

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Гріценко Олександр Володимирович	заступник начальника Фармацевтичного управління-начальник відділу з питання якості та доступності лікарських засобів, їх раціонального застосування Фармацевтичного управління Міністерства охорони здоров'я України;
Слободін Тетяна Миколаївна	професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Бондаренко Анастасія Валеріївна	професор кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Гриб Вікторія Анатоліївна	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету;
Кальбус Олександр Іванович	завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
Чопяк Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Яцишин Роман Іванович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейко Івано-Франківського національного медичного університету;
Панасюк Олена Леонідівна	старший науковий співробітник державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Пашковський Вадим Іванович	завідувач відділення неврології № 1 комунального підприємства «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова» (за згодою);
Семеряк Орест Михайлович	керівник центру нервово-м'язових захворювань комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (за згодою);
Дельва Михайло Юрійович	завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Личко Володимир Станіславович	доцент кафедри нейрохірургії та неврології навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету;
Мартинюк Володимир Юрійович	директор державного закладу "Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України"
Крамарьов Сергій Олександрович	завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
-------------------------------	--

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Мяловицька Олена Анатоліївна професор кафедри внутрішньої медицини навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.мед.н., професор

Товажнянська Олена Леонідівна завідувачка кафедри неврології Харківського національного медичного університету, д.мед.н., професор

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Зміст

1. Склад мультидисциплінарної робочої групи
2. Скорочення
3. Передмова мультидисциплінарної робочої групи
4. Вступ
5. Поняття щодо гострого розсіяного енцефаломієліту
6. Лікування
7. Заключення, висновки та рекомендації.
8. Додаток 1
9. Літератури

Скорочення

ВВІГ – внутрішньовенний імуноглобулін
ВІТ - відділення інтенсивної терапії
ВПГ - вірус простого герпесу
ГГЛ - гострий геморагічний лейкоенцефаліт
ГЕБ - гематоенцефалічний бар'єр
ГКС - глюкокортикостероїди
ГРЕМ – гострий розсіяний енцефаломієліт
ЕЕГ - електроенцефалографія
МП - метилпреднізолон
МРА - магніто-резонансна ангиографія
МРЕМ - мультифазний розсіяний енцефаломієліт
МРТ – магнітно-резонансна томографія
ОКС - олігоклональні смуги
ПАЦНС - первинний ангіїт центральної нервової системи
ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція
ПМЛ - прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
РЕМ - розсіяний енцефаломієліт
РС – розсіяний склероз
СМР – спинномозкова рідина
T2 33 - T2 зважене зображення
ЦНС - центральна нервова система
ADC - apparent diffusion coefficient (істинний коефіцієнт дифузії)
AQP4-IgG - антитіла IgG до аквапорину-4
CI - confidence interval (довірений інтервал)
COVID-19 - coronavirus disease 19 (коронавірусна хвороба 19)
DEX - дексаметазон
DWI - diffusion-weighted imaging (дифузно зважене зображення)
EDSS - Expanded Disability Status Scale (Розширена шкала інвалідизації)
FLAIR - Fluid-attenuated inversion recovery (відновлення інверсії з пригніченням рідини)
Ig - immunoglobulin (імуноглобулін)
IPMSSG - International Pediatric Multiple Sclerosis Society Group
JCV - John Cunningham Virus (вірус Джона Каннінгема)
OR - odds ratio (співвідношення шансів)
NMOSD - neuromyelitis optica spectrum disorders (спектр оптикомієліт-асоційованих розладів)
MOG - Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (мієлін олігодендроцитарний глікопротеїн)
SARS-CoV-2 - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (важкий гострий респіраторний синдрому коронавірусу 2)

Tdap - tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (правцевий анатоксин, редукований дифтерійний анатоксин та безклітинна вакцини проти кашлюку)

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ) зустрічається в різних вікових групах і особливо часто в дитячому віці. Поліморфізм його клінічного перебігу та відсутність специфічних біомаркерів створює суттєві складнощі його діагностики та обрання тактики лікування. Мультидисциплінарна робоча група прийняла рішення створення клінічної настанови (КН) з діагностики та лікування ГРЕМ шляхом аналізу, синтезу та адаптації для України даних сучасних публікацій оглядів літератури.

За основу був взятий огляд літератури «Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.», що був обраний мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги дітям та підліткам з гострим розсіяним енцефаломієлітом (ГРЕМ) та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та лікувальних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Дана стаття була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Враховуючи те, що в обраному прототипі недостатньо розкриті питання варіантів перебігу ГРЕМ, особливості його діагностики та лікування у дорослих, члени мультидисциплінарної робочої групи прийняли рішення розширити дану настанову додатковими публікаціями: “Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis, 2022” <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis> та “Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults.” <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова «Діагностика та лікування гострого розсіяного енцефаломієліту у дітей та дорослих» має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

Вступ

Гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ) – це імунно-опосередковане, запальне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що зазвичай вражає дітей та молодих дорослих людей після перенесеної інфекції або вакцинації [1]. Наявність ряду захворювань, що нагадують ГРЕМ, та відсутність специфічних біомаркерів робить процес постановки діагнозу потенційно складним. Точний діагноз є необхідним для початку адекватної терапії, що змінить перебіг захворювання та його наслідки [2]. Гетерогенність клінічних проявів, перебіг хвороби, а в додаток ще й відсутність предикторних факторів призводить до того, що терапевтичний підхід відрізняється від випадку до випадку. На даний час вибір лікування базується на публікаціях клінічних випадків, результатах невеликих обсерваційних досліджень та думці експертів [2]. Насправді, невелика частота випадків захворювання та її часте спонтанне відновлення призводить до утруднення в проведенні великих за вибіркою, рандомізованих контрольованих досліджень. Залишається проблемою встановлення найбільш ефективного методу лікування у кожному випадку.

Власне лікування ГРЕМ базується на неспецифічній імунотерапії у відповідності до передбачуваного патогенезу самого синдрому та аналогією з Розсіяним склерозом (РС) [2]. Насправді, хоча точний патогенез залишається не повністю зрозумілим, найбільш прийнятною гіпотезою генезу захворювання є імунно-опосередковане запалення в ЦНС. Основною метою цього огляду є надання оновленої інформації з менеджменту цього захворювання з фокусуванням на лікуванні та пропозицій щодо подальших досліджень. Ми оглянули літературу, шукаючи її в базі даних Medline через інтерфейс PubMed та Google Scholar, опубліковану в період між січнем 1999 та груднем 2020. Були використані наступні ключові слова: «гострий дисемінований енцефаломієліт», «гострий дисемінований енцефаломієліт у дітей», «ГРЕМ та дитячий вік», «педіатричні демієлінізуючі захворювання», «гострий дисемінований енцефаломієліт та лікування», «гострий розсіяний енцефаломієліт та стероїди», «ГРЕМ та імуноглобуліни», «імуноглобуліни та неврологічні захворювання», «плазмаобмін та демієлінізація», «гострий розсіяний енцефаломієліт та плазмаферез», «гіпотермія та гострий розсіяний енцефаломієліт» та «антитіла до MOG».

2. Поняття гострий розсіяний енцефаломієліт «ГРЕМ»

2.1. Епідеміологія

Частота випадків ГРЕМ складає 0,3-0,6 на 100 000 населення на рік, з піком захворюваності на зимово-весняний період. Географічна поширеність співпадає з такою як при РС зі зростанням числа випадків при віддаленні від екватора [3]. ГРЕМ зазвичай є самообмеженою хворобою та найчастіше виникає у дітей та молодих людей. Середній вік захворюваності складає 3,6 – 7 років, без різниці між статтю [4].

Коментар робочої групи: симптоми хвороби можуть проходити самотійно.

ГРЕМ є однією з форм аутоімунного енцефаліту. Його часто називають постінфекційним енцефаломієлітом, тому що він часто виникає після перенесеної інфекції і не так часто після вакцинації. Інфекційний процес зазвичай виникає за 2 дні – 4 тижні до появи симптомів ГРЕМ [5]. В більшості випадків інфекція локалізується у верхніх дихальних шляхах, але в деяких випадках ГРЕМ розвивається після епізоду гастроентериту або у дітей з екзантемним захворюванням. Інфекційний синдром найчастіше асоційований з вірусним агентом, але бактерії та паразити також іноді можуть бути залучені (Таблиця 1)

[6]. ГРЕМ асоційований з багатьма вакцинами, а саме від віспи, кір-краснуха-паротиту, поліомієліту, дифтерія-кашлюк-правець, грипу, папіломавірусу людини, гепатиту Б, сказу, японського Б енцефаліту, але відсутні остаточні висновки щодо зв'язку ГРЕМ та застосування специфічної вакцини [7]. Однак, кількість випадків ГРЕМ, пов'язаних із щепленням, не перевищує рівня загальної захворюваності на ГРЕМ [8].

Таблиця 1. Головні інфекційні агенти, які залучені до виникнення ГРЕМ

Бактерії	Віруси	Паразити
<p>Mycoplasma pneumoniae Campylobacter jejuni Chlamydia pneumoniae Borrelia burgdorferi Legionella pneumoniae Leptospira spp. Haemophilus influenzae type B Streptococcus pyogenes Rickettsia sp.</p>	<p>Cytomegalovirus Epstein-Barr virus Herpes simplex virus Human herpesvirus 6 Influenza Hepatitis A and C HIV Enterovirus Coronavirus Mumps Measles Rubella Coxsackie B Varicella zoster virus Dengue</p>	<p>Toxoplasma gondii Plasmodium falciparum Cryptococcus neoformans</p>

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

ГРЕМ є рідкісним захворюванням у дорослих, тому точна частота невідома [10]. Вважається, що це захворювання частіше виникає у дітей.

ГРЕМ - це широкий фенотип, що може охоплювати в собі розлад, пов'язаний з антитілами до мієлінолігодендротарного глікопротеїну (MOG). У популяційному дослідженні в Міннесоті, яке оцінювало аутоімунний та інфекційний енцефаліт, поширеність ГРЕМ без антитіл до MOG становила 3,3 на 100 000 населення, тоді як поширеність демієлінізації, пов'язаної з MOG, становила 1,9 на 100 000 [11].

Повідомлялося про ГРЕМ у дорослих віком від 18 до 82 років; середній вік коливається від 33 до 41 року [12-16].

Асоціація з попередньою інфекцією. У ретроспективних дослідженнях ГРЕМ асоціюється з попередньою інфекцією у 50–75% випадків у дорослих [15–18]. Наприклад, у дослідженні, яке включало 20 дорослих пацієнтів з початковим діагнозом ГРЕМ, попередня інфекція була присутня у 14 (70 відсотків) [18]. Зауважте, що всі ці звіти є ретроспективними та обмежені можливими упередженнями [15-18]. Тим не менш, ці дані свідчать про те, що інфекція може бути залучена до запуску ГРЕМ. Хоча ГРЕМ часто передують вірусна або бактеріальна інфекція, основний збудник не завжди ідентифікується, і ГРЕМ може бути наслідком неспецифічного захворювання верхніх дихальних шляхів або шлунково-кишкового тракту [12,19]. Список інфекційних мікроорганізмів, пов'язаних із ГРЕМ, включає краснуху, епідемічний паротит, вітряну віспу, кір, віспу, вірус Епштейна-Барр, вірус простого герпесу, вірус герпесу людини-6, грип, ВІЛ та Mycoplasma pneumoniae [1,2,20-24]. Крім того, може бути пов'язана інфекція важкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2); у кількох повідомленнях про клінічні випадки

описано пацієнти із коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19), які мали клінічні дані та результати нейровізуалізації, що відповідають ГРЕМ.

Слабкий зв'язок із імунізацією – хоча перші звіти свідчили про те, що невелика кількість випадків ГРЕМ виникали після імунізації, наступні дослідження не виявили зв'язку між ГРЕМ та імунізацією. Частота ГРЕМ у США після будь-якої вакцини була досліджена за допомогою Vaccine Safety Datalink, яка охопила приблизно 64 мільйони доз 24 різних вакцин, введених між 2007 і 2012 роками [25]. Не спостерігалось підвищення ризику ГРЕМ під час первинного вікна експозиції (від 5 до 28 днів до початку) для будь-якої вакцини, за винятком, можливо, правцевого анатоксину, редукованого дифтерійного анатоксину та безклітинної вакцини проти кашлюку (Tdap) (співвідношення шансів [OR] 15,8, 95% CI 1,2-471,6). Однак цей результат базувався лише на двох випадках ГРЕМ, один з яких отримав другу вакцину одночасно з Tdap. Крім того, коригування для множинних порівнянь не проводилися. Загалом відповідний ризик ГРЕМ після Tdap становив 0,385 на один мільйон доз (95% CI 0,04-1,16). У ранніх повідомленнях ГРЕМ іноді виникав після введення вакцини проти сказу (Semple), яка не використовувалася в Сполучених Штатах протягом десятиліть [26]. Як правило, у дорослих і дітей енцефаломієліт розвивався через 8–21 день після імунізації (від 6 до 45 днів). Неврологічні ускладнення, що вказують на ГРЕМ, також повідомлялися (рідко) після вакцинації проти віспи, грипу, дифтерії, кашлюку, правця, кору, краснухи та поліомієліту [1,27-30].

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

2.2. Патогенез

Патогенез ГРЕМ є комплексним. Існує думка, що він є результатом аутоімунного та запального процесу в ЦНС, тригером якого є зовнішні фактори, такі як інфекція або вакцинація у індивідуумів, які мають генетичну схильність (Рис. 1). Як описано для РС, є докази генетичної схильності до ГРЕМ; дійсно, пацієнти частіше демонструють гаплотип HLA-DRB1, що скоріш за все детермінує імунореактивність до епітопів мієлінових білків. В додаток до цього дизрегуляція імунної системи підтримує цей процес, порушуючи толерантність до власних антигенів [9].

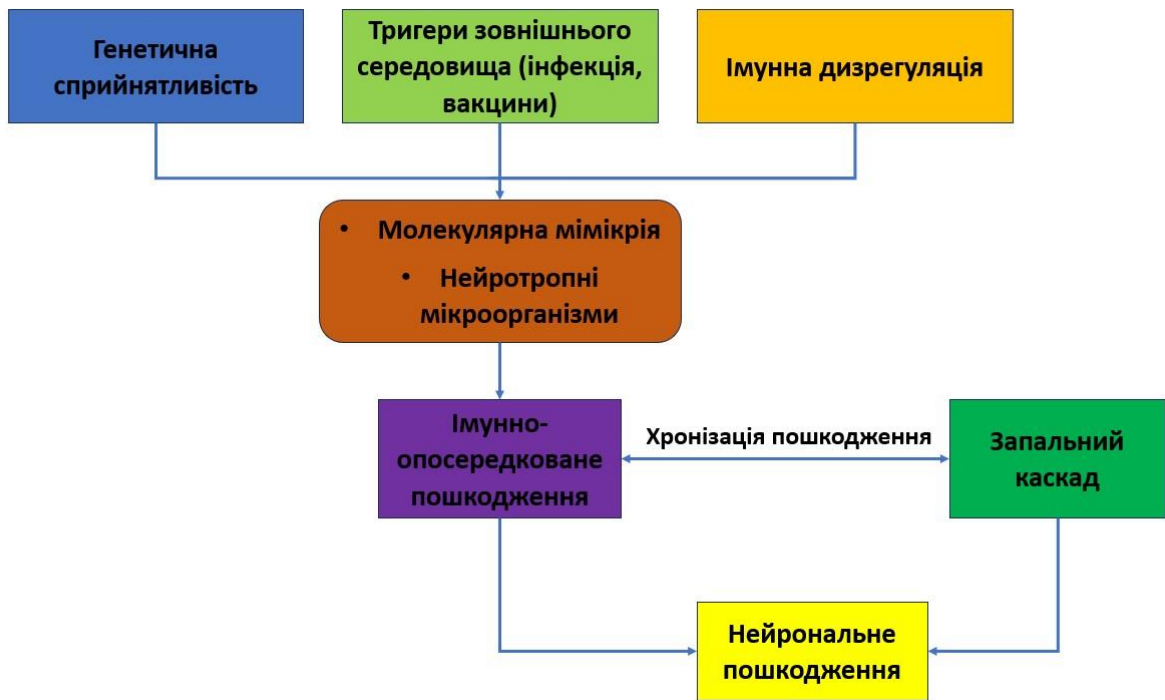


Рисунок 1. Патогенез гострого розсіяного енцефаломієліту

Імунно-опосередковане пошкодження в основному складається з демієлінізуючих вогнищ ЦНС. «Молекулярна мімікрія» між епітопами мікробів та антигенами мієліну, таким як основний білок мієліну, протеоліпідний протеїн та мієлін олігодендроцитарний глікопротеїн, вважається найважливішим механізмом, що викликає імуноопосередковане пошкодження шляхом активації гуморальної та клітинної імунної відповіді. Ця гіпотеза підтверджується наявністю IgG (аутоантитіл) та клітин Т-хелперів, реактивних до білку мієліну, у пацієнтів з ГРЕМ [10]. Анти-MOG визначаються як в сироватці, так і в СМР в активній фазі захворювання та значно знижуються під час відновлення [11]. Анти-MOG, в основному класу IgG-1, здатні активувати як клітинно-опосередковану, так і гуморально-опосередковану імунну відповідь: мішень антитіл була визначена в N-терміналі, імуноглобулін-подібному позаклітинному домені, зокрема MOG₃₅₋₅₃. Експресія білка MOG у зрілих олігодендроцитах припускає його можливу роль у дозріванні самих олігодендроцитів, а також відіграє ключову роль у підтримці цілісності мієліну, в адгезії та взаємодії між клітинами [11]. Подальша активація запального каскаду забезпечує збільшення судинної проникності, набряку та порушення гематоенцефалічного бар'єру шляхом продукування цитокінів і хемокінів, сприяє ушкодженню нейронів і викликає інфільтрацію імунних клітин у ЦНС, таким чином забезпечуючи прогресування процесу [9]. Це означає, що ГРЕМ може бути спектром MOG-асоційованих захворювань. Інша патогенетична гіпотеза основана на пошкодженні гематоенцефалічного бар'єру нейротропними мікроорганізмами, що призводить до потрапляння ЦНС-специфічних антигенів в кров'яне русло [12].

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

Патанатомічні зміни.

Найчастіше нейропатологічні дослідження головного мозку пацієнтів із ГРЕМ виявляють набряк [1] (відповідає спостереженням, що стан при ГРЕМ зазвичай

покращується при лікуванні глюкокортикоїдами та викликає лише мінімальні неврологічні наслідки. Однак в інших випадках мозок може виглядати не ушкодженим [2].

Найпоширенішою гістопатологічною знахідкою є перивенозна інфільтрація лімфоцитами, а також спостерігаються нейтрофіли, плазматичні клітини, мікрогліальні клітини, пінисті макрофаги та еозинофільні гранулоцити [1,3]. У багатьох звітах наголошується на виявленні перивенозних рукавів запалення та демієлінізації, як патологічної ознаки та переважного ураження ГРЕМ [1-7]. У деяких випадках ГРЕМ ці перивенозні ураження можуть з часом об'єднуватись, утворюючи конфлюентні ділянки демієлінізації [7]. Це відрізняється від розсіяного склерозу, який зазвичай асоціюється з мультифокальними дискретними ураженнями.

Продукти розпаду мієліну виявляються у вигляді ліпідів в макрофагах [3]. Запальний інфільтрат, що оточує кровоносні судини, часто описують як манжет судин [4]. Додаткові ознаки можуть включати ураження васкулітного типу, які складаються із запалення стінок судин [1,8], периваскулярного некрозу [1,2], лімфоцитарної інфільтрації мозкових оболонок [1] і гліальних вузликів у сірій речовині [1]. У деяких випадках спостерігаються реактивні астроцити, а гліоз часто замінює запальний ексудат [2,4]. Пошкодження аксонів спостерігалося у летальних випадках ГРЕМ [9].

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

2.3. Клінічна презентація.

В більшості випадків ГРЕМ має монофазний перебіг та є захворюванням, при якому відбувається повернення до неврологічного базового статусу протягом 3-х місяців після початку симптомів без додаткового втручання. Зрідка повідомлялося про варіанти ГРЕМ з рецидивуючим перебігом захворювання, що включали рецидивуючий РЕМ, мультифазний РЕМ, спектр оптикомієліт асоційованих захворювань (NMOSD) та розсіяний склероз (РС) [13]. Клінічні прояви гетерогенні. Типово пацієнти мають продромальні симптоми, такі як гіпертермія, головний біль, нездужання, нудоту та блювання. Гостра фаза проявляється енцефалопатією, що характеризується зміною поведінки (наприклад роздратованість, спантеличеність) та порушенням свідомості (летаргія, кома, ступор), асоційованою з мультифокальним або фокальним неврологічним дефіцитом, що залежить від ділянки, залученої в демієлінізуючий процес [14]. Коли залучена потилична частка або зорова кора, пацієнти можуть мати зоровий дефіцит від гомонімного дефекту поля зору до кортикальної сліпоты. Залучення асоціативних зон призводить до виникнення афазії, алексії, аграфії або акалькулії. Пірамідні симптоми, такі як парези/плегії, гіперрефлексія, спастика та симптом Бабінського, можуть виникати при залученні в процес моторної кори. Сенсорний дефіцит складається з аграфестезії, астереогнозу, втрати пропріорецепції, порушення перцепції болю та температури. Залучення зорового нерву може призводити до набряку диску зорового нерва та ознак унілатерального чи білатерального невриту. Ураження стовбура мозку призводить до дефіциту функції черепно-мозкових нервів III-XII (диплопія, порушення екстраокулярних рухів, дисфагія, дизартрія, ністагм, головокружіння, атаксія, порушення слуху та відчуття смаку), до порушення свідомості і, на жаль, розладів дихання. Пошкодження спинного мозку може призвести до млявого паралічу, розладу дефекації та порушення сечовипускання. Судоми не є рідкісними та можуть бути фокальними та генералізованими. Інші атипичні симптоми включають ознаки подразнення менінгеальних оболонок, дистонії, паркінсонізм, хорееформні гіперкінези та нейропсихіатричні симптоми [11].

Додатково: повідомляється про залучення периферійної нервової системи, включаючи анестезію, парестезії в кінцівках або м'язову атрофію. Це має асоціацію з

гіршим прогнозом та підвищеним ризиком рецидиву в порівнянні з пацієнтами, які мають залучення тільки ЦНС [15].

В таблиці 2 зазначено поширеність кожного з симптомів та ознак в дитячій популяції. Клінічна презентація є вікозалежною та варіює від дітей до дорослих, ймовірно, внаслідок різної імунної відповіді та, як наслідок, різного патерну демієлінізації [16]. ГРЕМ у дітей характеризується симптомами менінгоенцефаліту, включаючи енцефалопатію, гіпертермію, головний біль, нудоту та блювоту [17]. Енцефалопатія менш часта у дорослих, а у дітей є необхідним критерієм для постановки діагнозу ГРЕМ [6]. У дітей молодшого віку спостерігається змінена поведінка, дратівливість та агресивність [13]. Судоми більш поширені у дітей, особливо молодших 5 років [18]. Залучення периферійної нервової системи найбільш часто зустрічається у дорослих [19].

Таблиця 2. Поширеність клінічних ознак ГРЕМ у дітей.

Симптоми/Ознаки гострої фази	Поширеність (%)
Енцефалопатія	100% - згідно критеріїв
Гіпертермія	12-16%
Головний біль	6-64%
Судоми	12-50%
Дефіцит черепно-мозкових нервів	18-39%
Порушення мови	7-44%
Пірамідні симптоми	18-60%
Дефіцит чутливості	0-9%
Мозочкові симптоми/атаксія	36-47%
Неврит зорового нерву	1-15%
Порушення сечовипускання	6-15%

Пацієнти дитячого віку з ГРЕМ та анти-MOG асоційованим захворюванням зазвичай мають енцефалопатію та мультифокальні неврологічні симптоми [2]. Типово такі пацієнти мають повне відновлення клініко-радіологічних симптомів після терапії стероїдами. Залучення довгастого мозку у пацієнтів з антитілами до MOG характеризується ознаками поздовжнього поперечного мієліту [2].

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>

Класичний ГРЕМ

Класичні прояви ГРЕМ включають попереднє інфекційне захворювання в більшості, але не у всіх випадках. Після періоду затримки від кількох днів до двох місяців (у середньому 26 днів) [13] типова картина включає гострий початок мультифокальних неврологічних симптомів з енцефалопатією, часто зі швидким погіршенням, що спонукає до госпіталізації [12,13,19,31]. У більшості пацієнтів спостерігаються рухові порушення; вони можуть охоплювати одну кінцівку або призводити до парапарезу (часткового паралічу обох ніг) або квадрипарезу [2,12]. Порушення чутливості виникає часто, ураження стовбура головного мозку є також частим, включаючи окорухові порушення та дизартрію [12].

Додатковими ознаками та симптомами можуть бути головний біль, нездужання, менінгізм, атаксія, афазія, неврит зорового нерва (іноді двосторонній), ністагм, екстрапірамідні рухові розлади, затримка сечі, судоми та підвищення внутрішньочерепного тиску [2,12,13,15,16]. У дітей, де ГРЕМ зустрічається частіше, ніж у дорослих, наявність енцефалопатії є однією з необхідних клінічних ознак для діагностики ГРЕМ. У дорослих наявність енцефалопатії є клінічно важливою, оскільки це допомагає ідентифікувати осіб, у яких менша ймовірність

іншого захворювання, наприклад розсіяного склерозу і більша ймовірність ГРЕМ. Однак енцефалопатія не завжди була необхідною ознакою для діагностики, тому про неї повідомлялося лише у 20-56% випадків серед дорослих [2,12,15,16].

Варіантні форми

Гострий геморагічний лейкоенцефаліт (ГГЛ) вважається варіантним типом ГРЕМ. Деякі експерти визнають додаткові варіанти ГРЕМ, включаючи форми обмеженої локалізації, такі як постінфекційний мієліт або мієлорадикулоневрит, а також форму зі змішаним ураженням центральної та периферичної нервової системи [24,32].

Гострий геморагічний лейкоенцефаліт (може використовуватись назва “гострий геморагічним енцефаломієліт” або “гострий некротичний геморагічний лейкоенцефаліт Вестона-Герста”, вважається надгострим варіантом ГРЕМ. Як правило, ГГЛ проявляється після інфекційного захворювання менінгізмом, головним болем, судомою, мультифокальними неврологічними ознаками, асиметричним неврологічним дефіцитом і швидким прогресуванням до коми [1]. Комп’ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку зазвичай виявляють геморагічні ураження в білій речовині [2]. Додаткові патологічні ознаки включають набряк, петехіальні крововиливи в променевий вінець, периваскулярні крововиливи, деструкцію стінок судин з відкладенням фібрину та нейтрофільні інфільтрати [1].

Нейровізуалізація в одному випадку зі швидким летальним результатом не виявила наявності геморагічних уражень, однак вогнищеві крововиливи були виявлені на макроскопічних зрізах мозку під час аутопсії в білій речовині в задніх відділах лобової та тім’яної часток з обох боків [33].

ГРЕМ із ураженням периферична нервової системи.

Дорослі з постінфекційними неврологічними синдромами можуть мати клінічні або субклінічні електродіагностичні ознаки ураження периферичної нервової системи [24,32]. Як приклад, в одному звіті оцінювали 176 дорослих (середній вік 69 років), одна група яких мала тільки синдроми ураження центральної нервової системи (30 з енцефалітом, 35 з енцефаломієлітом і 47 з мієлітом), а друга група – синдроми ураження центральної та периферичної нервової системи (30 пацієнтів з енцефаломієлорадикулоневритом і 34 з мієлорадикулоневритом) [32]. Ураження периферичних нервів визначалося наявністю електродіагностичних відхилень. Клінічні симптоми ураження периферичних нервів, включаючи дистальну парестезію кінцівок, анестезію промежини та атрофію м’язів, були присутні у 29 із 64 пацієнтів (46%) із електродіагностичними ознаками ураження периферичних нервів. Пацієнти з ураженням периферичних нервів були значно старшими та мали гірший прогноз і підвищений ризик рецидивів порівняно з тими, хто мав лише синдроми ураження центральної нервової системи.

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

2.4. Діагностика.

Діагноз ГРЕМ виставлюється за клінічними даними та підтверджується нейровізуалізацією. На сьогоднішній день відсутні специфічні біологічні маркери, що підтверджують діагноз, в чому полягає необхідність подальших наукових пошуків. З огляду на наявність можливих мімікрій ГРЕМ, необхідно провести точний процес диференційної діагностики, а діагноз виставляти шляхом виключення [17]. Першим кроком є виключення гострої бактеріальної або вірусної інфекції ЦНС, так як ГРЕМ часто проявляється гострим менінгоенцефалітом. Тому треба провести якнайшвидше дослідження сироватки крові та СМР. СМР може бути в нормі або демонструвати легкий плеоцитоз з перевагою лімфоцитів та моноцитів, підвищений рівень білка або транзиторну появу олігоклональних смуг (0-29% пацієнтів) [19]. Культуральна та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) в СМР допомагає

виключити інфекційні захворювання. До моменту виключення інфекції пацієнти зазвичай отримують антибіотики широкого спектру дії та/або противірусні медикаменти [20].

В діагностичному процесі краніоспінальна МРТ є необхідною процедурою для постановки діагнозу ГРЕМ та є зручною для виключення інших причин демієлінізації ЦНС, такої як РС, оптико-нейромієліту, NMOSD, що можуть мати схожі симптоми на початку захворювання [15]. ГРЕМ зазвичай демонструє посилення сигналу в T2-зважених та FLAIR зображеннях зі специфічним залученням субкортикальної та глибокої білої речовини, в тому числі і спинного мозку та стовбуру [21]. Якщо виникає полісимптомна енцефалопатія (наприклад, рухові розлади, судоми, психоз), то в диференційній діагностиці потрібно розглянути аутоімунний енцефаліт. Більше того, дуже молодий вік та сімейний анамнез повинен насторожити клініциста на пошук метаболічних розладів, як і симетричні зміни на МРТ [6,7]. Крім того, диференційний діагноз ГРЕМ повинен включати малігнізацію ЦНС, аліментарні, токсичні та нейрометаболічні розлади (особливо мітохондріальну патологію) та аутоімунні енцефаліти, такі як анти-NMDA рецепторний енцефаліт, лімбічний енцефаліт, енцефаліт Хашимото та енцефаліт Расмуссена [6,7].

У діагностиці ГРЕМ у пацієнтів дитячого віку можуть допомогти критерії International Pediatric Multiple Sclerosis Society Group (IPMSSG), опубліковані в 2007 році та оновлені в 2013 (Таблиця 3). Діагноз енцефалопатії може бути особливо складним в молодшій дитячій популяції. Як наслідок, критерії IPMSSG можуть бути не достатніми для діагностики ГРЕМ [18].

Таблиця 3. Діагностичні критерії ГРЕМ від International Pediatric Multiple Sclerosis Society Group (IPMSSG).

ГРЕМ у дітей (всі ознаки необхідні)
<ul style="list-style-type: none">● Перший поліфокальний клінічний синдром ураження ЦНС ймовірно запального демієлінізуючого генезу;● Енцефалопатія, що не може бути пояснена гіпертермією;● Відсутність нових клінічних та МРТ знахідок через 3 або більше місяців після початку захворювання;● Патологічно змінений мозок на МРТ протягом гострої фази (3-х місяців);● Типові зміни на МРТ:<ul style="list-style-type: none">○ Дифузні, погано відмежовані, великі (>1-2 см) вогнища, що залучають переважно білу речовину головного мозку;○ T1 гіпоінтенсивні вогнища в білій речовині зустрічаються рідко;○ Вогнища в глибинній сірій речовині мозку (таламус або базальні ганглії) можуть бути присутні.

Будь-які клінічні симптоми та радіологічні знахідки ГРЕМ, що виникають протягом 3-х місяців від початку захворювання, розглядаються як частина ініціальної події [22]. Коли другий епізод ГРЕМ виникає щонайменше через 3 місяці після першого епізоду, то захворювання розглядають як мультифазне. Другий епізод може характеризуватись появою нових або наявністю старих неврологічних симптомів, ознак та МРТ вогнищ. Три або більше епізодів потребує переоцінки діагнозу та пошуку іншого можливого хронічного захворювання, такого як РС, NMOSD, анти-MOG-асоційованого захворювання [4]. Іноді ці розлади можуть збігатись, як у випадку ГРЕМ-невриту зорового нерву, що є підтипом ГРЕМ, пов'язаним з повторюваними епізодами оптичного невриту [12]. В такому випадку визначення рівня аутоантитіл в сироватці крові, що вражають ЦНС, допомагає виключити

ГРЕМ та спрогнозувати наслідки навіть за тієї умови, коли їх значення потребує подальшого уточнення [6]. Крім цього, анти-MOG антитіла визначались підвищеними у дітей з ГРЕМ в гострій фазі, що корелювала з більш молодим віком, чоловічою статтю, значним розповсюдженням вогнищ та наявністю поздовжніх вогнищ в спинному мозку при нейровізуалізації. Їх наявність також асоціюється з судомами при початковому прояві хвороби та пост-ГРЕМ епілепсією [14]. Пацієнти з анти-MOG антитілами позитивно реагують на стероїди, демонструючи монофазний перебіг та краще розрешення захворювання [3], особливо коли відбувається конверсія в серонегативний статус хвороби [23]. Персистенція анти-MOG антитіл асоціюється з мультифазним ГРЕМ, а також з ГРЕМ-невритом зорового нерву [4]. Однак, анти-MOG не є специфічними та можуть виявлятися у пацієнтів з ретробульбарним невритом, поперечним мієлітом та NMOSD [24]. Присутність в сироватці антитіл до аквапорин-4 (AQP4) IgG можуть допомогти диференціювати ГРЕМ від оптиконеуромієліту, так як вони асоціюються саме з оптиконеуромієлітом, але не з ГРЕМ [24]. Рисунок 2 підсумовує діагностичний підхід, якого варто дотримуватись.

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults.
<https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>

ДІАГНОСТИКА

Коли запідозрити ГРЕМ

Діагноз ГРЕМ слід розглядати у пацієнтів з гострою енцефалопатією нез'ясованої природи та мультифокальними неврологічними ознаками та симптомами. Зауважте, що ГРЕМ є актуальним діагнозом як для дітей, так і для дорослих, враховуючи застосування клітинних аналізів для виявлення анти-MOG і імуноглобуліну G (IgG). Більшість літератури, що описує дорослих із ГРЕМ, було опубліковано до систематичного впровадження цих аналізів і широкого тестування на антитіла до MOG. Таким чином, важко диференціювати клінічні, рентгенографічні та прогностичні ознаки ГРЕМ з антитілами MOG-IgG і без них. Однак у пацієнтів без аутоантитіл MOG-IgG ГРЕМ зазвичай є монофазним, тоді як дорослі, які мають ГРЕМ-подібний прояв і є серопозитивними щодо антитіл MOG-IgG, частіше мають рецидиви [18]. Прояви, подібні до ГРЕМ, також можуть бути дебютом NMOSD.

Підходи до оцінки пацієнта

Оцінка пацієнта з підозрою на ГРЕМ починається з детального анамнезу та огляду, який часто виявляє мультифокальні неврологічні симптоми енцефалопатії. Пацієнтам із підозрою на ГРЕМ необхідно пройти такі дослідження:

- МРТ головного мозку, шийного та грудного відділів хребта з контрастуванням та без.
- Люмбальна пункція для аналізу СМР, включаючи:
 - Підрахунок клітин, рівня білка, глюкози, посів (дослідження на віруси, якщо це передбачено клінічними показаннями та анамнезом, таких як вірус простого герпесу, вірус вітряної віспи, ентеровірус та вірус Західного Нілу)
 - Якісна оцінка спинномозкової рідини та сироватки на наявність олігоклональних смуг (ОКС) імуноглобуліну G (ОКС-IgG) за допомогою ізоелектричного фокусування, включаючи швидкість синтезу IgG та індекс IgG
 - Серологічні дослідження антитіл проти AQP-4 і антитіл до MOG.

Нейровізуалізація

Пацієнти з підозрою на ГРЕМ повинні пройти магнітно-резонансну томографію головного мозку (без і з контрастом), яка є методом вибору. МРТ шийного та грудного відділів хребта також показано, якщо є симптоми або ознаки мієлопатії, воно також допомагає диференціювати ГРЕМ від інших демієлінізуючих розладів центральної нервової системи, таких як NMOSD та РС. Тому, всім пацієнтам із ознаками демієлінізації

ЦНС необхідно проводити МРТ шийного та грудного відділів хребта навіть за відсутності мієлопатії.

- Комп'ютерна томографія голови – багато пацієнтів із підозрою на ГРЕМ або його варіант (наприклад, гострий геморагічний енцефаломієліт) звертаються до відділення невідкладної допомоги, і може знадобитися термінова комп'ютерна томографія (КТ) голови, щоб виключити інші причини неврологічного захворювання. Однак КТ головного мозку зазвичай є нормальною або не інформативною, особливо на ранніх стадіях ГРЕМ, хоча у деяких пацієнтів сканування може виявити ознаки вогнищового або мультифокального пошкодження білої речовини [34]. Незалежно від результатів КТ головного мозку показане МРТ, оскільки воно є більш чутливим для розрізнення демієлінізуючих уражень головного і особливо спинного мозку.
- МРТ головного мозку. Ураження головного мозку на МРТ, пов'язані з ГРЕМ, як правило, є двосторонніми та асиметричними та, як правило, погано окреслені [15]. Більшість пацієнтів мають множинні ураження глибокої та підкіркової білої речовини, характерні для демієлінізації. На МРТ ураження ГРЕМ є гіперінтенсивними на T2-зважених і рідинно-зважених послідовностях відновлення інверсії (FLAIR) [34,35] і зазвичай менш помітні на непосилених T1-зважених послідовностях [36]. Однак великі ураження можуть бути дещо гіпоінтенсивними на непосилених послідовностях T1. Може спостерігатися значна гетерогенність: описані великі конфлюентні ураження, одиничні солітарні ураження та численні невеликі ураження [5,37]. Ураження можна спостерігати в перивентрикулярній і підкірковій білій речовині, включаючи мозолисте тіло і напівовальний центр, а також у сірій речовині, включаючи кору, базальні ганглії і таламус [12,15,16,38]. Часто зустрічаються інфратенторіальні ураження стовбура мозку, мозочка та спинного мозку [2,12].
МРТ головного мозку майже завжди є патологічним при ГРЕМ. В одній серії повідомлялося, що МРТ головного мозку було нормальною лише у 3 із 228 дітей і дорослих із ГРЕМ, у цих трьох випадках було виконано візуалізацію шийного та грудного відділів хребта, але результати не були повідомлені [16]. Інші відзначили, що можлива затримка появи уражень МРТ [31,39,40], в одному звіті часовий проміжок до появи ураження на МРТ становив вісім тижнів від появи симптомів ГРЕМ [39].
- МРТ спинного мозку – ураження спинного мозку є поширеними при ГРЕМ, хоча ізольоване ураження спинного мозку без супратенторіального залучення зустрічається рідко [35]. Повідомлялося про як масивні по довжині, так і незначні ураження спинного мозку, але великі конфлюентні інтрамедулярні ураження, які поширюються на кілька сегментів, є більш поширеними [41], особливо при ГРЕМ, асоційованому з антитілами MOG.
- Контрастування вогнищ. Контрастування гадолінієм вогнищ на МРТ при ГРЕМ є непостійним. Контрастовані та неконтрастні вогнища можуть з'являтися разом на одному скануванні [2,12,31]. Незважаючи на те, що ГРЕМ зазвичай є монофазним захворюванням, повторна візуалізація на ранніх стадіях перебігу захворювання показала флуктуації в наявності як контрастованих, так і неконтрастних вогнищ [12], особливо при демієлінізації, пов'язаній з MOG. Можуть з'являтися нові безсимптомні ураження, тоді як інші, здавалося б, зникають [2].
- Дифузійна МРТ – при дифузійно-зваженій МРТ-візуалізації (DWI) ураження, пов'язані з ГРЕМ, демонструють обмежену дифузію (тобто зниження істинного коефіцієнта дифузії [ADC]) у гострій стадії, яка визначається протягом семи днів від появи симптомів, тоді як підвищена дифузія і нормалізація ADC спостерігається протягом кількох тижнів після первинної презентації [2,38].

- Зникнення аномалій на МРТ – багато уражень на МРТ зникають протягом 18 місяців [2], хоча деякі пацієнти мають залишкові ураження на контрольній візуалізації [31].

Аналіз спинномозкової рідини

Люмбальна пункція для аналізу СМР при підозрі на ГРЕМ виконується для отримання доказів запалення та диференціації ГРЕМ від інших захворювань (таких як розсіяний склероз), одночасно виключаючи інфекцію [42].

- Типові знахідки – знахідки СМР при ГРЕМ є різними; хоча СМР може бути нормальною, аномалії присутні у 50-80% пацієнтів [12,15,16,19,24]. Типові аномалії ГРЕМ є неспецифічними і включають лімфоцитарний плеоцитоз, як правило з кількістю лейкоцитів у СМР <100 клітин/мл, і помірно підвищеним вмістом білка в спинномозковій рідині, як правило <70 мг/дл, хоча повідомлялося про більшу кількість і рівні [2,5,12,19].
- Олігоклональні смуги – ОКС були зареєстровані у 6-65% дорослих пацієнтів із ГРЕМ [12,13,15,16]. В дослідженні, що включало 102 дорослих пацієнтів з ГРЕМ, яким була виконана люмбальна пункція, ОКС були присутні у 29% [16]. Однак інші звіти свідчать про те, що ОКС рідко виявляються у дітей в СМР, які діагностовані відповідно до консенсусних критеріїв для дитячого ГРЕМ [41]. Швидше наявність ОКС у дітей і підлітків пов'язана з еволюцією до розсіяного склерозу [43]. Позитивність на антитіла до MOG-IgG рідко зустрічається у пацієнтів з ОКС. Таким чином, обидва тести корисні для диференціації розладу, пов'язаного з антитілами MOG із фенотипом ГРЕМ, від ГРЕМ як дебюту РС.

Сироваткові аутоантитіла

Тестування на аутоантитіла MOG-IgG і сироваткові аутоантитіла AQP4-IgG показано пацієнтам із підозрою на ГРЕМ.

- Антитіла до MOG-IgG є маркером розладу, пов'язаного з антитілами MOG, демієлінізуючого розладу, що характеризується різними проявами, які включають ГРЕМ, рецидивуючий і двосторонній неврит зорового нерва, поперечний мієліт і стовбуровий енцефаліт. Таким чином, захворювання, пов'язане з антитілами MOG, є потенційною причиною ГРЕМ та інших демієлінізуючих розладів ЦНС, які можна враховувати при диференціальній діагностиці ГРЕМ. Пацієнти з ГРЕМ, у яких виявлено антитіла до MOG, відповідають критеріям розладу, пов'язаного з антитілами до MOG [18]. Серед молодих пацієнтів із демієлінізуючим синдромом, у яких розвивається РС, позитивна серологія на антитіла до MOG зустрічається рідко [44]. Хоча дані обмежені, одне дослідження показало, що частота серопозитивності антитіл до MOG серед когорти з 20 дорослих пацієнтів із ГРЕМ становила 60% [45]. У дітей із ГРЕМ серопозитивність щодо антитіл MOG виявляється у 33-66% випадків [42,44,45].
- Антитіла до AQP4-IgG є специфічним біомаркером NMOSD. Пацієнти з церебральними ураженнями, невритом зорового нерва або поперечним мієлітом, які є серопозитивними щодо антитіл до AQP4, відповідають критеріям NMOSD [42].

Інші дослідження

Додаткові дослідження, включаючи викликані потенціали та електроенцефалограму (ЕЕГ), вивчалися при ГРЕМ, але результати зазвичай неспецифічні. Викликані зорові та соматосенсорні викликані потенціали можуть бути аномальними залежно від локалізації уражень ЦНС, однак ці дослідження не часто сприяють постановці діагнозу.

Користь ЕЕГ суперечлива. Як правило, ЕЕГ показує двобічну повільну активність, яка є неспецифічною та нелокалізованою. Враховуючи це, деякі автори не вважають, що це сприяє діагностиці [2], тоді як інші стверджують, що наявність фокального уповільнення

або епілептиформних розрядів є корисною для документування ураження ЦНС, особливо якщо результати МРТ і СМР нормальні [19].

Встановлення діагнозу

Ключовими клінічними ознаками, які відрізняють ГРЕМ від інших розладів, є гостре та швидке прогресування енцефалопатії та наявність мультифокальних неврологічних ознак. Немає спеціальних біомаркерів або підтверджуючих тестів для встановлення діагнозу ГРЕМ. Наявність антитіл до MOG-IgG буде класифікуватися як MOG-асоційована демієлінізація.

- Допоміжні ознаки – діагноз ГРЕМ підтверджується наявністю одного або кількох супратенторіальних або інфратенторіальних демієлінізуючих уражень на МРТ головного мозку та відсутністю деструктивних уражень «чорної діри» на T1-зваженій МРТ, що свідчить про попередні епізоди запалення або демієлінізації, які спостерігається при розсіяному склерозі [12]. Попередня інфекція та аномальна СМР (помірний лімфоцитарний плеоцитоз і помірно підвищений білок) свідчать про ГРЕМ, але не є обов'язковими для діагностики.
- Діагноз виключення – враховуючи відсутність специфічного діагностичного тесту, ГРЕМ вважається діагнозом виключення, слід виключити інші демієлінізуючі та запальні синдроми ЦНС, зокрема розлад, асоційований з антитілами до MOG та розсіяний склероз [41]. Однак точна діагностика може бути відкладена. Оцінка аутоантитіл до MOG і AQP4 зазвичай потребує лабораторного тестування, що потрібно надсилати, і часто очікується під час початкової госпіталізації та лікування пацієнта. Подібним чином аналіз на специфічні для спинномозкової рідини ОКС, який допомагає відрізнити ГРЕМ від дебюту розсіяного склерозу, також є вихідним тестом.
- Діагностичні критерії – Діагностичні критерії ГРЕМ були запропоновані для дітей [46,47]. Двома основними ознаками, необхідними для діагностики ГРЕМ у дітей, є мультифокальне ураження центральної нервової системи та енцефалопатія. Консенсусний набір діагностичних критеріїв ГРЕМ для дорослих не встановлено. Проте деякі дослідники запропонували використовувати певні критерії, щоб відрізнити пацієнтів із ГРЕМ від пацієнтів із розсіяним склерозом, включаючи два з наступних [13]:
 - Наявність симптомів, нетипових для розсіяного склерозу, таких як енцефалопатія, що визначається як зміна свідомості (наприклад, ступор, млявість або зміна поведінки), що не можна пояснити лихоманкою, системним захворюванням або постіктальними симптомами
 - Ураження сірої речовини на МРТ головного мозку
 - Відсутність ОКС у СМР

Корисність третього критерію (відсутність олігоклональних смуг) є сумнівною, оскільки олігоклональні смуги в спинномозковій рідині присутні у деяких дорослих пацієнтів із ГРЕМ.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Найважчим аспектом діагностичного процесу є диференціація ГРЕМ від розладу, пов'язаного з антитілами до MOG, NMOSD або дебюту розсіяного склерозу.

Інші діагнози, які слід враховувати при диференціальній діагностиці ГРЕМ, включають інфекційний менінгоенцефаліт, нейросаркоїдоз, васкуліт, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію та синдром Бехчета.

Розлад, пов'язаний з антитілами MOG — сироваткові антитіла IgG спрямовані проти MOG позначають окреме захворювання, що називається розладом, пов'язаним з анти-MOG [48]. Розлад характеризується різними проявами, пов'язаними з демієлінізацією ЦНС, які включають ГРЕМ та інші синдроми, такі як рецидивуючий і двосторонній неврит зорового нерва, поперечний мієліт і стовбуровий енцефаліт.

Запропоновані діагностичні критерії розладу, асоційованого з антитілами до MOG, вимагають позитивного аналізу сироватки на MOG-IgG, клінічної картини, що відповідає демієлінізації ЦНС (тобто ГРЕМ, неврит зорового нерва, поперечний мієліт, демієлінізуючий синдром мозку або стовбура мозку або будь-яке їх поєднання) і виключення альтернативного діагнозу [18]. За відсутності позитивного результату на MOG-IgG у сироватці для постановки діагнозу можна використати позитивний результат у СМР. Транзиторна серопозитивність може вказувати на менший ризик рецидиву.

Розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) — це хронічне аутоімунне демієлінізуюче захворювання, що характеризується періодичними рецидивами, розділеними в часі та просторі. Деякі клінічні ознаки можуть бути корисними для підтвердження діагнозу ГРЕМ або РС [12,13].

Однак існує суттєва схожість симптомів:

- ГРЕМ зазвичай виникає після продромального вірусного захворювання, тоді як РС може виникати і без попередньої вірусної інфекції.
- ГРЕМ може проявлятися лихоманкою та ригідністю м'язів шиї, що є нетиповим для РС.
- ГРЕМ зазвичай викликає загальне порушення функцій ЦНС, часто з порушенням свідомості та/або енцефалопатією, тоді як РС зазвичай протікає безсимптомно (наприклад, неврит зорового нерва або підгостра мієлопатія) і має рецидивуюче-ремітуючий перебіг. Загострення РС зазвичай не викликають енцефалопатії.
- Атаксія є поширеною первинною ознакою ГРЕМ, що рідше зустрічається при дебюті РС.

МРТ головного мозку також може допомогти відрізнити ГРЕМ від РС, хоча повна диференціація неможлива на основі одного дослідження:

- ГРЕМ зазвичай має більше уражень на МРТ, ніж ранній РС, з більшими двосторонніми, але асиметричними аномаліями білої речовини.
- Ураження, як правило, погано визначені при ГРЕМ та мають чіткіші межі при РС.
- Наявність уражень головного мозку приблизно одного віку на МРТ найбільш відповідає ГРЕМ, тоді як наявність уражень головного мозку різного віку та/або наявність чорних дір (гіподенсивні T1-зважені ураження) свідчить про РС.
- Перивентрикулярні ураження менш поширені при ГРЕМ, ніж при РС.

У ретроспективній серії з 54 пацієнтів, яких оцінювали на гостру демієлінізуючу хворобу, остаточним діагнозом був монофазний ГРЕМ у 35 і РС у 19 [13]. Атипові симптоми для РС (тобто енцефалопатія, афазія, геміплегія, параплегія, тетраплегія, судоми, блювання або двосторонній неврит зорового нерва) були більш поширеними в групі ГРЕМ порівняно з групою РС (74% і 42% відповідно), а залучення на МРТ головного мозку сірої речовини (кора головного мозку або базальні ганглії) було частіше в групі ГРЕМ (60% проти 11%). Навпаки, ураження мозолистого тіла було менш частим у групі ГРЕМ порівняно з групою РС (23% проти 79%), як і олігоклональні смуги в СМР (20% проти 84%).

Спектр оптикомієліт-асоційованих розладів

Спектр оптикомієліт-асоційованих розладів (NMOSD) - є запальним розладом ЦНС, що характеризується тяжкою, імунноопосередкованою демієлінізацією та пошкодженням аксонів, переважно спрямованим на зорові нерви та спинний мозок, а також головний мозок і стовбур мозку. NMOSD розрізняють на основі наявності специфічного до захворювання антитіл до AQP-4, яке відіграє безпосередню роль у патогенезі NMOSD.

Клінічні ознаки NMOSD збігаються з іншими нейрозапальними розладами, такими як розлад, пов'язаний з антитілами до MOG, та РС. Характерними ознаками NMOSD є гострі рецидиви, що характеризуються двостороннім або швидко послідовним невритом зорового нерва (що призводить до втрати зору), гострим поперечним мієлітом (часто викликає слабкість кінцівок і дисфункцію сечового міхура) та синдромом area postrema (з важкою гикавкою або нудотою та блюванням). Інші сугестивні симптоми включають

епізоди надмірної денної сонливості або нарколепсії, синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії, нейроендокринні розлади та (у дітей) судоми. Хоча жодні клінічні ознаки не є специфічними для захворювання, деякі є дуже характерними. NMOSD має рецидивуючий перебіг у 90% або більше випадків. Діагностичні критерії NMOSD вимагають наявності принаймні однієї основної клінічної характеристики (наприклад, неврит зорового нерва, гострий мієліт, синдром area postrema), позитивний тест на AQP4-IgG та виключення альтернативних діагнозів. Потрібно більш жорстко дотримуватись діагностичних критеріїв при негативному або невідомому статусі антитіл AQP4-IgG.

Інфекційний менінгоенцефаліт

Інфекційний менінгоенцефаліт слід включити в диференціальну діагностику ГРЕМ, особливо у пацієнтів з гарячкою, головним болем і менінгізмом. Гострий вірусний енцефаліт зазвичай вражає сіру речовину і може супроводжуватися судомами, як це спостерігається при інфекціях, викликаних вірусом простого герпесу (ВПГ). Найважливішим діагностичним міркуванням у пацієнтів з енцефалітом є визначення ВПГ, оскільки затримка лікування може вплинути на захворюваність і смертність.

Дослідження ліквору пацієнтів з підозрою на менінгіт або енцефаліт має важливе значення для діагностики. У відповідних умовах переважання лімфоцитів свідчить про вірусну, а не бактеріальну етіологію, наявність еритроцитів за відсутності травматичного пункції свідчить про ВПГ або інші некротичні вірусні енцефаліти. Діагностична ПЛР ліквору на ВПГ-1 та антитіла до IgM у лікворі та сироватці крові на вірус Західного Нілу рекомендована пацієнтам з енцефалітом. Тестування на наявність інших вірусних патогенів залежатиме від анамнезу подорожей чи контакту з комахами та тваринами. Серологічне тестування на вірус Західного Нілу, епідемічний паротит і вірус Епштейна-Барра також можна розглянути в певних ситуаціях.

Саркоїдоз

Саркоїдоз — це аутоімунне захворювання, яке може вражати будь-яку систему органів, найчастіше легені та шкіру. Патологічна знахідка — неказеозні гранульоми. Неврологічні ускладнення виникають приблизно у 5% пацієнтів із саркоїдозом.

Найпоширенішими ознаками неврологічного саркоїдозу є мононевропатія черепно-мозкових нервів, нейроендокринна дисфункція, фокальна або мультифокальна енцефалопатія, мієлопатія, гідроцефалія, асептичний менінгіт, периферична нейропатія або міопатія. Також може спостерігатися ураження паренхіми, що імітує запальні захворювання, такі як ГРЕМ або РС. Саркоїдоз частіше є хронічним рецидивуючим захворюванням і рідше є монофазним. Однак пацієнти з нейросаркоїдозом можуть не мати системних ознак захворювання, що становить діагностичну проблему. Таким чином, діагностична оцінка вимагає відрізнити нейросаркоїдоз від ряду інших запальних та інфекційних станів. Ретельне обстеження на системний саркоїдоз (наприклад, візуалізація грудної клітки, оцінка шкіри) може пришвидшити обстеження шляхом дослідження тканин методом біопсії. За відсутності системного саркоїдозу можуть бути корисні наступні обстеження: МРТ уражених відділів (головного та/або спинного мозку) з контрастним підсиленням, оцінка СМР і аналіз сироватки на рівень ангіотензин перетворюючого ферменту. Жоден із цих тестів немає ідеальної чутливості та специфічності.

Васкуліт

Васкуліт може імітувати ГРЕМ, оскільки він може проявлятися мультифокальним дефіцитом, що розвивається внаслідок глибоких інфарктів мозку. Головні болі, судоми та когнітивні зміни, зміни настрою чи поведінки можуть виникати при ГРЕМ, але частіше спостерігаються при деяких васкулітах. Магнітно-резонансна ангіографія (МРА) може виявити аномальні судини, але часто не є діагностичною. Хоча звичайна ангіографія, можливо, більш чутлива в діагностиці васкуліту, вона може бути негативною, може знадобитися лептоменінгеальна біопсія для підвищення ефективності діагностики. Васкуліт, вторинний по відношенню до системних аутоімунних захворювань, можна

діагностувати за допомогою відповідних ревматологічних серологічних досліджень та інших системних проявів.

У пацієнтів із первинним ангіїтом центральної нервової системи (ПАЦНС) може спостерігатися зміна психічного стану з подальшим збільшенням мультифокального дефіциту ЦНС. Ознаки та симптоми системного васкуліту, такі як периферична нейропатія, гарячка, втрата ваги або висип, зазвичай відсутні. Плеоцитоз СМР з підвищеним вмістом білка є типовим, але не специфічним для ПАЦНС. МРТ головного мозку зазвичай показує численні інфаркти в багатьох судинних територіях і часто в областях мозку, що не уражаються більш поширеними причинами інсульту (такими як мозолисте тіло). Однак ці результати не є специфічними для ПАЦНС. Результати церебральної ангиографії, які сумісні (але не діагностичні) з ПАЦНС, включають звуження просвіту по колу або ексцентричну оклюзію однієї та/або кількох артерій та/або ефект аваскулярної маси, але чутливість і специфічність ангиографії для діагностики є неоптимальною. Золотим стандартом діагностики ПАЦНС є гістопатологія лептоменінгіальної оболонки і підлеглої кори. Однак біопсія головного мозку/лептоменінгеальної оболонки для діагностики ПАЦНС чутлива лише приблизно на 75%.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) — це демієлінізуюче запальне захворювання головного мозку, спричинене вірусом John Cunningham (JCV). ПМЛ зустрічається майже виключно в осіб з імуносупресією.

Як впливає з назви, класична ПМЛ є прогресуючою, мультифокальною та охоплює білу речовину. Подібно до ГРЕМ, пацієнти з ПМЛ можуть мати мультифокальний неврологічний дефіцит, включаючи моторну слабкість, зміни зору та когнітивні порушення. Його початок може бути менш гострим, ніж ГРЕМ, але він швидко прогресує протягом кількох місяців, зазвичай призводячи до тяжкої інвалідності та смерті. Типовий прояв ПМЛ при нейровізуалізаційних дослідженнях складається з симетричних або асиметричних мультифокальних ділянок демієлінізації білої речовини, які не відповідають цереброваскулярним територіям і не виявляють ні мас-ефекту, ні посилення контрастом. Діагноз ПМЛ підтверджується методом ПЛР-діагностики ДНК вірусу JCV у СМР у пацієнтів з відповідними неврологічними та нейрорадіологічними особливостями або рідше шляхом біопсії головного мозку.

Синдром Бехчета

Синдром Бехчета — це рідкісний стан, що характеризується рецидивуючими афтами ротової порожнини та будь-яким із кількох системних проявів, включаючи генітальні афти, захворювання очей, ураження шкіри, шлунково-кишкові захворювання, неврологічні захворювання, захворювання судин і артрит. Вважається, що більшість клінічних проявів синдрому Бехчета спричинені васкулітом. Синдром Бехчета є більш поширеним (і часто більш важким) на території стародавнього Шовкового шляху, який простягається від Східної Азії до Середземномор'я; поширеність значно нижча в Північній Америці та Північній Європі. Зазвичай він вражає молодих людей віком від 20 до 40 років. Неврологічні захворювання зустрічаються менш ніж у одній п'ятій пацієнтів із синдромом Бехчета і частіше спостерігаються у чоловіків, ніж у жінок. Неврологічні ураження можуть імітувати демієлінізуючу хворобу. Може бути гострий або хронічний рецидивуючий менінгіт, менінгоенцефаліт зі змінами психічного стану, ураженням паренхіми з мультифокальним ураженням сірої та білої речовини або ураженням стовбура мозку та черепних нервів.

Патогномонічних лабораторних даних при синдромі Бехчета немає, діагноз ставиться на основі клінічних даних. Часто спостерігається неспецифічне підвищення показників реакції організму на гостру фазу. Аналіз ЦМР зазвичай виявляє плеоцитоз, в хронічну фазу кількість <60 клітин/мл є найбільш поширеною, але кількість >500 клітин/мл може спостерігатися при гострому менінгіті, пов'язаного з синдромом Бехчета.

Діагностичні критерії вимагають наявності повторних афт ротової порожнини (три рази на рік) плюс ще два прояви, які можуть включати повторні генітальні виразки, ураження очей, ураження шкіри або позитивний тест на підвищену реакцію шкіри на незначне пошкодження (патергія).

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

2.5. Наслідки.

Пацієнти зазвичай мають гарне розрішення симптомів з повним одужанням. Результат зазвичай є кращим у дітей, ніж у молодих людей, особливо щодо перебігу захворювання, відновлення та середньої тривалості госпіталізації [20], можливо, за рахунок кращої пластичності дитячого мозку [17]. Рівень відновлення може частково залежити від етіологічного чинника [25]. Час від часу повідомляють про рідкісні кардіологічні ускладнення [26, 27]. Краснуха та вітряна віспа асоціюються з гіршими наслідками [19]. Смертність від ГРЕМ не є частою, за виключенням гострого геморагічного лейкоенцефаліту, що асоціюється з високою летальністю [4].

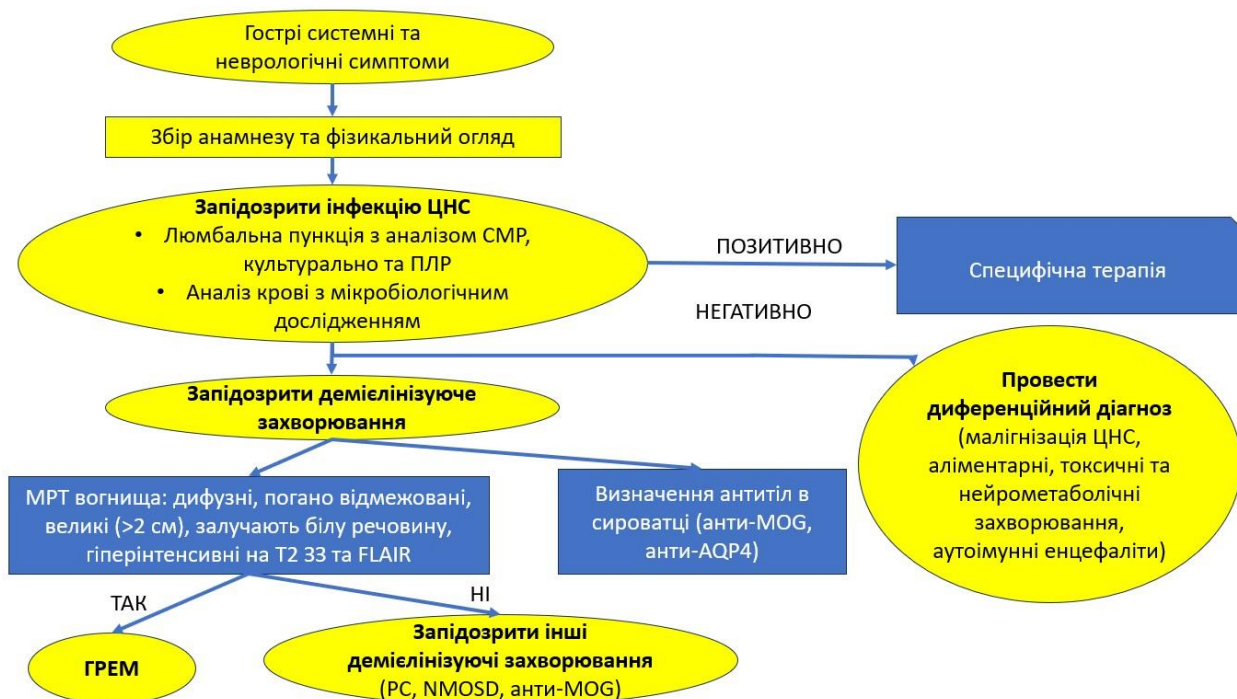


Рисунок 2. Діагностичний підхід для пацієнтів дитячого віку з ГРЕМ

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>.

У порівнянні з ГРЕМ у дітей наявні дослідження показують, що клінічний перебіг є важчим і результат менш сприятливим у дорослих з ГРЕМ [15,55]. Тим не менш, стан більшості пацієнтів покращується після лікування, а спонтанне одужання відбувається у пацієнтів із легкими симптомами [50]. Повідомлялося про повне одужання у 10-46% дорослих [12,15,19]. У деяких зберігаються когнітивні порушення, які переважно впливають на увагу та концентрацію.

Смертність – ГРЕМ може бути фатальним, особливо у фульмінантних випадках з показниками смертності від 4% до 12%, зареєстрованих у більших сучасних серіях [12,15,50]. В одному звіті про 20 пацієнтів із ГРЕМ, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, рівень смертності становив 25% [14]. 35% з тих, хто вижив, в цій серії залишилися з постійною інвалідністю.

Рецидиви. Незважаючи на те, що захворювання традиційно вважається монофазним, у чверті дорослих із ГРЕМ можливий принаймні один рецидив [16,56]. Слід зазначити, що пацієнтів у цих дослідженнях не перевіряли на наявність антитіл до MOG, що пов'язано з вищою ймовірністю рецидивів. Тим не менш, ГРЕМ рецидивував у випадках відсутності антитіл до MOG. При таких рецидивах симптоми часто локалізуються в ділянці ЦНС, яка спочатку була уражена. Насправді, нові клінічні симптоми можуть локалізуватися на раніше німій ділянці ураженні за даними нейровізуалізації [5]. Рецидиви можуть також проявлятися як когнітивні труднощі або нервово-психічні захворювання, такі як депресія або психоз [57]. Постійна серопозитивність щодо антитіл до MOG пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву [18,48]. Рецидивуючий ГРЕМ часто реагує на лікування глюкокортикоїдами. Рецидиви захворювання, пов'язані з антитілами до MOG, можуть потребувати іншого пригнічення імунітету. Міжнародна педіатрична дослідницька група з РС (IPMSSG) визначила ГРЕМ за одночасною наявністю поліфокальних неврологічних симптомів та енцефалопатії [46,47]. На відміну від ГРЕМ у дітей наявність енцефалопатії може не відрізнити тих дорослих, які ймовірно мають монофазне захворювання. У двох когортах дорослих енцефалопатія була присутня приблизно у половини пацієнтів із початковим діагнозом ГРЕМ, а серед пацієнтів, у яких підтверджено монофазний перебіг впродовж тривалого спостереження, лише у 36–58% була енцефалопатія як прояв дебюту [15,16].

Прогресування до розсіяного склерозу – у пацієнтів із початковим діагнозом ГРЕМ, рецидиви, які охоплюють нову ділянку ЦНС, повинні викликати підозру на розлад, пов'язаний з антитілами до MOG, або розсіяний склероз. В одному дослідженні за участю дорослих із дебютом, подібним до ГРЕМ, у 35% було підтверджено розсіяний склероз у середньому протягом 38 місяців, при цьому у більшості пацієнтів розвивалися нові рецидиви протягом одного року [12].

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

ПРОГНОЗ

Інвалідність

Більшість дітей із ГРЕМ повністю одужують, як правило, повільно протягом чотирьох-шести тижнів, але меншість має стійкі рухові або когнітивні порушення [25]. Під час подальшого спостереження приблизно від 60% до 90% мають мінімальний неврологічний дефіцит або його взагалі немає [8-10,26-28]. Одне з найбільших досліджень включало 84 дітей з Аргентини з ГРЕМ [10]. При середньому періоді спостереження 6,6 років у 75 дітей (89%) неврологічне обстеження було або нормальним, або виявило незначні відхилення, але не пов'язану з ними інвалідність. Залишковий дефіцит у решти дітей включав легкий або важкий геміпарез, легкий парапарез, парціальну епілепсію, зниження гостроти зору та когнітивні порушення. Додатковий залишковий дефіцит, описаний в інших дослідженнях, включав поведінкові проблеми, незначні грубі рухові аномалії та стійку парестезію кінцівок [8,9]. Ступінь і місце розташування вогнищ на початковій МРТ не впливають на прогноз клінічного результату [10,29].

Смертність

Більшість досліджень ГРЕМ у дітей не повідомляли про смертність [4], але інші дослідження виявили, що смертність від ГРЕМ становила приблизно 3% [30-33]. Прогноз

щодо виживання та відновлення неврологічної функції гірший для гіпергострих варіантів ГРЕМ, таких як гострий геморагічний лейкоенцефаліт (ГГЛ), ніж для типового ГРЕМ [3]. Набряк мозку та наступна смерть можуть виникнути протягом тижня після початку енцефалопатії в цих незвичайних варіантах. Однак імунотерапія може бути пов'язана з кращим результатом.

Рецидиви

Більшість дітей із ГРЕМ мають монофазне захворювання, без повторних клінічних епізодів або демієлінізації при тривалому спостереженні. Однак одна або більше додаткових демієлінізуючих подій трапляються до 36% [4]. Серопозитивність щодо антитіл до MOG пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву демієлінізуючого захворювання, крім розсіяного склерозу.

Монофазний ГРЕМ

Клінічні ознаки ГРЕМ зазвичай характеризуються монофазним перебігом захворювання, хоча вони можуть погіршуватись та розвиватися протягом перших трьох місяців після початку захворювання [34]. Будь-які нові та мінливі симптоми, що виникають протягом трьох місяців після початкової події, вважаються частиною тієї самої події.

Багатофазний ГРЕМ

Багатофазний ГРЕМ визначається як два епізоди, що відповідають критеріям ГРЕМ, розділені щонайменше на три місяці, незалежно від використання глюкокортикоїдів, але не супроводжуються жодними подальшими подіями [34]. Другий епізод ГРЕМ може включати або нові, або повторну появу попередніх неврологічних симптомів, ознак і результатів МРТ. За визначенням і перша, і друга подія повинні включати клінічні прояви з енцефалопатією. Другий або додатковий рецидив, який не включає енцефалопатію і виникає через три або більше місяців після першого епізоду, можна вважати розсіяним склерозом, якщо дані МРТ відповідають радіологічним критеріям поширення в просторі, або захворюванням, пов'язаним з антитілами до MOG, або спектру оптикомієліт-асоційованих розладів, якщо ознаки відповідають відповідним критеріям.

ГРЕМ, що супроводжується невритом зорового нерва

У деяких дітей монофазний або багатофазний ГРЕМ супроводжується поодинокими або рецидивуючими випадками невриту зорового нерва [32,35,36]. Цей незвичайний фенотип був пов'язаний у всіх випадках з високими сироватковими титрами анти-MOG антитіл і представляє один тип захворювання, пов'язаного з MOG антитілами.

Три або більше рецидивів

Рецидиви після другої події більше не відповідають ГРЕМ і вказують на хронічний розлад, такий як розсіяний склероз, хворобу, пов'язану з антитілами до MOG, або NMOSD [34]. У зв'язку з цим початкова подія ГРЕМ вважається першим проявом хронічного захворювання.

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

3. Лікування.

Наразі немає рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень, які б встановили найкращу опцію терапії ГРЕМ. Вибір лікувальної тактики ГРЕМ в основному ґрунтується на думках експертів та обсерваційних дослідженнях [28] та є аналогом лікування РС [29]. Стандартом обрано застосування неспецифічної імуносупресивної терапії, що включає кортикостероїди, внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) та плазмаферез (ПФ). Першою лінією терапії є застосування високих доз внутрішньовенних кортикостероїдів з подальшим прийомом пероральних кортикостероїдів з поступовим зниженням дози. ВВІГ та ПФ розглядається як терапія другої лінії у пацієнтів, резистентних

до стероїдів. Пламафарез повинен бути застосований на ранній стадії у випадках фульмінантних форм перебігу [6]. В додаток до специфічної терапії деякі пацієнти в критичних станах потребують допоміжної терапії [30]. Реабілітаційна терапія повинна бути застосована для зменшення ступеня віддалених наслідків [1].

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

Початкова терапія

Ми рекомендуємо початкову терапію високими дозами глюкокортикоїдів для дорослих із ГРЕМ [49]. Прийом глюкокортикоїдів можна починати під час звернення пацієнта та застосовувати одночасно з ацикловіром та антибіотиками. Типовою схемою є внутрішньовенне введення метилпреднізолону по 1000 мг на день протягом трьох-п'яти днів з подальшим пероральним зниженням дози глюкокортикоїдів різної тривалості.

Емпіричне призначення антибіотиків для окремих пацієнтів

У деяких дорослих із ГРЕМ спостерігається лихоманка, менінгеальні знаки, гостра енцефалопатія та ознаки запалення в крові та СМР. Для таких пацієнтів емпіричне лікування ацикловіром слід розпочинати, якщо у пацієнта є енцефаліт без видимих причин, і продовжувати до виключення інфекційної етіології. Емпіричні антибіотики для можливого бактеріального менінгіту не потрібні, якщо результати СМР не вказують на бактеріальний запальний профіль.

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

Емпіричне лікування антибіотиками

Діти з ГРЕМ зазвичай мають гіпертермію, менінгеальні знаки, гостру енцефалопатію та ознаки запалення в крові та СМР. Таким чином, до виключення інфекційної етіології доцільно проводити лікування антибіотиками широкого спектру дії та ацикловіром.

Однак, якщо ГРЕМ вважається найбільш імовірним діагнозом, слід розпочати імунотерапію (найчастіше внутрішньовенне введення високих доз глюкокортикоїдів), якщо вона ще не проводиться.

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

3.1. Кортикостероїди

Системні кортикостероїди широко прийняті як терапія першої лінії [31]. Приблизно 94% експертів у США, що спеціалізуються на демієлінізуючих захворюваннях ЦНС у дітей та підлітків, підтримують цей вибір без зазначення специфічних показань щодо доз та тривалості терапії [32]. Внаслідок відсутності надійних терапевтичних досліджень доступні лише докази класу IV (Таблиця 4) [30].

Коментар робочої групи: Для зручності користування даною клінічною настановою всі таблиці з результатами клінічних досліджень винесені в Додаток 1

Найчастіше застосовується терапевтична схема для пацієнтів дитячого віку з ГРЕМ: внутрішньовенний метилпреднізолон в дозі 10-30 мг/кг/день (максимум 1000 мг) або дексаметазон 1 мг/кг/день протягом 3-5 днів [4/20]. В проспективному дослідженні

Tenembaum et al. (2002) визначалася краща опція лікування за даними шкали EDSS: з однієї сторони - це 25 пацієнтів з ГРЕМ та важким порушенням свідомості або з оптичним невритом, або ураженням спинного мозку, пролікованих дексаметазоном, а з другої сторони - 21 пацієнт, що мали подібні ураження, проліковані внутрішньовенним метилпреднізолоном. Пацієнти, проліковані метилпреднізолоном мали нижчий показник EDSS та кращий результат лікування [33].

Попри те, що обидва препарати кортикостероїдів рекомендовані для використання, метилпреднізолон використовується частіше. Відносно додаткової терапії пероральними стероїдами з поступовим зниженням дози: на сьогодні немає чітких науково підтверджених даних щодо дози і тривалості такої терапії. Тим не менш, деякі дослідження демонструють, що ризик загострення підвищується, якщо період зниження дози триває менше трьох тижнів [34,35]. В більшості випадків оральні стероїди призначаються у вигляді преднізолону в дозі 1-2 мг/кг/день, і потім доза знижується протягом 4-6 тижнів. Зазвичай неврологічне покращення відбувається протягом днів від початку стероїдної терапії, а відновлення досягається протягом декількох тижнів. У випадку незадовільного покращення або раннього загострення треба призначити повторний курс внутрішньовенних стероїдів у вигляді пульс-терапії. Немає клінічних досліджень або настанов для підтвердження такого призначення. Gupta з колегами запропонували двотижневий курс зниження дози внутрішньовенного метилпреднізолону, зокрема через 1 тиждень після ініціального курсу була введена разова доза 10 мг/кг, а потім через 1 тиждень наступна разова доза 5 мг/кг [36]. Існує інше відкрите питання: як визначити, що препарати першої лінії не дали достатньої ефективності. 90% експертів у США рахують, що основним критерієм цього є клінічні симптоми захворювання [32]. Природній перебіг ГРЕМ характеризується спонтанним поступовим покращенням без лікування, однак це може потребувати тижнів або місяців [19]. В літературі існує недостатня кількість даних про неліковані випадки захворювання. В обсерваційному дослідженні Leake з колегами порівнювали тривалість госпіталізації та повторні госпіталізації, вони не знайшли різниці між групою пацієнтів, пролікованих кортикостероїдами і нелікованими пацієнтами [37]. Однак, група нелікованих пацієнтів була достатньо малою, тому важко робити остаточні висновки. Експерти вважають, що рішення треба приймати індивідуально в залежності від наявних симптомів пацієнта та тяжкості проявів захворювання [32].

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

У неконтрольованих обсерваційних дослідженнях лікування дорослих із ГРЕМ за допомогою внутрішньовенного введення метилпреднізолону (1000 мг на день протягом трьох-п'яти днів) з подальшим пероральним зниженням дози глюкокортикоїдів протягом чотирьох-шести тижнів асоціювалося зі значним клінічним покращенням у більшості пацієнтів [12,32]. Подібні дані, що свідчать про користь внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів для ГРЕМ, були отримані у дітей.

Як відомо, необхідність поступового зниження дози глюкокортикоїдів є невизначеною, часто використовується в клінічній практиці швидке зменшення дози.

Для пацієнтів із ГРЕМ, які мають слабку відповідь на глюкокортикоїди, терапевтичні варіанти включають ВВІГ або плазмаферез. Крім того, слід вивчити альтернативні діагнози для пацієнтів, у яких є підозра на ГРЕМ, які погано реагують на глюкокортикоїди.

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

Оцінка відповіді на початкову терапію

Дітей із ГРЕМ слід щодня оглядати, щоб визначити, чи покращує їхній стан імунотерапія. Для моніторингу відповіді можна використовувати клінічні параметри. Зникнення або клінічно значуще покращення зміненого психічного стану (наприклад, коми, енцефалопатії) та пов'язаних з ним неврологічних розладів (наприклад, мозочкової атаксії, геміпарезу, краніальних нейропатій) свідчить про хорошу відповідь на імунотерапію, тоді як відсутність значущого покращення або триваюче неврологічне погіршення передбачає погану відповідь.

Хоча негайної відповіді не очікується, покращення має бути очевидним протягом кількох днів після початку імунотерапії, відповідно до звичайного п'ятиденного курсу внутрішньовенного лікування високими дозами метилпреднізолону. Триваюче погіршення або відсутність значного покращення через п'ять-сім днів після початку лікування має вказувати на необхідність подальшого лікування за допомогою іншої імунотерапії, як обговорюється в наступному розділі.

Неадекватна відповідь на ініціальну терапію

Згідно з нашим клінічним досвідом, більшість пацієнтів не потребують другої терапії. Проте дітей, які не мають клінічно значущого покращення після п'яти днів внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів (наприклад, метилпреднізолону), ми лікуємо ВВІГ (2 г/кг, розділені на три дні); плазмаферез (загалом шість обмінів через день) є альтернативою, яка найчастіше використовується для пацієнтів із фульмінантними формами ГРЕМ та глибокою енцефалопатією (наприклад, кома), які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії. Для більшості дітей ми віддаємо перевагу ВВІГ, ніж плазмаферезу через відносну безпеку та легкість введення, він також є більш доступним.

Дітей із ГРЕМ, які мають поздовжньо поширений поперечний мієліт і неадекватну відповідь на початкову терапію глюкокортикоїдами, доцільно лікувати плазмаферезом, а не ВВІГ.

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

3.2. Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ)

Базуючись на консенсусі експертів, ВВІГ рекомендовані для лікування монофазного ГРЕМ, коли терапія першої лінії високими дозами кортикостероїдів не дала результатів або коли вони протипоказані. ВВІГ можуть бути призначені для рецидивуючого ГРЕМ для зниження залежності від кортикостероїдів [38]. ВВІГ зазвичай призначаються в дозі 0,4 г/кг/день протягом 5 днів або 1 г/кг/день протягом 2 днів, або 2 г/кг протягом 2-5 днів [39].

Відсутній консенсус у відношенні тривалості, тому що існують докази тільки IV класу. Дійсно, використання ВВІГ опубліковано тільки в повідомленнях про випадки або малі серії випадків [40-45] (Таблиця 5).

Imataka з колегами описали випадок захворювання на ГРЕМ у немовля, який не відповідав на лікування високими дозами внутрішньовенним метилпреднізолоном, але стан покращився при введенні масивних доз ВВІГ до повного відновлення. Це дослідження демонструє ефективність ВВІГ при стероїд-резистентному ГРЕМ. Автори підкреслюють важливість використання ВВІГ на ранніх стадіях захворювання [40]. Можливим фактором неефективності стероїдів є залучення периферичної нервової системи. В такому випадку ВВІГ можуть бути терапевтичною опцією [6]. Як терапія другої лінії, ВВІГ можуть бути застосовані самостійно або в доповненні до другого курсу внутрішньовенних стероїдів [41]. Pradhan з колегами запропонували, що ВВІГ можуть мати вигіднішу роль у випадку важких форм ГРЕМ, коли їх застосовують при перших проявах захворювання [42]. Вони опублікували дані спостереження за серією із чотирьох пацієнтів, що мали клінічні та МРТ ознаки поганого прогнозу, серед яких два пацієнти потребували механічної вентиляції

легень. Пацієнти були проліковані високими дозами внутрішньовенного метилпреднізолону без покращення з наступним невідкладним введенням ВВІГ та швидким одужанням. Однак, неможливо визначити, чи покращення пов'язане з використанням ВВІГ, чи попереднім введенням внутрішньовенного метилпреднізолону, чи з комбінацією терапій [42]. ВВІГ та стероїди можуть мати синергічний ефект [43]. Тому є необхідність у проведенні подальших досліджень для порівняння ефективності ВВІГ із стероїдами та з комбінованою терапією.

На останок, деякі автори пропонують ВВІГ, як терапію першої лінії лікування ГРЕМ, коли він характеризується повторними епізодами [44], або коли є протипокази для застосування кортикостероїдів [45]. Крім сприятливих ефектів ВВІГ, ця терапія пов'язана з ризиком більших витрат. Рідкісні системні реакції на введення ВВІГ коливаються в межах 3-15%. Ці реакції зазвичай є обмеженими, тяжкість - від легкої до помірної, що включає головний біль, асептичний менінгіт, тромбоемболія та підвищений ризик інфекції [18]. Є необхідність в подальших дослідженнях для визначення безпеки їх застосування у дітей.

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

ВВІГ можна використовувати, якщо відповідь на п'ятиденний курс глюкокортикоїдів є поганою. В одному звіті троє пацієнтів із класичним ГРЕМ та поганою відповіддю на глюкокортикоїди отримували ВВІГ (0,4 г/кг внутрішньовенно щодня протягом п'яти днів) і продемонстрували покращення протягом першого тижня терапії, досягнувши максимального ефекту протягом перших трьох тижнів [50].

Серед пацієнтів із ГРЕМ, які мають електродіагностичні або клінічні ознаки ураження периферичної нервової системи, проспективне неконтрольоване дослідження виявило, що лікування ВВІГ було пов'язане зі сприятливим результатом приблизно у 50% пацієнтів, для яких високі дози глюкокортикоїдів були неефективними [32].

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

Побічні реакції на ВВІГ можуть включати головний біль, нудоту, лихоманку, асептичний менінгіт, висипання, гостру ниркову недостатність (здебільшого пов'язану з продуктами, що містять сахарозу) і рідко підвищену в'язкість. Дефіцит імуноглобуліну А (IgA) може призвести до анафілаксії у пацієнтів, які отримують ВВІГ.

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Children (Basel)*. 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

3.3. Плазмаферез (ПФ)

Плазмаферез (ПФ) зазвичай застосовується при стероїд-резистентному ГРЕМ та у пацієнтів з протипоказаннями до кортикостероїдів та як альтернатива ВВІГ або як терапія спасіння, коли ВВІГ не дають очікуваного ефекту [46]. Хоча ПФ продемонстрував в порівнянні з ВВІГ кращий ефект у ряді випадків та невеликих дослідженнях [47], ефективність ПФ у порівнянні з ВВІГ до кінця не встановлена із-за відсутності рандомізованих контрольованих досліджень порівняння двох терапій [46]. Для тяжких випадків або життєво небезпечних випадків ПФ повинен бути призначений на ранньому етапі захворювання (клас доказовості II) [48]. Деякі автори вважають, що ПФ повинен бути терапією вибору при фульмінантних формах ГРЕМ [49]. Weinshenker з колегами досліджували ефективність ПФ у лікуванні пацієнтів з важкими демієлінізуючими захворюваннями ЦНС, що не реагували на лікування кортикостероїдами в рандомізованому

дослідженні у порівнянні з плацебо [50]. Дослідження виявило покращення неврологічного статусу у пацієнтів пролікованих ПФ в порівнянні з тими що не отримували терапію.

ПФ є встановленим методом терапії для дорослих, але недостатньо клінічних даних та даних літератури у відношенні його застосування в педіатричній практиці [51]. ПФ зазвичай складається з 3-6 циклів з різним графіком: від щоденних процедур до процедур через день протягом 10-14 днів. Із-за варіабельності клінічної практики існує потреба в рандомізованих контрольованих дослідженнях для визначення об'єму, частоти, тривалості та термінів ПФ [46]. ПФ зазвичай має швидку дію, клінічна відповідь зазвичай вже помітна на 2-3 процедуру [52,53]. Неможливо виключити, що покращення під час або після ПФ є результатом дії відтермінованого ефекту імуносупресивної терапії стероїдами/ВВІГ або результатом природного перебігу хвороби. Деякі клінічні та радіологічні характеристики можуть бути корисними для прийняття рішення призначення ПФ на відміну від іншої терапії. Kozioelk з колегами опублікували ретроспективне дослідження, що включало 3 випадки ГРЕМ: два пацієнти мали рухові симптоми, один пацієнт мав повторний рецидив неврити зорового нерву. Після терапії високими дозами метилпреднізолоном з відсутністю ефекту пацієнтам було проведено ПФ, який продемонстрував гарний результат [54]. Показом до ПФ був показник EDSS ≥ 6.0 або значна втрата зору (≤ 0.2) на одне око та відсутність зміни симптомів на введення високих доз внутрішньовенного метилпреднізолону протягом 5 днів [54]. Khurana з колегами вважають, що ПФ може бути рекомендованою опцією, коли є дані МРТ про наявність вогнищ у глибинній сірій речовині та стовбурі мозку, що може асоціюватись з недостатньою ефективністю стероїдів та пролонгацією клінічного перебігу [55].

Процедура ПФ є безпечною і зазвичай добре переноситься, але потребує стандартизації та моніторингу [18, 25]. Побічні явища не часті та включають анемію від середньої до важкої, гемодинамічну нестабільність, коагулопатію, гіпокальціємію та алергічні реакції [18]. Однак, було повідомлено, що діти мають більше побічних явищ, ніж дорослі (82% в порівнянні з 40%). Це може бути пов'язано з відносно більшим екстракорпоральним об'ємом у відношенні до ваги тіла та викликами, пов'язаними з катетерним доступом у порівнянні з дорослими, тому що у дітей ця процедура потребує центрального доступу до судин [25]. Потрібні подальші дослідження для визначення показань для дітей та протоколів проведення ПФ при ГРЕМ.

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>

Плазмаферез також використовувався для ГРЕМ у дорослих, коли глюкокортикоїди неефективні, але дані обмежені [51]. Одне ретроспективне когортне дослідження ПФ для всіх демієлінізуючих захворювань, включаючи 10 пацієнтів з ГРЕМ, показало, що чоловіча стать, збережені рефлексії при обстеженні та ранній початок терапії були пов'язані з покращенням результатів [49].

Плазмаферез для ГРЕМ зазвичай проводиться у вигляді п'яти-семи обмінів протягом 10-14 днів. Один достатньо ефективний режим — це шість обмінів, один через день, при цьому кожен обмін складається з 1-1,5 об'ємів плазми.

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

Неадекватна відповідь на терапію другої лінії

Діти, які мають слабку відповідь на первинне лікування внутрішньовенним метилпреднізолоном і не мають суттєвого покращення протягом одного тижня після завершення терапії другої лінії (або ВВІГ, або ПФ), повинні отримувати альтернативне лікування (тобто ВВІГ після ПФ або навпаки). Плазмаферез припиняє будь-яку потенційну

постійну користь від ВВІГ, вилучаючи його з кровообігу, але відсутність клінічної відповіді на ВВІГ викликає занепокоєння щодо поганого прогнозу та виправдовує компроміс із застосуванням ПФ незабаром після ВВІГ.

Деякі експерти додатково лікують таких пацієнтів постійним щотижневим внутрішньовенним введенням метилпреднізолону (30 мг/кг на дозу) в надії на покращення їхнього результату.

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

3.4. Циклофосфамід та інші види імуномодуючої терапії.

Використання циклофосфаміду було показано для дорослих з ГРЕМ, що не відповідали на стандартну терапію [48]. Однак, мало відомо про використання його у дітей. Ayed з колегами описали клінічний випадок лікування 3-х річного хлопчика з фульмінантною формою ГРЕМ, стан якого не покращився на введення високих доз метилпреднізолону, ВВІГ або ПФ. На п'ятому тижні захворювання після однієї дози циклофосфаміду (750 мг/м² поверхні тіла) стан його швидко покращився. Автори вирішили, що циклофосфамід може бути використаний у пацієнтів дитячого віку з фульмінантною формою ГРЕМ, коли неефективна інша загальновизнана терапія [10].

На сьогодні немає даних за ефективність іншої імуномодуючої терапії у дітей з ГРЕМ [31].

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>.

Циклофосфамід - 1 г внутрішньовенного введення також використовувався для пацієнтів, коли відповідь на глюкокортикоїди була незадовільною. Для досягнення максимального ефекту може знадобитися повторне дозування [12].

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

3.5. Допоміжні терапевтичні заходи.

До 25% дітей з ГРЕМ госпіталізуються у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) через тяжку енцефалопатію, судом або паралічу діафрагми. Приблизно 75% серед госпіталізованих у ВІТ потребують механічної вентиляції легень [4]. Пацієнти, що мають значний набряк мозку, можуть потребувати лікування маннітолом та дофаміном. В публікаціях одиночних клінічних випадків пацієнтам, що не реагували на медикаментозну терапію набряку мозку, було проведена гіпотермія або декомпресійна краніотомія [25]. У дітей з гострим геморагічним лейкоенцефалітом Уае з колегами описали використання гіпотермії після розвитку децеребраційної ригідності та нерегулярного дихального паттерну, продемонструвавши покращення за клінічними та радіологічними показниками [56]. Гіпотермія зменшує гліальну активацію, яка відповідає за вторинну демієлінізацію та забезпечує нейропротекцію. Більше того, гліальна активність в нормі підтримує функцію ГЕБ та пригнічує вивільнення збуджуючих амінокислот або цитокинів [57].

Хірургічне лікування у вигляді краніотомії може врятувати життя пацієнтів з підвищеним внутрішньочерепним тиском та симптомами компресії паренхіми мозку (рівень доказовості IV) [48]. Granget з колегами опублікували випадок ГРЕМ у дитини, в

якому після встановленої резистентності внутрішньочерепного тиску до застосування стероїдів проведена невідкладна гемікраніотомія призвела до сприятливого результату [58].

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>

Лікування злоякісного набряку

У деяких випадках фульмінантний ГРЕМ або гострий геморагічний лейкоенцефаліт можуть прогресувати з розвитком злоякісного набряку головного мозку із підвищенням внутрішньочерепного тиску та зміщенням структур мозку або утворенням грижі мозку [52]. Цей процес може призвести до неврологічного погіршення з ознаками, які зазвичай включають зниження свідомості, зміни зіниць і погіршення рухових реакцій. Ці неврологічні ознаки вказують на необхідність термінового втручання з метою лікування набряку мозку.

Стандартна медикаментозна терапія набряку передбачає ретельний моніторинг неврологічних ускладнень, а також втручання для зниження внутрішньочерепного тиску, такі як підняття узголів'я ліжка, осмотична терапія, короткі періоди гіпервентиляції за потреби та гемікраніектомія для пацієнтів із набряком мозку, що загрожує життю [53,54].

Моніторинг

Для пацієнтів із ГРЕМ, які залишаються безсимптомними, пропонується щорічне МРТ головного мозку з гадолінієм або без нього протягом кількох років для моніторингу розвитку нових уражень і можливого розсіяного склерозу.

Пацієнтам із виявленими титрами антитіл проти MOG під час звернення із ГРЕМ повторне тестування слід проводити кожні шість місяців протягом принаймні одного року. Пацієнти зі стійко високими титрами повинні перебувати під ретельним клінічним спостереженням і повторювати візуалізацію кожні 6-12 місяців. Постійна серопозитивність щодо антитіл до MOG пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву, як обговорюється в наступному розділі.

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

Лікування рецидиву захворювання

Пацієнтам із рецидивом захворювання ми пропонуємо внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів в якості невідкладної терапії. Необхідно ретельно переглянути початковий діагноз для таких пацієнтів, щоб визначити, чи є їхній рецидив багатофазним ГРЕМ чи іншим демієлінізуючим захворюванням, таким як захворювання, пов'язане з антитілами до мієліну MOG, розсіяним склерозом або спектром оптикомієліт-асоційованих розладів.

Якщо встановлено альтернативний діагноз, то поточне лікування має бути специфічним для цього захворювання. У багатьох пацієнтів із рецидивом ГРЕМ або ГРЕМ, що супроводжується невритом зорового нерва, буде підвищений титр антитіл до IgG MOG, і це буде показанням до початку поточної профілактичної підтримуючої терапії щомісячним внутрішньовенним введенням метилпреднізолону або ВВІГ. Внутрішньовенне введення метилпреднізолону зазвичай призначають у одноразовій дозі 30 мг/кг щомісяця, а ВВІГ — у одноразовій дозі 1 г/кг щомісяця. Загальна тривалість цієї терапії визначається індивідуально та базується на толерантності та відповіді, включаючи тяжкість і наслідки попередніх загострень, повторних загострень, ступінь персистенції MOG IgG і стабільність повторних візуалізаційних досліджень. Більшість пацієнтів лікуються від 12 до 24 місяців. Припинення лікування вимагає постійного ретельного моніторингу для забезпечення справжньої ремісії захворювання.

3.6. Реабілітація.

Незважаючи на те, що більшість дітей демонструють чудове відновлення та нормалізацію показників МРТ, все одно зустрічаються неврологічні залишкові явища [59], особливо у дітей молодше 5 років [60]. Найбільш поширені залишкові явища включають когнітивну недостатність, епілепсію, дефіцит зору та рухової сфери (слабкість, спастичність, атаксія), порушення мови. В таких випадках дуже важливо розпочати програму ранньої реабілітації, забезпечуючи підвищення рухливості та покращення ходи, м'язової сили, координації та когнітивної спроможності [48].

4. Заключення.

На сьогодні відсутні настанови, які допомагають клініцистам вести пацієнтів з ГРЕМ. Дійсно, існує нестача в рандомізованих контрольованих дослідженнях порівняння різних видів терапії та плацебо-контрольованих досліджень, що визначають найкраще лікування. Рисунок 3 демонструє нашу адаптовану схему. Однак, рішення щодо терапії повинні прийматися індивідуально. Генетична схильність, фактори зовнішнього середовища та процес мієлінізації впливають на широкую фенотипову варіативність MOG-асоційованих синдромів.

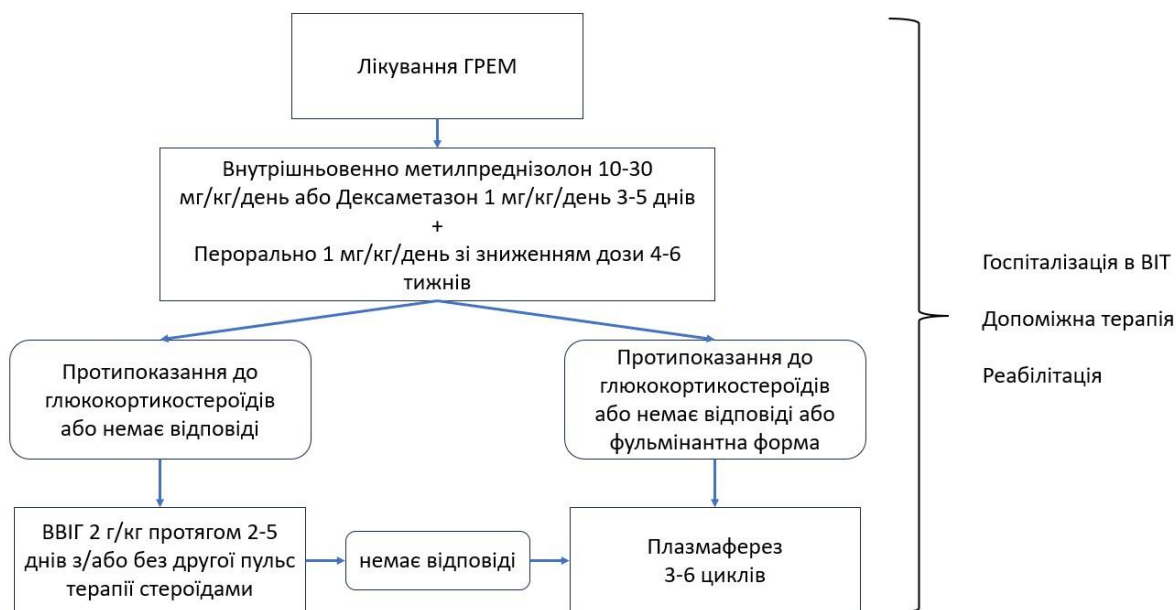


Рисунок 3. Терапевтичний алгоритм при ГРЕМ у дітей.

З огляду на низьку частоту та перебіг захворювання, що часто розрішується без втручання, поточні дані стосовно ведення пацієнтів дитячого віку базуються на клінічних випадках та дослідженнях з малою вибіркою. Результати цих досліджень зазнають впливу гетерогенності вибірок за віком, етіологією, тяжкістю хвороби та часом від початку захворювання й постановки діагнозу. Крім того, попередні методи лікування або застосування наступних методів лікування ускладнюють встановлення ефективності кожного конкретного лікування. Оцінювані наслідки та час спостереження варіюють між дослідженнями. Для всіх цих причин неможливо встановити перелік «червоних прапорців» для специфічної терапії ГРЕМ. Значний кошторис та етичні питання обмежують можливість проведення мультицентрових плацебо-контрольованих досліджень. Необхідні

подальші дослідження для ідентифікації клінічних, лабораторних та інструментальних критеріїв, які могли б корелювати з наслідками та скеровувати клініцистів у виборі терапії у кожному випадку. В майбутньому кращі знання імунологічної основи ГРЕМ та ідентифікація запальних, генетичних та біохімічних факторів, що впливають на перебіг хвороби, є важливими для виявлення імунологічних контрольних точок, що можуть бути мішенню для терапевтичного лікування.

Слід звернути увагу на прогрес розуміння асоціації MOG антитіл та серологічного статусу інших антитіл при монофазному та рецидивуючих формах ГРЕМ. Хоча за останні роки розуміння різних клінічних фенотипів, діагностики та прогностичних факторів MOG-асоційованих розладів суттєво збільшилось, лишається нестача у протоколах, заснованих на доказах, лікування загострень та лікування дітей з рецидивуючими формами захворювання [61]. В гострому періоді захворювання внутрішньовенний метилпреднізолон призводить до найкращого результату у більшості пацієнтів та може бути продовжений з використанням оральних стероїдів з наступним поступовим їх зменшенням дози до трьох місяців максимум з метою підтримки результативності лікування в гострому періоді, знижуючи активність захворювання. ВВІГ та ПФ складають другу лінію терапії у випадку недостатнього ефекту від внутрішньовенного метилпреднізолону. Після першого загострення повинна бути розпочата основна терапія для профілактики подальших загострень та залишкових явищ. Однак, багато питань стосовно основної терапії залишаються відкритими, що потребує подальших проспективних дослідженнях.

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Контрольна МРТ показує повне або часткове зникнення аномалій у більшості випадків ГРЕМ [8,23,24]. Однак у деяких зберігаються залишковий гліоз і демієлінізація. Хоча консенсусу немає, деякі експерти пропонують отримати щонайменше дві додаткові МРТ після первинної МРТ протягом щонайменше п'яти років від початкового епізоду ГРЕМ, щоб підтвердити відсутність нових запальних демієлінізуючих уражень [3].

Для підтвердження діагнозу ГРЕМ зазвичай потрібні тривале клінічне спостереження та послідовна візуалізація за допомогою МРТ [3]. Розвиток рецидивів із новими ураженнями на МРТ не сумісний з діагнозом монофазного ГРЕМ і передбачає, що правильним діагнозом є або багатофазний ГРЕМ, або розсіяний склероз, або захворювання пов'язане з антитілами до MOG, або спектру оптикомієліт-асоційованих розладів залежно від клінічних і візуалізаційних особливостей.

Пацієнтам із виявленими титрами антитіл до MOG повторне тестування слід проводити кожні шість місяців протягом принаймні одного року. Пацієнти зі стійко високими титрами повинні перебувати під ретельним клінічним спостереженням і повторювати візуалізацію кожні 6-12 місяців. Антитіла до MOG, хоча і не є специфічними для ГРЕМ, можуть мати прогностичну цінність, що свідчить про підвищений ризик рецидиву демієлінізуючої хвороби, крім розсіяного склерозу.

ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Діти з ГРЕМ зазвичай мають гарячку, менінгеальні знаки, гостру енцефалопатію та ознаки запалення в крові та СМР. Таким чином, до виключення інфекційної етіології доцільно проводити лікування антибіотиками широкого спектру дії та ацикловіром.
- Для дітей із ГРЕМ ми рекомендуємо імунотерапію з використанням глюкокортикоїдів, ВВІГ або ПФ (клас 1С). Ми пропонуємо початкову терапію високими дозами глюкокортикоїдів, а не ВВІГ або ПФ (клас 2С). Нашим

пріоритетним режимом є внутрішньовенне введення метилпреднізолону (30 мг/кг на добу, до максимальної дози 1000 мг на добу) протягом п'яти днів з наступним 4-6-тижневим пероральним прийомом преднізолону для пацієнтів із залишковими симптомами після внутрішньовенного лікування.

- Для дітей, які не мають клінічно значущого покращення після п'яти днів внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів (наприклад, метилпреднізолону), ми лікуємо ВВІГ (2 г/кг, розділені на три дні). Альтернативою є ПФ (загалом шість обмінів через день).
- Для дітей із слабкою відповіддю на початкове внутрішньовенне лікування метилпреднізолоном і без суттєвого покращення протягом одного тижня після завершення терапії ВВІГ, як другої терапії. доцільно проводити лікування за допомогою ПФ.
- Довгострокове спостереження необхідне для документального одужання та підтвердження діагнозу ГРЕМ.
- Більшість дітей із ГРЕМ повністю одужують, зазвичай повільно протягом чотирьох-шести тижнів. Під час подальшого спостереження у 60-90% випадків неврологічний дефіцит мінімальний або відсутній. У деяких дослідженнях повідомлялося про смертність до 3%. Прогноз щодо виживання та відновлення неврологічної функції гірший для надгострих варіантів ГРЕМ, таких як гострий геморагічний лейкоенцефаліт (ГГЛ), ніж для типового ГРЕМ.
- Більшість дітей із ГРЕМ мають монофазне захворювання, будь-які нові та мінливі симптоми, що виникають протягом трьох місяців після початкової події, вважаються частиною тієї самої події. Поява рецидивів пізніше трьох місяців свідчить про альтернативні діагнози, такі як багатофазний ГРЕМ, розсіяний склероз, ГРЕМ плюс неврит зорового нерва, захворювання, пов'язане з антитілами до MOG або NMOSD.

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults> .

ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ) — це аутоімунне демієлізуюче захворювання центральної нервової системи, яке зазвичай виникає після інфекції. Гістопатологія ГРЕМ виявляє периваскулярну інфільтрацію лімфоцитів. Перивенозна демієлінізація є частою знахідкою.
- ГРЕМ є рідкісним захворюванням, але точна частота у дорослих невідома. Вважається, що ГРЕМ частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих.
- ГРЕМ зазвичай проявляється після попередньої хвороби з багатогогнищевими неврологічними ознаками та енцефалопатією (змінений психічний стан). Інші загальні неврологічні прояви включають моторні, сенсорні розлади, патологію черепно-мозкових нервів та синдроми пошкодження стовбура мозку, а також неспецифічні симптоми, такі як головний біль і нездужання.
- Гострий геморагічний лейкоенцефаліт — це гіпергострий варіант ГРЕМ, який може бути летальним. Можуть виникати петехіальні або масивні крововиливи.
- Оцінка ГРЕМ вимагає нейровізуалізації, бажано - МРТ, люмбальної пункції для аналізу СМР і тестування сироваткових аутоантитіл на MOG і AQP4, бажано за допомогою клітинного аналізу.

- На МРТ ураження, пов'язані з ГРЕМ, зазвичай є двосторонніми, але можуть бути асиметричними та, як правило, погано окресленими. Більшість пацієнтів мають множинні ураження глибокої та підкіркової білої речовини. Ураження гіперінтенсивні на T2-зважених і рідинно-аттенуйованих інверсійних послідовностях відновлення (FLAIR), на непідсиленних T1-зважених послідовностях невеликі ураження зазвичай непомітні, тоді як великі ураження помірно гіпоінтенсивні. Посилення гадолінієм є варіабельним.
- Результати люмбальної пункції можуть бути в межах норми або може виявлятися лімфоцитарний плеоцитоз або підвищений вміст білка. Наявність олігоклональних смуг у спинномозковій рідині (але не в сироватці) або підвищений індекс IgG є більш поширеним при розсіяному склерозі, але також може спостерігатися при ГРЕМ.
- Антитіла до MOG вказують на захворювання, пов'язане з антитілами MOG, яке може проявлятися як ГРЕМ. Анти-AQP4 антитіла вказують на NMOSD.
- Діагноз ГРЕМ розглядається у пацієнтів з енцефалопатією та гострими мультифокальними неврологічними ознаками та симптомами нез'ясованої природи. Діагноз підтверджується наявністю одного або кількох супратенторіальних або інфратенторіальних демієлінізуючих уражень на МРТ головного мозку та відсутністю деструктивних уражень «чорної діри» на T1-зваженій МРТ. Попередня інфекція та аномальна СМР вказують на ГРЕМ, але не є обов'язковими для діагностики. Специфічних біомаркерів для встановлення діагнозу немає.
- У дорослих ГРЕМ важко відрізнити від розсіяного склерозу. Інші діагнози, які слід враховувати при диференціації ГРЕМ, включають інфекційний менінгоенцефаліт, неврологічний саркоїдоз, васкуліт, прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію та синдром Бехчета.
- Пригнічення імунітету є основою лікування ГРЕМ. Для дорослих із ГРЕМ ми рекомендуємо початкову терапію високими дозами глюкокортикоїдів (ступінь 1С). Найефективніші схеми включають внутрішньовенне введення метилпреднізолону по 1000 мг на день протягом трьох-п'яти днів. Пацієнтам із підозрою на ГРЕМ, які мають симптоми, що вказують на енцефаліт, доцільно проводити емпіричне лікування ацикловіром до виключення інфекційної етіології. Для тих, хто має недостатню відповідь на внутрішньовенне лікування глюкокортикоїдами, терапевтичні варіанти включають лікування ВВІГ 0,4 г/кг щодня протягом п'яти днів або ПФ.
- У більшості пацієнтів із ГРЕМ стан покращується після лікування, але повне одужання відбувається лише у 10%–46% дорослих пацієнтів, у решти пацієнтів часто зберігається моторний дефіцит та/або когнітивні порушення. У фульмінантних випадках можлива смерть. Рецидиви, хоча й незвичайні, траплялися. Рецидиви, які охоплюють іншу область ЦНС, повинні викликати підозру на розсіяний склероз.

Додаток 1

Таблиця 4. Основні дослідження глюкокортикостероїдів (ГКС) при ГРЕМ у дітей

Література	Автор/рік	Тип дослідження	Вибірка	Лікування	Зниження дози пероральними препаратами	Додаткова терапія	Результати
Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients [33]	Tenembaum et al., Neurology, 2002	проспективне дослідження	84 пацієнтів (0.4–16 років) з ГРЕМ	80 дітей лікованих ГКС: -43 пацієнтів лікованих в/в Дексаметазоном 1 мг/кг/день 10 днів -21 пацієнтів в/в МП 30 мг/кг/день при вазі 30 кг, 1 г/день при вазі 30 кг 3 - 5 днів з наступним пероральним 1 мг/кг/день 10 днів -10 пацієнтів, лікованих пероральним МП 2 мг/кг/день 10	Дози пероральних стероїдів знижувались протягом 4-6 тижнів	-29 пацієнтів: антиконвульсанти -58: ацикловір -36: реанімація -14: штучна вентиляція	Середня оцінка EDSS = 3 (0-6.5) для 25 пацієнтів, лікованих в/в Дексаметазоном Середня оцінка EDSS =1 (0-3) для 21 пацієнтів, лікованих в/в МП (всі пацієнти зі схожим клінічним проявом) (p = 0.029) Відсутність стероїдної залежності

				днів -6 пацієнтів приймали оральний Дефлазакорт 3 мг/кг/день			
Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children [34]	Dale et al., Brain, 2000	проспективне дослідження	48 дітей: 28 ГРЕМ, 7 МДЕМ, 13 РС (3–16 років)	25 пацієнтів з ГРЕМ/МДЕМ, лікованих в/в МП 30 мг/кг/день 5 днів	пероральні	Антибіотики/ протівірусні (66%)	Порівняння середньої тривалості терапії стероїдами: -рецидивуючий ГРЕМ (n = 6) ->тільки 3.17 (0.5–8) тижнів -не рецидивуючий ГРЕМ (n = 19) ->6.3 (0.5–16) тижнів
Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis [35]	Anlar et al., Neuropediatrics, 2003	Мультицентрове проспективне дослідження	46 пацієнтів (13 міс –15 років) з ГРЕМ	40 пацієнтів, ліковані ГКС при першій атаці: 28 хворих, лікаовних в/в МП 20–30 мг/кг/день протягом 5 днів,	18 пацієнтів - перорально 2–6 тижні	-12 хворих - Ацикловір -3 хворих - антибіотики -3 хворих - ВВІГ	Високі дози МП ускладнювалися гіпертермією: (p = 0.02) рецидиви - у 2/8 (25%) з тих, хто лікувався високими дозами МП протягом 7 днів

				2 пацієнта не лікувалися			під час першої атаки; рецидиви - у 11/31 (35%) пацієнтів, які не отримували терапію протягом перших 7 днів першої атаки. (результат оцінюється у 39 хворих, спостереження >12 міс) Зменшення дози стероїдів протягом 3-х тижнів або довше пов'язане з меншою частотою рецидивів (різниця статистично не значуща)
Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18	Gupte et al., J. Paediatrics Child Health, 2003	Ретроспективне дослідження	18 дітей (3.5 міс–17 років) з ГРЕМ	-8 пацієнтів: в/в МП 20 мг/кг/день за 3-5 днів -2 пацієнта: в/в	Після в/в ГКС (n=10): орально 2 мг/кг/день, із зменшенням	-2 дитини з раннім повторним загостренням: другий курс	Спостереження 3 міс-4 роки: -добрий результат -2 рецидиви

cases in childhood [36]				Дексаметазон за 3–10 днів -2 пацієнта: тільки протягом 6 міс -5 хворих: без лікування	دوزи 4-6 тижнів	пульс терапія ГКС -1 пацієнт: ВВІГ	після припинення ГКС, повне відновлення після другої пульс терапії ГКС - 5 дітей з тривалою інвалідністю
Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features [37]	Leake et al., Pediatric Infectious Diseases Journal, 2004	проспективне та ретроспективне дослідження	42 пацієнтів (10 міс –18 років) з ГРЕМ	-33 пацієнта: в/в МП або Дексаметазон -9 пацієнтів: не ліковані	Оральні ГКС	- 8/33 пацієнтів проліковані терапією другої лінії ВВІГ 1 г/кг/день	Немає статистично значимої відмінності між лікованими ГКС і нелікованими пацієнтами щодо тривалості госпіталізації (p = 0.43) і повторної госпіталізації (p = 0.67)

Таблиця 5. Основні дослідження ВВІГ в терапії ГРЕМ

Література	Автор/рік	Тип дослідження	Вибірка	Лікування першої лінії	Лікування другої лінії	Додаткова терапія	Наслідки
An infant with steroid-refractory cytomegalovirus associated ADEM who responded to immunoglobulin therapy [40]	Imataka et al., European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014	Публікація клінічних випадків	10-ти місячний хлопчик з монофазним ГРЕМ, що пов'язана з цитомегаловірусом	внутрішньовенний МП 30 мг/кг/день протягом 3-х днів розпочат на 9-ий день захворювання - > відсутність клінічного покращення + необхідність в інтубації	ВВІГ 400 мг/кг/день протягом 5 днів починаючи з 15-го дня захворювання	Постійне внутрішньовенне ведення мідазоламу 0.3 мг/кг/годину	- покращення свідомості та загальній м'язовій силі з 20 дня - нормалізація МРТ 19-ий день - 6-ий місяць - без побічних явищ - без неврологічних залишкових явищ через 4 роки
Acute disseminated encephalomyelitis: complication of a vaccine preventable disease [41]	Banerjee et al., BMJ Case Reports, 2018	Публікація клінічних випадків	8-ми річна дівчина з ГРЕМ, що пов'язаний з паротитом	внутрішньовенний МП 30 мг/кг/день протягом 5-ти днів -> погане неврологічне відновлення (EDSS)	повторний курс внутрішньовенного МП 30 мг/кг/день протягом 5-ти днів + ВВІГ 2 г/кг/день		- відсутність резидуального рухового дефіциту після 6 місяців спостереження - дисфункція сечового міхура

Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis [42]	Pradhan et al., Journal of the Neurological Sciences, 1999	Публікація клінічних випадків	4 дитини (1 рік–14 років) з тяжким ГРЕМ (2 пацієнти інтубовані протягом госпіталізації)	внутрішньовенний МП 10–15 мг/кг/день протягом 3–5 днів -> відсутність покращення і важкий стан	ВВІГ 400 кг/кг/день протягом 5-ти днів з наступного дня	1 пацієнт - карбамазепін перорально	- екстубація з 7-10-го дня - МРТ після 2-х тижнів: значне покращення - хода без підтримки через 1-6 місяців
Intravenous immunoglobulin in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis [44]	Kanaheswari et al., Medical Journal of Malaysia, 2004	Публікація клінічних випадків Публікація клінічних випадків	3-х річний хлопчик китаєць з повторними епізодами (3) ГРЕМ (найбільш вірогідно тригером є <i>S. typhi</i>)	ВВІГ 2 г/кг/день протягом 5-ти днів	Немає	внутрішньовенний ампіцилін, цефотаксим, ацикловір	- результат протягом 48 годин - відсутність неврологічних резидуальних симптомів та МРТ змін протягом після року спостереження
Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis [45]	Nishikawa et al., Pediatric Neurology, 1999	Публікація клінічних випадків	3 дітей (2–5 років) з ГРЕМ, що пов'язані з гастроентеритом або паротитом	ВВІГ 400 мг/кг/день протягом 5 днів	Немає	Антибіотик внутрішньовенно	- покращення свідомості протягом 14-ти годин - 4-х днів - повне клінічне відновлення протягом 7-18 днів

JITEPATYPA

Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. Children (Basel). 2021 Apr 6;8(4):280. doi: 10.3390/children8040280. PMID: 33917395; PMCID: PMC8067441.

1. Carlisi, E.; Pavese, C.; Mandrini, S.; Carenzio, G.; Toffola, E.D. Early rehabilitative treatment for pediatric acute disseminated encephalomyelitis: Case report. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2014, 51, 341–343.
2. Paolilo, R.B.; Deiva, K.; Neuteboom, R.; Rostásy, K.; Lim, M. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Perspectives. *Children* 2020, 7, 210.
3. Matricardi, S.; Farello, G.; Savasta, S.; Verrotti, A. Understanding Childhood Neuroimmune Diseases of the Central Nervous System. *Front. Pediatr.* 2019, 7, 511.
4. Cole, J.; Evans, E.; Mwangi, M.; Mar, S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr. Neurol.* 2019, 100, 26–34.
5. Alper, G. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *J. Child. Neurol.* 2012, 27, 1408–1425.
6. Berzero, G.; Cortese, A.; Ravaglia, S.; Marchioni, E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev. Neurother.* 2015, 16, 83–101.
7. Esposito, S.; Di Pietro, G.M.; Madini, B.; Mastrolia, M.V.; Rigante, D. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun. Rev.* 2015, 14, 923–929.
8. Langer-Gould, A.; Qian, L.; Tartof, S.Y.; Brara, S.M.; Jacobsen, S.J.; Beaber, B.E.; Sy, L.S.; Chao, C.; Hechter, R.; Tseng, H.F. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol.* 2014, 71, 1506–1513.
9. Garg, R.K.; Malhotra, H.S.; Kumar, N. Chapter 10—Pathophysiology of acute disseminated encephalomyelitis. In *Multiple Sclerosis*; Minagar, A., Ed.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2016; pp. 201–248.
10. Ayed, H.; Chaudhary, M.W.; AlBaradie, R.; Mir, A. Use of Cyclophosphamide in a Child with Fulminant Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Child. Neurol. Open* 2018, 5, PMC5851101.
11. Filippi, M.; Rocca, M.A. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *White Matter Dis.* 2020, 109–125.
12. Esposito, S.; Picciolli, I.; Semino, M.; Principi, N. Steroids and Childhood Encephalitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012, 31, 759–760.
13. Santoro, J.D.; Chitnis, T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. *Neuropediatrics* 2019, 50, 273–279.
14. Steiner, I.; Kennedy, P.G.E. Acute disseminated encephalomyelitis: Current knowledge and open questions. *J. Neurovirol.* 2015, 21, 473–479.
15. Anilkumar, A.C.; Foris, L.A.; Tadi, P. *Acute Disseminated Encephalomyelitis*; Stat Pearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
16. Lin, C.-H.; Jeng, J.-S.; Hsieh, S.-T.; Yip, P.-K.; Wu, R.-M. Acute disseminated encephalomyelitis: A follow-up study in Taiwan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007, 78, 162–167.
17. Koelman, D.L.H.; Mateen, F.J. Acute disseminated encephalomyelitis: Current controversies in diagnosis and outcome. *J. Neurol.* 2015, 262, 2013–2024.
18. Chitnis, T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2019, 25, 793–814.
19. Tenenbaum, S.; Chitnis, T.; Ness, J.; Hahn, J.S.; The International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007, 68, 23–36.
20. Ketelslegers, I.A.; Visser, I.E.R.; Neuteboom, R.F.; Boon, M.; Catsman-Berrevoets, C.E.; Hintzen, R.Q. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult. Scler. J.* 2011, 17, 441–448.
21. Krupp, L.B.; Tardieu, M.; Amato, M.P.; Banwell, B.; Chitnis, T.; Dale, R.C.; Ghezzi, A.; Hintzen, R.; Kornberg, A.; Pohl, D.; et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: Revisions to the 2007 definitions. *Mult. Scler. J.* 2013, 19, 1261–1267.
22. Waters, P.; Fadda, G.; Woodhall, M.; O'Mahony,

- J.; Brown, R.A.; Castro, D.A.; Longoni, G.; Irani, S.R.; Sun, B.; Yeh, E.A.; et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children with Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol.* 2020, 77, 82. 23. Ramanathan, S.; Mohammad, S.; Tantsis, E.; Nguyen, T.K.; Merheb, V.; Fung, V.S.C.; White, O.B.; Broadley, S.; Lechner-Scott, J.; Vucic, S.; et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2018, 89, 127–137.
24. Banwell, B.; Tenenbaum, S.; Lennon, V.A.; Ursell, E.; Kennedy, J.; Bar-Or, A.; Weinshenker, B.G.; Lucchinetti, C.F.; Pittock, S.J. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2007, 70, 344–352.
25. Bigi, S.; Banwell, B.; Yeh, E.A. Outcomes After Early Administration of Plasma Exchange in Pediatric Central Nervous System Inflammatory Demyelination. *J. Child. Neurol.* 2014, 30, 874–880.
26. Chan, K.H.; Lee, R.; Lee, J.C.; Tse, A.C.; Pang, S.Y.; Lau, G.K.; Teo, K.C.; Ho, P.W. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. *J. Neuroimmunol.* 2013, 262, 100–105.
27. Lademann, H.; Bertsche, A.; Petzold, A.; Zack, F.; Büttner, A.; Däbritz, J.; Hauenstein, C.; Bahn, E.; Spang, C.; Reuter, D.; et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis with Seizures and Myocarditis: A Fatal Triad. *Medicina* 2020, 56, 277.
28. Pohl, D.; Alper, G.; Van Haren, K.; Kornberg, A.J.; Lucchinetti, C.F.; Tenenbaum, S.; Belman, A.L. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2016, 87, S38–S45.
29. Repić-Bulić, A.; Filipović-Grčić, P.; Jadrijević, E.; Jurinović, P.; Titlić, M. Successful Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) by Prompt Usage of Immunoglobulins—Case Report and Review of the Literature. *Acta Clin. Croat.* 2019, 58, 173–179. 30. Alexander, M.; Murthy, J.M.K. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2011, 14, 60–64.
31. Gray, M.P.; Gorelick, M.H. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr. Emerg. Care* 2016, 32, 395–400.
32. Waldman, A.T.; Gorman, M.P.; Rensel, M.R.; Austin, T.E.; Hertz, D.P.; Kuntz, N.L.; Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence of National Multiple Sclerosis Society. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: Consensus of United States neurologists. *J. Child. Neurol.* 2011, 26, 675–682.
33. Tenenbaum, S.; Chamoles, N.; Fejerman, N. Acute disseminated encephalomyelitis: A long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002, 59, 1224–1231.
34. Dale, R.C.; De Sousa, C.; Chong, W.K.; Cox, T.C.S.; Harding, B.; Neville, B.G.R. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000, 123, 2407–2422.
35. Anlar, B.; Guven, A.; Haspolat, S.; Yakut, A.; Serdaroglu, A.; Senbil, N.; Karaagaoglu, E.; Oguz, K.K.; Basaran, C.; Köse, G.; et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Outcome and Prognosis. *Neuropediatrics* 2003, 34, 194–199.
36. Gupte, G.; Stonehouse, M.; Wassmer, E.; Coad, N.; Whitehouse, W. Acute disseminated encephalomyelitis: A review of 18 cases in childhood. *J. Paediatr. Child. Health* 2003, 39, 336–342.
37. Leake, J.A.D.; Albani, S.; Kao, A.S.; Senac, M.O.; Billman, G.F.; Nespeca, M.P.; Paulino, A.D.; Quintela, E.R.; Sawyer, M.H.; Bradley, J.S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Childhood: Epidemiologic, Clinical and Laboratory Features. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004, 23, 756–764.
38. Feasby, T.; Banwell, B.; Benstead, T.; Bril, V.; Brouwers, M.; Freedman, M.; Hahn, A.; Hume, H.; Freedman, J.; Pi, D.; et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. *Transfus. Med. Rev.* 2007, 21, S57–S107.
39. Elovaara, I.; Apostolski, S.; Van Doorn, P.; Gilhus, N.E.; Hietaharju, A.; Honkaniemi, J.; Van Schaik, I.N.; Scolding, N.; Sørensen, P.S.; Udd, B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur. J. Neurol.* 2008, 15, 893–908.
40. Imataka, G.; Arisaka, O. An infant with steroid-refractory cytomegalovirus-associated ADEM who responded to immuno-globulin therapy. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014, 18, 2148–2151.
41. Banerjee, A.; Suthar, R.; Vyas, S.; Singh, M.P. Acute disseminated encephalomyelitis: Complication of a vaccine preventable disease. *BMJ Case Rep.* 2018, 11, e225710.

42. Pradhan, S.; Gupta, R.P.; Shashank, S.; Pandey, N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J. Neurol. Sci.* 1999, 165, 56–61.
43. Straussberg, R.; Schonfeld, T.; Weitz, R.; Karmazyn, B.; Harel, L. Improvement of atypical acute disseminated encephalomyelitis with steroids and intravenous immunoglobulins. *Pediatr. Neurol.* 2001, 24, 139–143.
44. Kanaheswari, Y.; Baizura, J.; Paeds, M.; Zulfiqar, A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Med. J. Malaysia* 2004, 59, 103–117.
45. Nishikawa, M.; Ichiyama, T.; Hayashi, T.; Ouchi, K.; Furukawa, S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr. Neurol.* 1999, 21, 583–586.
46. Ramachandrannair, R.; Rafeequ, M.; Girija, A.S. Plasmapheresis in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Indian Pediatr.* 2005, 42, 479–482.
47. Minagar, A.; Alexander, S.J. *Inflammatory Disorders of the Nervous System: Pathogenesis, Immunology, and Clinical Management*; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2017.
48. Pohl, D.; Tenenbaum, S. Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2012, 14, 264–275.
49. Balestri, P.; Grosso, S.; Acquaviva, A.; Bernini, M. Plasmapheresis in a child affected by acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2000, 22, 123–126.
50. Weinshenker, B.G.; O'Brien, P.C.; Petterson, T.M.; Noseworthy, J.H.; Lucchinetti, C.F.; Dodick, D.W.; Pineda, A.A.; Stevens, L.N.; Rodriguez, M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann. Neurol.* 1999, 46, 878–886.
51. Vitaliti, G.; Tabatabaie, O.; Matin, N.; Ledda, C.; Pavone, P.; Lubrano, R.; Serra, A.; Di Mauro, P.; Cocuzza, S.; Falsaperla, R. The usefulness of immunotherapy in pediatric neurodegenerative disorders: A systematic review of literature data. *Hum. Vaccines Immunother.* 2015, 11, 2749–2763.
52. Jiang, Y.; Tian, X.; Gu, Y.; Li, F.; Wang, X. Application of Plasma Exchange in Steroid-Responsive Encephalopathy. *Front. Immunol.* 2019, 10.
53. Miyazawa, R.; Hikima, A.; Takano, Y.; Arakawa, H.; Tomomasa, T.; Morikawa, A. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev.* 2001, 23, 424–426.
54. Koziolk, M.; Mühlhausen, J.; Friede, T.; Ellenberger, D.; Sigler, M.; Huppke, B.; Gärtner, J.; Müller, G.-A.; Huppke, P. Therapeutic Apheresis in Pediatric Patients with Acute CNS Inflammatory Demyelinating Disease. *Blood Purif.* 2013, 36, 92–97.
55. Khurana, D.S.; Melvin, J.J.; Kothare, S.V.; Valencia, I.; Hardison, H.H.; Yum, S.; Faerber, E.N.; Legido, A. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: Discordant Neurologic and Neuroimaging Abnormalities and Response to Plasmapheresis. *Pediatrics* 2005, 116, 431–436.
56. Yae, Y.; Kawano, G.; Yokochi, T.; Imagi, T.; Akita, Y.; Ohbu, K.; Matsuishi, T. Fulminant acute disseminated encephalomyelitis in children. *Brain Dev.* 2019, 41, 373–377.
57. Takata, T.; Hirakawa, M.; Sakurai, M.; Kanazawa, I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: Successful treatment with hypothermia. *J. Neurol. Sci.* 1999, 165, 94–97.
58. Granget, E.; Milh, M.; Pech-Gourg, G.; Paut, O.; Girard, N.; Lena, G.; Scavarda, D. Life-saving decompressive craniectomy for acute disseminated encephalomyelitis in a child: A case report. *Childs Nerv. Syst.* 2012, 28, 1121–1124.
59. Sadek, A.A.; Mohamed, M.A.; Abou-Taleb, A.; Mohammed, M.I. Pattern and Outcome of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in Children: Experience in a Tertiary Center, Upper Egypt. *Electron. Physician* 2016, 8, 2679–2685.
60. Miranda, G.; Ramos, E. Chronic Sequelae of Acute Disseminated Encephalomyelitis in a Child. *PMR* 2010, 2, 868–871.
61. Bruijstens, A.L.; Wendel, E.-M.; Lechner, C.; Bartels, F.; Finke, C.; Breu, M.; Flet-Berliac, L.; de Chalus, A.; Adamsbaum, C.; Capobianco, M.; et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5—Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020, 29, 41–53.

Timothy E Lotze, Donald J Chadwick. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in children: Treatment and prognosis. <https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-children-treatment-and-prognosis>

1. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 2012; 27:1408.
2. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32:395.
3. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68:S23.
4. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol* 2019; 100:26.
5. Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Rodrigues B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of two fulminant cases and review of literature. *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42:458.
6. Ahmed AI, Eynon CA, Kinton L, et al. Decompressive craniectomy for acute disseminated encephalomyelitis. *Neurocrit Care* 2010; 13:393.
7. Dombrowski KE, Mehta AI, Turner DA, McDonagh DL. Life-saving hemispherectomy for fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Br J Neurosurg* 2011; 25:249.
8. Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000; 123 Pt 12:2407.
9. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56:1308.
10. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59:1224.
11. Rosman NP, Gottlieb SM, Bernstein CA. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J Child Neurol* 1997; 12:448.
12. Anlar B, Basaran C, Kose G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003; 34:194.
13. Kleiman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 1995; 10:481.
14. Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999; 165:56.
15. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, et al. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000; 54:1370.
16. Gadian J, Kirk E, Holliday K, et al. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59:136.
17. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999; 21:583.
18. Stricker RB, Miller RG, Kiprov DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apher* 1992; 7:173.
19. Balestri P, Grosso S, Acquaviva A, Bernini M. Plasmapheresis in a child affected by acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 2000; 22:123.
20. Miyazawa R, Hikima A, Takano Y, et al. Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 2001; 23:424.
21. 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.
22. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, et al. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology* 2007; 68:1614.
23. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990; 113 (Pt 2):291.

24. O'Riordan JI, Gomez-Anson B, Moseley IF, Miller DH. Long term MRI follow-up of patients with post infectious encephalomyelitis: evidence for a monophasic disease. *J Neurol Sci* 1999; 167:132.
25. Iype M, Ts A, Kunju PM, et al. Factors Related to Long Term Motor, Behavioral, and Scholastic Outcome in Children with Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2018; 89:49.
26. Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002; 110:e21.
27. Mar S, Lenox J, Benzinger T, et al. Long-term prognosis of pediatric patients with relapsing acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 2010; 25:681.
28. Beatty C, Bowler RA, Farooq O, et al. Long-Term Neurocognitive, Psychosocial, and Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Pediatric-Onset Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2016; 57:64.
29. Khong PL, Ho HK, Cheng PW, et al. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002; 32:59.
30. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler* 2013; 19:76.
31. Iype M, Kunju PAM, Saradakutty G, et al. Short term outcome of ADEM: Results from a retrospective cohort study from South India. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 18:128.
32. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89:900.
33. Absoud M, Parslow RC, Wassmer E, et al. Severe acute disseminated encephalomyelitis: a paediatric intensive care population-based study. *Mult Scler* 2011; 17:1258.
34. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19:1261.
35. Huppke P, Rostasy K, Karenfort M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler* 2013; 19:941.
36. Hennes EM, Baumann M, Lechner C, Rostásy K. MOG Spectrum Disorders and Role of MOG-Antibodies in Clinical Practice. *Neuropediatrics* 2018; 49:3.

Amy T Waldman. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) in adults.
<https://www.uptodate.com/contents/acute-disseminated-encephalomyelitis-adem-in-adults>.

1. Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:585.
2. van der Knaap MS, Valk J. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic encephalomyelitis. In: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*, 3rd edition, Springer, New York 2005. p.604.
3. Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol* 1993; 33:18.
4. Mader I, Stock KW, Ettlin T, Probst A. Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:104.
5. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, et al. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site. *Arch Neurol* 2001; 58:797.
6. VAN BOGAERT L. Post-infectious encephalomyelitis and multiple sclerosis; the significance of perivenous encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1950; 9:219.
7. Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, et al. Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133:333.

8. Hawkins CP, Mackenzie F, Tofts P, et al. Patterns of blood-brain barrier breakdown in inflammatory demyelination. *Brain* 1991; 114 (Pt 2):801.
9. Ghosh N, DeLuca GC, Esiri MM. Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2004; 222:29.
10. Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003; 79:11.
11. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018; 83:166.
12. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; 56:1313.
13. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007; 64:1426.
14. Sonnevile R, Demeret S, Klein I, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 2008; 34:528.
15. Ketelslegers IA, Visser IE, Neuteboom RF, et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler* 2011; 17:441.
16. Koelman DL, Chahin S, Mar SS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study. *Neurology* 2016; 86:2085.
17. Noorbakhsh F, Johnson RT, Emery D, Power C. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features. *Neurol Clin* 2008; 26:759.
18. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol* 2018; 75:1355.
19. Höllinger P, Sturzenegger M, Mathis J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in adults: a reappraisal of clinical, CSF, EEG, and MRI findings. *J Neurol* 2002; 249:320.
20. Kaji M, Kusuhara T, Ayabe M, et al. Survey of herpes simplex virus infections of the central nervous system, including acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. *Mult Scler* 1996; 2:83.
21. Denes E, Magy L, Pradeau K, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:729.
22. Silver B, McAvoy K, Mikesell S, Smith TW. Fulminating encephalopathy with perivenular demyelination and vacuolar myelopathy as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1997; 54:647.
23. Tsiodras S, Kelesidis T, Kelesidis I, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated myelitis: a comprehensive review. *Eur J Neurol* 2006; 13:112.
24. Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005; 65:1057.
25. Baxter R, Lewis E, Goddard K, et al. Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:1456.
26. APPELBAUM E, NELSON J. Neurological complications following antirabies vaccination. *J Am Med Assoc* 1953; 151:188.
27. Feery BJ. Adverse reactions after smallpox vaccination. *Med J Aust* 1977; 2:180.
28. Fenichel GM. Neurological complications of immunization. *Ann Neurol* 1982; 12:119.
29. Holt S, Hudgins D, Krishnan KR, Critchley EM. Diffuse myelitis associated with rubella vaccination. *Br Med J* 1976; 2:1037.
30. Behan PO. Diffuse myelitis associated with rubella vaccination. *Br Med J* 1977; 1:166.
31. Honkaniemi J, Dastidar P, Kähärä V, Haapasalo H. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1117.
32. Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, et al. Postinfectious neurologic syndromes: a prospective cohort study. *Neurology* 2013; 80:882.

33. Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, Bakshi R. Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 2003; 60:721.
34. Atlas SW, Grossman RI, Goldberg HI, et al. MR diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10:798.
35. Singh S, Alexander M, Korah IP. Acute disseminated encephalomyelitis: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:1101.
36. Marin SE, Callen DJ. The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis: an update post application of the 2007 consensus criteria. *Neuroimaging Clin N Am* 2013; 23:245.
37. Mahdi N, Abdelmalik PA, Curtis M, Bar B. A Case of Acute Disseminated Encephalomyelitis in a Middle-Aged Adult. *Case Rep Neurol Med* 2015; 2015:601706.
38. Balasubramanya KS, Kovoov JM, Jayakumar PN, et al. Diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy in the characterization of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 2007; 49:177.
39. Lakhani SE. Teaching neuroimages: MRI time lag with acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2012; 78:e138.
40. 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.
41. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87:S38.
42. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol* 2019; 100:26.
43. Papetti L, Figà Talamanca L, Spalice A, et al. Predictors of Evolution Into Multiple Sclerosis After a First Acute Demyelinating Syndrome in Children and Adolescents. *Front Neurol* 2018; 9:1156.
44. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89:900.
45. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016; 15:307.
46. 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.
47. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013; 19:1261.
48. Santoro JD, Chitnis T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. *Neuropediatrics* 2019; 50:273.
49. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58:143.
50. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol* 2002; 249:100.
51. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76:294.
52. Sekula RF Jr, Jannetta PJ, Rodrigues B, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of two fulminant cases and review of literature. *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42:458.
53. Ahmed AI, Eynon CA, Kinton L, et al. Decompressive craniectomy for acute disseminated encephalomyelitis. *Neurocrit Care* 2010; 13:393.

54. Dombrowski KE, Mehta AI, Turner DA, McDonagh DL. Life-saving hemicraniectomy for fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Br J Neurosurg* 2011; 25:249.
55. Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:162.
56. Shah S, Shah D, Skeen MB. Recurrent disseminated encephalomyelitis: A case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 26:86.
57. Durston JH, Milnes JN. Relapsing encephalomyelitis. *Brain* 1970; 93:715.