

Voorspellers voor ontwikkeling op MS bij kinderen

Bron: *Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study*
Banwell et al.; *Lancet neurol* 201;10:436-45.

Door: mw. dr. N.F. Kalkers, neuroloog te Amsterdam

Achtergrond. Het HLA-DRB1*15-genotype, een voorafgaande infectie met het Epstein-Barr-virus en een vitamine D-deficiëntie zijn uitlokkende factoren voor multiple sclerose (MS), maar of deze synergistisch werken op het verhogen van het risico is onbekend. Het doel van deze studie was om de bijdrage te meten van deze risicofactoren op het ontwikkelen van MS, met medeneming van het effect van de bekende voorlopers van MS (breinlaesies op MRI en oligoclonale banden in de liquor).

Methode: In deze prospectieve, nationale cohortstudie werden kinderen onderzocht die zich in elk van de 16 pediatrie zorginstellingen of 7 regionale zorginstellingen in Canada presenteerden met een eerste centraal zenuwstelsel (CZS)-demyelinisatie-episode. Er werden 'univariate' en 'multivariate' analyses verricht om de bijdrage van HLA-DRB1*15, Epstein-Barr-virus, vitamine D, laesies op MRI-hersenen en oligoclonale banden in de liquor als determinanten van MS te bepalen. Er werden classificatie-

en regressieanalyses uitgevoerd om een risicostratificatie-algoritme op te stellen voor klinische toepassing.

Resultaten: Tussen september 2004 en juni 2010 werden 332 kinderen (<16 jaar) gescreend, waarvan er 302 (91%) geschikt waren voor follow-up (mediaan 3,14 jaar; interkwartielafstand 1,61-4,51). Drieënzestig kinderen (21%) werden gediagnosticeerd met MS na een mediane duur van 127 (99-222) dagen. Alhoewel het risico op MS verhoogd was door de aanwezigheid van 1 of meer HLA-DRB1*15-allelen, verlaagd serum 25-hydroxyvitamine D-concentratie en voorafgaande Epstein-Barr-virusinfectie, werd er geen synergie of interactie gezien tussen deze variabelen bij 'multivariate' analyse. MS was sterk geassocieerd met 1 of meer laesies op MRI bij 'baseline', alsmede met oligoclonale banden in de liquor. Een patiënt gediagnosticeerd met MS had op de 'baseline' MRI-scan geen afwijkingen en derhalve werd de sensitiviteit van een abnormale MRI-scan 98,4%.

Interpretatie: Het risico op MS bij kinderen kan worden gestratificeerd door de aanwezigheid van HLA-DRB1*15-allelen, voorafgaande Epstein-Barr-virusinfectie en laag serum 25-hydroxyvitamine D-concentratie. Gelijk aan eerdere studies bij volwassenen, zijn cerebrale MRI-laesies en oligoclonale banden in de liquor bij kinderen voorboden voor het klinisch ontwikkelen van MS. Kinderen met een normale MRI-hersenen hebben het meeste kans op een monofasische ziekte.

Commentaar

Het bepalen van risicofactoren ten tijde van een eerste uiting van een centrale demyeliniserende ziekte (zoals acute gedissemineerde encefalomyelitis (ADEM), neuritis optica, myelitis transversa), is belangrijk om het risico op multiple sclerose (MS) te kunnen determineren.

Uit dit prospectieve, nationale, Canadese onderzoek van Banwell et al., blijkt dat de risicofactoren voor het ontwikkelen van MS bij kinderen en volwassenen hetzelfde zijn. De belangrijkste voorspeller voor MS is de aanwezigheid van MRI-afwijkingen met een hoge sensitiviteit en een hoge negatieve voorspellende waarde. Als tweede kwam de aanwezigheid van oligoclonale banden in de liquor naar

voren. Als derde werden HLA-DRB1*15-allel aanwezigheid, doorgemaakte epstein-barrvirusinfectie, en verlaagde serumconcentraties van vitamine D gevonden, die onafhankelijke voorspellers bleken te zijn. Bij 16 van de 28 kinderen (57%) die alle 3 de risicofactoren hadden, werd MS gediagnosticeerd, tegen 1 van de 20 kinderen (5%) die deze risicofactoren niet hadden. Er werd geen interactie gevonden tussen deze factoren. Het risico op MS wordt hoger als de IgG-titer van het anti-epstein-barrvirus hoog is. Bij afwezigheid van bovengenoemde risicofactoren of bij een doorgemaakte ADEM is het risico op het ontwikkelen van MS zeer laag. Roken, wat bij volwassenen ook een risicofactor is, is in deze studie niet meegenomen.

Interessant is dat er een beslisboom is gemaakt voor risicostratificatie op het ontwikkelen van MS na initiële symptomen van centrale demyeliniserende aard. De follow-upduur was ruim 3 jaar. Een afwijkende

MRI-scan en leeftijd >11,85 jaar geeft een risico op MS van 60,6%. Bij een jongere leeftijd zijn de initiële symptomen van belang; bij ADEM-klachten is het risico 3,3 % en bij niet-ADEM-debuut 28,1%. In het artikel wordt niet vermeld hoe de cut-off voor deze leeftijd is berekend.

In deze tijd waarin patiënten en/of familie vaak zoveel mogelijk duidelijkheid willen over de recidiefkans en de kans op het krijgen van MS, kunnen de resultaten van deze studie zeer belangrijk genoemd worden. Herhaling van beeldvorming bijvoorbeeld, zal bij een kind met een laag risico op MS misschien niet verricht hoeven te worden en bij een kind met een hoog risico wel. Ook aan beslissingen in het kader van een eventuele vroege behandeling met immunomodulerende therapie kan risicostratificatie een belangrijke bijdrage leveren. Deze studie is een goed begin van het verkrijgen van meer inzicht in de ontwikkeling en eventuele behandeling van MS bij kinderen.