.

Symptomer fra den multifokale demyelinisering afhænger af lokaliseringen af de afficerede områder, oftest ses der dog akut hemiplegi, unilaterale eller bilaterale pyramidale symptomer, ataksi, pareser af kranie-nerver og kramper [5].

MR-skanning af hjernen og spinalkanalen samt lumbalpunktur anbefales [7-9].

Trods symptomernes sværhedsgrad er prognosen forholdsvis god. I nyere studier har man fundet en fuld remission af symptomerne hos 57-92% af patienterne [5, 10]. Følger af sygdommen er fokale motoriske deficit, der rangerer fra milde symptomer som motorisk usikkerhed og ataksi til hemiparese og blindhed. Der er en stadig større fokus på de neurokognitive følger af ADEM (adfærdsproblemer og kognitive problemer), selv hos børn med initial fuld remission [5, 7, 11]. Langtidsprognosen, for at der udvikles MS i efterfølgende af sygdommen er rapporteret til at være 0-28% [5].

OPTISK NEURITIS

ON er en sygdom med unilateral eller bilateral påvirkning af nervus opticus med inflammation såvel på fundusniveau som retrobulbært. ON kan forekomme hos patienter i alle aldersgrupper, men er sjælden hos børn, hvor den har en incidens på 0,09-0,18 pr. 100.000 pr. år [12] og hyppigst ses i 9-12-årsalderen. Pige-drengratioen er 1,5:1 [2, 13, 14].

Halvdelen af patienterne har haft forudgående viral infektion eller vaccination, de resterende tilfælde er idiopatiske [12].

Symptomerne ved ON er ofte sløret syn eller tab af synet, en central »sort plet«, tab af farvesyn og smerter

TABEL 3

Behandlingsstrategier.

	Strategier
ADEM	Methylprednisolon 20-30 mg/kg/dag (maks. 1 g), intravenøst i 3-5 dage Hvis denne behandling ikke giver bedring inden for de første døgn, kan der forsøges med immunglobulin Ved svær eller livstruende ADEM kan plasmaferese overvejes
MS	Anfald: methylprednisolon 20-30 mg/kg/dag i 3-7 dage Immunglobulin eller plasmaferese bruges ved manglende effekt af steroid Forebyggende behandling: interferon-beta og glatirameracetat er begge førstevalg
NMO	Anfald: methylprednisolon 20-30 mg/kg/dag i 3-5 dage Plasmaferese kan anvendes som førstevalgsbehandling ved akutte anfald, men bruges oftest ved manglende effekt af steroidbehandling Immunglobulin anses som tredjevalgsbehandling Forebyggende behandling: azathioprin eller mycophenolatmofetil Ved refraktære tilfælde kan rituximab overvejes
ATM	Methylprednisolon 20-30 mg/kg/dag (maks. 1 g), normalt givet i 5-7 dage Ved manglende effekt skiftes der til immunglobulin eller plasmaferese
ON	Methylprednisolon 20-30 mg/kg/dag (maks. 1 g) i 3-5 dage Ved manglende effekt anbefales opstart af immunglobulin eller alternativt plasmaferese

ADEM = akut dissemineret encefalomyelitis; ATM = akut transversel myelitis; MS = multipel sklerose; NMO = neuromyelitis optica; ON = optisk neuritis.

ved øjenbevægelser. Objektivt ses en afferent pupildefekt. Hos ca. 75% er synstabet svært, og 50-75% har bilateral påvirkning. Hos 30% ses der normale forhold ved fundusundersøgelse, mens der hos de resterende ses papillitis [12, 13, 15].

Alle patienter med tegn på ON skal evalueres af en øjenlæge. En akut eller subakut MR-skanning af orbita og cerebrum bør udføres for at vurdere udbredelsen af demyelinisering, herefter kan der udføres lumbalpunktur evt. med trykmåling for at kunne udelukke idiopatisk intrakranial hypertension [8].

Ved MR-skanning ses der ud over demyeliniserende

læsioner i nervus opticus også forandringer i cerebrum/ cerebellum hos ca. 20% [14, 16].

Differentialdiagnoserne til ON er B₁₂-vitaminmangel, adrenoleukodystrofi, Lebers hereditære opticusatrofi, optisk gliom og sarkoidose. Herudover skal bartonella, syfilis, borreliose, og toksoplasmoseinfektion overvejes.

Prognosen ved ON er i forhold til synstabets sværhedsgrad på diagnosetidspunktet generel god, og 50-75% af patienterne får et syn på 50-100% [8].

Hos en tredjedel af patienterne med ON vil der udvikles MS eller NMO i efterforløbet [13]. Risikoen for, at ON progredierer til MS er størst hos patienter over ti

år og hos patienter, hvor man ved en MR-skanning har fundet demyeliniserende plaques i cerebrum [12, 14].

AKUT TRANSVERSEL MYELITIS

ATM er en alvorlig sygdom, der kan forekomme hos patienter i alle aldersgrupper. Sværhedsgraden af de initiale symptomer varierer, men vil hos mange progrediere til tetra- eller paraplegi samt urinretention og fæcesinkontinens.

Incidensen er 0,2 pr. 100.000 pr. år for børn. ATM har en bimodal distribution med den højeste incidens hos børn under tre år og igen hos børn i 10-12-årsalderen. Der er ingen kønsforskel [2, 16, 17].

ATM forudgås af uspecifik øvre luftvejsinfektion hos 50%, men kan også ses som følge af vaccination. Ca. 15% af tilfældene er idiopatiske [18].

Symptomerne ved ATM afhænger af de afficerede områder i medulla spinalis, men 90% af patienterne har føleforstyrrelser i den initiale fase. Hyppige symptomer er desuden muskelsvaghed, smerter, paræstesi og dysæstesi, blæredysfunktion med akut urinretention og behov for kateteranlæggelse, *urge*-inkontinens samt sfinkterdysfunktion med fæcesinkontinens.

Op mod 90% af patienterne vil blive sengebundne, sidde i kørestol eller havde behov for støtteventilation i den initiale fase. De fleste patienter vil have symptomer fra underekstremiteterne, men ca. 40% har også påvirkning af overekstremiteterne [8, 17, 18].

I gennemsnit går der to dage, fra det første symptom til patienten oplever de funktionelt værste deficit [6].

Differentialdiagnoserne til ATM er talrige og omfatter afklemning af columna såvel som vaskulære forandringer, Guillain-Barrés syndrom, tumorer, bindevævs sygdomme og infektioner.

Der bør udføres en akut/subakut MR-skanning af cerebrum og hele spinalkanalen for at bekræfte diagnosen. Hos 60% af patienterne ses demyeliniserende forandringer, der strækker sig over tre eller flere segmenter i medulla spinalis. 25% har fokale læsioner, og de resterende har både fokale og udbredte forandringer [6, 8].

Der bør udføres lumbalpunktur hos alle patienter.

Prognosen er normalt god. 80% af patienterne opnår fuld eller næsten fuld regression af symptomerne og genvinder evnen til at gå efter behandling med steroid [19]. På længere sigt vil op mod 7% af patienterne få MS eller NMO [6, 8, 17].

NEUROMYELITIS OPTICA

NMO er en autoimmun demyeliniserende sygdom, der primært angriber nervus opticus og medulla spinalis. Tidligere blev NMO opfattet som en variant af MS, men defineres nu som en selvstændig sygdom med en unik patologi og immunpatogenese. NMO er en sjælden sygdom hos børn, men kendskabet til den er vigtig, så man

TABEL 4

Diagnostiske kriterier.

	Kriterier
ADEM	<p>Det første kliniske tilfælde med antaget inflammatorisk eller demyeliniserende årsag med en akut eller subakut start der afficerer multifokale områder af CNS</p> <p>Den kliniske præsentation skal være polysymptomatisk og skal inkludere encefalitis, der er defineret som ≥ 1 af flg.:</p> <p>Adfærdændringer, herunder konfusion og irritabilitet</p> <p>Ændringer i bevidsthed, herunder letargi og koma</p> <p>Det kliniske tilfælde skal følges af bedring, enten klinisk, på MR-skanning eller ved begge, men der kan være sequelae</p> <p>Ingen tilfælde af tidligere kliniske episoder forenelige med demyeliniserende sygdom</p> <p>Ingen anden ætiologi kan forklare symptomerne</p> <p>Billeddiagnostik skal vise fokale eller multifokale læsioner, primært involverende den hvide substans uden radiologisk tegn på tidligere destruktive forandringer af hvid substans</p>
Pædiatrisk ATM	<p>Udvikling af sensorisk, motorisk eller autonom dysfunktion på baggrund af påvirkning i spinalkanalen</p> <p>Bilaterale symptomer (ikke nødvendigvis symmetriske)</p> <p>Tydelig sensorisk påvirkning, f.eks. nedsat sensibilitet</p> <p>Eksklusion af ekstraaksilkompression som ætiologi på MR-skanning</p> <p>Inflammation i spinalkanalen påvist ved cerebrospinal pleocytose, forhøjet IgG-indeks eller demyeliniserende forandringer på MR-skanning</p> <p>Hvis ingen af inflammationskriterierne ses på diagnosetidspunktet gentages MR-skanning og lumbalpunktur efter 2-7 dage</p> <p>Progression til værste deficit 4 t.-21 dage efter de initiale symptomer</p>
Pædiatrisk NMO	<p>Der skal være optisk neuritis og akut myelitis</p> <p>Der skal være enten en MR-skanning som viser læsioner der strækker sig over ≥ 3 segmenter eller en positiv undersøgelse for NMO-antistoffer (aquaporin 4-autoantistoffer)</p>
Pædiatrisk MS	<p>Pædiatrisk MS kræver multiple episoder med CNS-demyelinisering der er adskilt i tid og sted som det også ses ved voksne patienter med MS</p> <p>MR-skanning betragtes som »positiv« når 3 af de flg. 4 forhold er gældende:</p> <p>≥ 9 hvid substans-læsioner eller 1 gadoliniumforstærket læsion</p> <p>≥ 3 periventriculære læsioner</p> <p>1 juxtakortikal læsion</p> <p>1 infratentorial læsion</p> <p>Kombinationen af abnorme CSV-observationer og 2 læsioner på MR-skanning, hvoraf 1 skal være i cerebellum, kan også gå ind under definitionen »adskilt i rum«</p> <p>CSV-observationer skal dog vise enten oligoklonale bånd eller forhøjet IgG-indeks</p> <p>MR-skanning kan bruges til at udfylde kriteriet om dissemineret i tid hvis nye T2- eller gadoliniumforstærkede læsioner udvikles 3 mdr. efter første kliniske episode</p>

ADEM = akut dissemineret encefalomyelitis; ATM = akut transvers myelitis; CNS = centralnervesystemet; CSV = cerebrospinalvæske; Ig = immunoglobulin; MR = magnetisk resonans; MS = multipel sklerose; NMO = neuromyelitis optica.

kan erkende diagnosen og påbegynde relevant behandling tidligt i forløbet [20].

Der diagnosticeres årligt ca. 300 pædiatriske tilfælde af NMO i USA [8, 21]. NMO er hyppigst hos børn i alderen 4-18 år, gennemsnit 14,5 år, og har en pige-dreng-ratio på 3:1 [22].

NMO-immunglobulin G mod aquaporin 4-autoantistoffer er en vigtig del af patogenesen, men ses sjældnere hos børn end hos voksne (hhv. 45% og 75%) [23].

Symptomerne på NMO er ON og transversel myelitis. Synspåvirkningen er oftest unilateral og inkluderer sløret syn, smerter ved øjenbevægelser, nedsat farvesyn og uspecifik øjenirritation. Spinalpåvirkningen giver svaghed eller følelseløshed i ekstremiteterne, påvirket gang og fæcesinkontinens eller urinretention. Smerter i ekstremiteter og ryg kan forekøe. Herudover har ca. 45% af børnene episoder med cerebrale symptomer (encefalopati, ataksi, kramper, svær opkastning og hikke) [8].

En del af patienterne med NMO har komorbiditet i form af andre autoimmune sygdomme som Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis og stofskiftesygdom.

Differentialdiagnoserne til NMO er mange, men inkluderer primært MS og ADEM.

MR-skanning viser læsioner i hvid substans subkortikalt, hypothalamus og periakvæduktal grå substans.

Sequelae ved NMO skyldes primært akkumuleret skade, der er sket under akutte angreb, frem for en underliggende patologi som ved MS [24]. Prognosen ved NMO hos børn menes at være bedre end hos voksne [22, 25]. I et studie har man fundet persisterende synsnedsettelse hos 54% af patienterne, mens 44% havde persisterende svaghed i ekstremiteterne [26].

MULTIPEL SKLEROSE

MS er en kronisk demyeliniserende sygdom, der primært ses hos yngre kvinder og er sjælden hos børn.

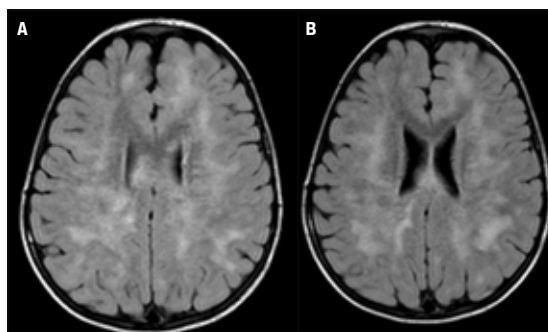
Incidensen af pædiatrisk MS er 0,18-0,51 pr. 100.000 pr. år [27]. Diagnosen stilles hyppigst hos børn i de tidlige teenageår, men lidelsen er beskrevet hos patienter ned til toårsalderen. Pige-dreng-ratioen er 1,2:1 [28, 29].

Symptomerne ved MS er ON, sensoriske deficit, kranienerve- og hjernestammesymptomer samt gangforstyrrelser. Størstedelen af patienterne er polysymptomatiske, og sygdommen kan debutere med encefalopati og kramper [8, 27].

MS har normalt et forløb med anfald efterfulgt af langsom bedring. Børn har en årlig anfaldsrate, der er 2-3 gange højere end voksnes, men de kommer sig hurtigere [28, 29].

Hvis man har mistanke om MS hos patienter, bør de undersøges med MR-skanning og vurderes af en øjen-

FIGUR 1



MR-skanning af en fire-årig pige med akut dissemineret encefalomyelitis. Der ses to snit, hhv. A og B, der begge viser asymmetriske signalforandringer i den hvide substans. Alle forandringer er af samme alder.

læge. MR-skanningen bør være gadoliniumforstærket og omfatte cerebrum, orbita og medulla spinalis. Der ses diskrete T2- og FLAIR-hyperintense områder i hvid substans, hyppigst i periventrikulære regioner og omkring corpus callosum [8].

Differentialdiagnoserne ved MS er tumor, autoimmune sygdomme som systemisk lupus erythematosus, CNS-infektioner, herunder borreliose, vaskulære forandringer, metaboliske sygdomme, leukodystrofier og mitokondrielle sygdomme.

Pædiatrisk MS er en kronisk sygdom, og ud over anfald og sygdomsprogression har mange patienter kroniske symptomer med træthed, depression, *urge*- eller urinretention, obstipation eller tarmdyssynergi og neuropatiske smerter. På lang sigt vil op til 60% af patienterne få varierende grader af kognitiv dysfunktion, oftest koncentrationsproblemer ved komplekse opgaver, ordmobiliseringsbesvær, nedsat hukommelse og påvirket visuel hukommelse [28, 29].

KONKLUSION

Demyeliniserende sygdomme er en bred gruppe af lidelser, der alle er en diagnostisk udfordring for klinikerne. Symptomer og fund spænder bredt, og tidligt i forløbet er det normalt ikke muligt at skelne dem fra infektiøse eller vaskulære sygdomme.

De demyeliniserende sygdomme er sjældne hos børn, men som gruppe er incidensen så stor, at de fleste klinikere vil støde på dem i løbet af deres virke. Med artiklen håber vi at øge fokus på demyeliniserende sygdomme, da en tidlig erkendelse af diagnosen og påbegyndelse af relevant behandling kan bedre morbiditet og mortalitet hos den enkelte patient.

Der ligger fortsat et stort arbejde i at afdække ætiologi og patologi ved demyeliniserende sygdomme. De fleste af lidelserne mangler internationale anerkendte diagnostiske kriterier, og behandlingen bygger på sparsomt materiale med stor usikkerhed. Der er dog stor forskningsaktivitet inden for feltet, og måske kan vi i fremtiden se større studier, evt. multicenterstudier med

randomisering, der vil øge vores viden om sygdommene.

SUMMARY

Isa Amalie Olofsson, Liselotte Skov & Maria Jose Miranda:

Demyelinating diseases in children with acute neurological symptoms

Ugeskr Læger 2015;177:V07150587

Demyelinating diseases in children is a broad group of illnesses, which affect the central nervous system. Demyelinating diseases can be monophasic or chronic and comprise acute disseminated encephalomyelitis, optic neuritis, transverse myelitis, multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Demyelinating diseases are rare, but it is important for the physician to recognize these diseases, as well as to understand the differential diagnoses. This review summarizes the current knowledge of demyelinating disorders in children, focusing on an approach to diagnosis and management.

KORRESPONDANCE: Isa Amalie Olofsson. E-mail: olofsson.isa@gmail.com
ANTAGET: 20. oktober 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. december 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Leake JAD, Albani S, Kao AS et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:756-64.
- Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology* 2009;72:232-9.
- Murthy SNK, Faden HS, Cohen ME et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e21.
- Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224-31.
- Tenembaum S, Chitnis T, Ness J et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68(suppl 2):23-36.
- Torisu H, Kira R, Ishizaki Y et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev* 2010;32:454-62.
- Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol* 2011;231:92-9.
- Chitnis T. Pediatric demyelinating diseases. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2013;19:1023-45.
- Pohl D, Tenembaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14:264-75.
- Christensen PS, Østergaard JR. Akut dissemineret encephalomyelitis. *Ugeskr Læger* 2008;170:1839-42.
- Jayakrishnan MP, Krishnakumar P. Clinical profile of acute disseminated encephalomyelitis in children. *J Pediatr Neurosci* 2010;5:111-4.
- Collinge JE, Sprunger DT. Update in pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24:448-52.
- Absoud M, Cummins C, Desai N et al. Childhood optic neuritis clinical features and outcome. *Arch Dis Child* 2011;96:860-2.
- Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW et al. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:254-259.
- Pula JH, Macdonald CJ. Current options for the treatment of optic neuritis. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1211-23.
- Absoud M, Lim MJ, Chong WK et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler* 2013;19:76-86.
- Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO et al. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007;68:1474-80.
- Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. Pediatric acute transverse myelitis overview and differential diagnosis. *J Child Neurol* 2012;27:1426-36.
- Banwell B, Dale RC. Understanding risk of relapse and risk of disability after childhood transverse myelitis. *Neurology* 2015;84:332-4.
- Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68(suppl 2):7-12.
- Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J Neurol* 2012;259:1929-35.
- Collongues N, Marignier R, Zéphir H et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology* 2010;75:1084-8.
- Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008;70:344-52.
- Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A et al. Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1:180-7.
- Tenembaum SN. Treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(suppl 1):S21-S29.
- McKeon A, Lennon VA, Lotze T et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008;71:93-100.
- Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J et al. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology* 2011;77:1143-8.
- Pohl D, Hennemuth I, von Kries R et al. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 2007;166:405-12.
- Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012;27:1378-83.