

# Roztroušená skleróza v hraničních věkových skupinách – dětství a starší populace

MUDr. Olga Zapletalová

Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU Ostrava

Patologické autoimunitní pochody s rozvojem zánětlivých a neurodegenerativních změn, které splňují kritéria pro klinický izolovaný syndrom nebo definitivní roztroušenou sklerózu (RS) postihují především mladé dospělé ve věku 18–30 let. Přesto není výjimkou rozvoj tohoto onemocnění u dětí a adolescentů do 18 let nebo u starších dospělých po 50 letech věku. Jsou publikovány případy s prvním klinickým projevem RS u pacientů nad 80 let. Onemocnění u těchto hraničních věkových skupin má své charakteristické rysy a někdy diskrétní specifické znaky, které jsou nejen v klinickém průběhu, ale i při vyšetření magnetickou rezonancí a mozkomíšního moku.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, infantilní roztroušená skleróza, juvenilní roztroušená skleróza, pozdní vznik roztroušené sklerózy, akutní diseminovaná encefalomyelitida.

## Multiple sclerosis in borderline age groups – childhood and elderly population

Pathological autoimmune processes with the development of inflammatory and neurodegenerative changes that meet the criteria for a clinically isolated syndrome or definite multiple sclerosis (MS) affects mainly young adults aged 18 to 30 years. Despite of this MS onset during childhood or adolescence is now increasingly recognized in the same way as MS in subjects over 50 years age. There are published the first clinical sign of MS in patients over 80 years. The clinical characteristics of patients with early and late onset MS in these age groups have their own characteristics and sometimes discreet specific signs which are not only in the clinical course but also in magnetic resonance imaging and in testing of cerebrospinal fluid.

**Key words:** sclerosis multiplex, infantile multiple sclerosis, juvenile multiple sclerosis, late-onset multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis.

## Úvod

Patologické autoimunitní pochody s rozvojem řetězce zánětlivých a neurodegenerativních změn, které se v různé časové periodě projeví neurologickými příznaky a splňují diagnostická kritéria pro klinický izolovaný syndrom (CIS, clinically isolated syndrom) nebo definitivní roztroušenou sklerózu (RS) vznikají především u mladých dospělých ve věku 18–30 let. Přesto však výskyt tohoto onemocnění v raném dětství, adolescenci a vznik v pozdním věku není výjimečný. Onemocnění v každé této věkové ohraničené skupině má své někdy jen diskrétní, ale charakteristické odlišnosti a specifické znaky v klinickém

průběhu i při vyšetření magnetickou rezonancí (MR) mozku, míchy a moku mozkomíšního.

## Roztroušená skleróza u dětí

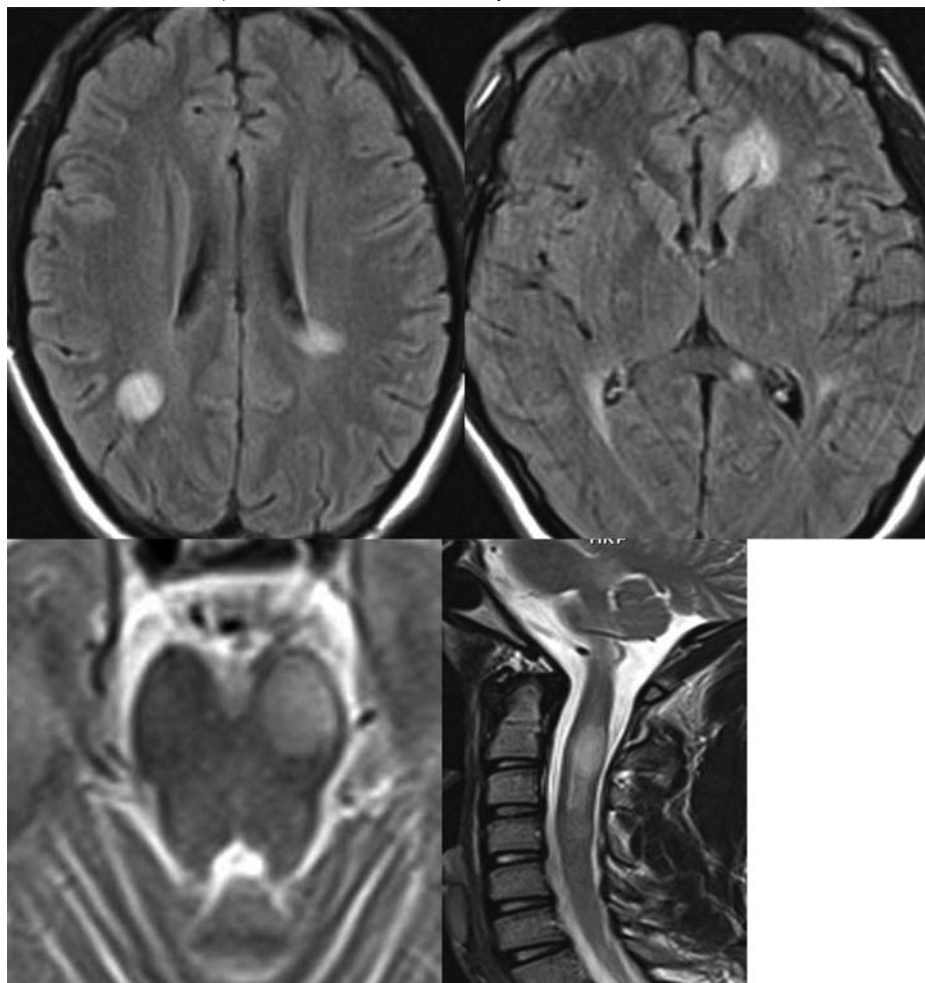
Pro klinickou definici a rozdělení demyelinizačních onemocnění dětí byla ustanovena mezinárodní pracovní skupina odborníků (International Pediatric MS Study Group), byl vytvořen základní konsensus a kritéria k porozumění a odlišení jednotlivých zánětlivých demyelinizačních onemocnění u dětí. Cílem bylo stanovit plán výzkumu jednotlivých problémů včetně léčby a identifikovat výzkumné priority. Další úkol bylo zpracovat hlavní klinické

a zobrazovací nálezy včetně stanovení podobností a rozdílů mezi pediatrickou RS a RS u dospělých (Krupp, Banwell et Tenenbaum, 2007). Skupina specialistů se také zabývala problémem terapie dětské RS a vydala doporučení k léčbě imunomodulačními (DMD – disease modifying drugs) a symptomatickými léky (Pohl, Waubant et Banwell et al., 2007). Jelikož u dětí neprobíhaly klinické studie s jednotlivými DMD, jejichž bezpečnost byla již u dospělých ověřena nejen ve studiích, ale i v klinické praxi, byl později vytvořen nový léčebný konsensus s doporučením terapeutických postupů (Chitnis, Tenenbaum et Banwell et al., 2012; Tenenbaum, 2013).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Olga Zapletalová, olga.zapletalova@fnspo.cz  
Neurologická klinika FN Ostrava, Lékařská fakulta OU Ostrava  
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(1): 32–37  
Článek přijat redakcí: 8. 8. 2016  
Článek přijat k publikaci: 10. 10. 2016

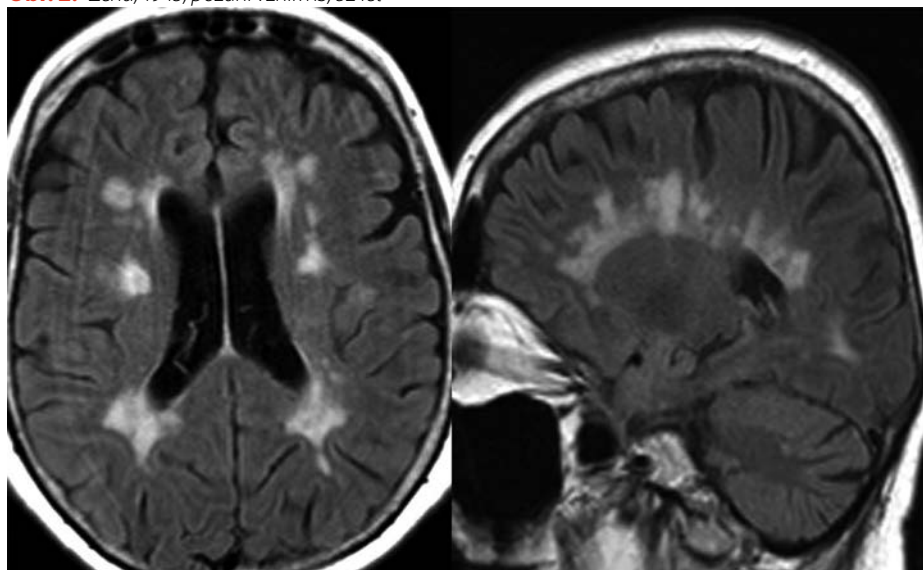
**Obr. 1.** MR nálezy u chlapce s CIS – 17 let, aktivní léze, mají tumoriformní charakter**Tab. 1.** Poměr ženského a mužského pohlaví u RS v závislosti na věku

| Věk             | Dívky       | Chlapci     | Citace                           |
|-----------------|-------------|-------------|----------------------------------|
| Do 6 let        | 0,8         | 1           | Vargas-Lowy et Chitnis, 2012     |
| 6–10 let        | 1,6         | 1           | Vargas-Lowy et Chitnis, 2012     |
| Více než 10 let | 2,1         | 1           | Vargas-Lowy et Chitnis, 2012     |
|                 | <b>Ženy</b> | <b>Muži</b> |                                  |
| Dospělí         | 3           | 1           |                                  |
| Pozdní vznik RS | 1,73        | 1           | Polliack, Barak et Achiron, 2001 |
|                 | 1,86        | 1           | Bove et al., 2012                |

Odhaduje se, že 3–10% ze všech RS pacientů mají první příznaky do 18 let věku (Dale, Brilot et Banwell, 2009). Rozdělení dětských RS pacientů do skupin podle věku není jednotné, lze použít klasifikaci na infantilní RS (IRS) do 12 let a juvenilní (JRS) 12–18 let (Menkes, Sarnat et Maria, 2006; Taláb et Talábová, 2013). Dle literatury vznik RS do 10 let představuje asi 20% pediatrických případů (Rubin et Kuntz, 2013). Publikovaná incidence dětské RS v dostupných studiích je mezi 0,18 až 0,51/100 000 a může se lišit podle geografických oblastí (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012). Diagnostika vyžaduje zvlášť pečlivé zhodnocení klinického průběhu a neurologického nálezu. Podstatná jsou data z paraklinických vyšetření, především výsledky vyšetření magnetickou rezonancí (MR), z likvorové diagnos-

tiky a samozřejmě je nutnost vyloučení jiné etiologie. U dětských pacientů je především důležité odlišení akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM) (Rubin et Kuntz, 2013). V případě rozvoje CIS do klinicky definitivní RS má většina (95%) pediatrických pacientů remitující relabující (RR) průběh. Během dvou let je většinou u adolescentů vyšší frekvence relapsů, ale u menších dětí bývá interval mezi prvou a druhou atakou delší (Banwell, et al., 2007). Doba od první ataky do sekundárně progredujícího (SP) průběhu nebo k těžší fyzické invaliditě je asi o 10 let delší než u RS dospělých. V dětské populaci je extrémně vzácný primárně progresivní (PP) průběh RS (Banwel, 2012). Ve srovnání s dospělými je RS u dětí neurologické postižení (disabilita) nižší. Všeobecně symptomy

u dětí mají tendenci rychleji ustupovat (Rubin et Kuntz, 2013). Pomalejší progresse nemoci u dětské RS je vysvětlována větší plasticitou a schopností obnovy u rozvíjejícího se dětského mozku, avšak časná klinická manifestace nemůže být považována za pozitivní prognostický faktor (Simone et al., 2002). Nejčastější klinická manifestace u dětí do 10 let je multifokální neurologický deficit nejčastěji s encefalopatií – bolest hlavy, zvracení, dysfunkce mozkového kmene, mozečková ataxie i meningeální příznaky, stav často připomínající ADEM (Dale, Brilot et Banwell, 2009; Taláb et Talábová, 2013). Juvenilní RS se nejčastěji manifestuje izolovaným monofokálním demyelinizačním syndromem se senzitivními a motorickými příznaky bez projevů akutní difúzní encefalopatie. Nejčastěji jsou vyjádřeny motorické příznaky v 30%, příznaky mozkového kmene 25%, dále optická neuritida 10–22% a ataxie 5–15%. Izolovaná transverzální myelitida u dětí jako první projev onemocnění u dětí je vzácná >10% (Dale, Brilot et Banwell, 2009). Studie, sledující v pediatrických kohortách environmentální rizika, zkoumaly virové infekty, koncentraci vitamínu D, vliv kouření (u malých dětí i pasivního kouření). Několik studií prokázalo dobře diferencovanou odpověď se signifikantně zvýšenou frekvencí seropozitivity na virus Epstein Barrové u nemocných dětí ve srovnání se zdravými a věkově odpovídajícími dětmi, což může svědčit pro jeho roli v patogenezi (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012). Koncentrace vitamínu D u dětí byla v době akutní demyelinizace nižší (Banwell et al., 2011). Kouření, i pasivní, také zvyšuje 2x riziko vzniku RS u dětí a je publikován 2x větší výskyt RS u obězních osmnáctiletých dospívajících dívek (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012; Munger, Chitnis et Ascherio, 2009). U autoimunitních nemocí všeobecně je pohlaví nejdůležitější genetickou determinantou, existuje nepochybná závislost na zralosti endokrinního systému a pohlavních hormonech, což zřetelně potvrzuje poměr nemocných děvčat a chlapců v závislosti na věku. Do 6 let věku je poměr děvčat a chlapců 0,8:1, následně se poměr mění, děvčata převažují a od 6 do 10 let k 1,6:1, u dětí nad 10 let je poměr 2,1:1 a adolescenti již mají stejné zastoupení jako dospělá populace – tři dívky ku jednomu chlapci (tabulka 1). S tím koresponduje fakt, že prevalence dětské RS se v období puberty mezi 11 a 12 rokem signifikantně zvyšuje. Také studie zabývající se migrací uvádí, že období puberty je klíčové pro vznik RS (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012).

**Obr. 2.** Žena, 1943, pozdní vznik RS, 52 let**Tab. 2.** Klinický průběh roztroušené sklerózy u dětské RS ve srovnání s pozdním výskytem RS

|  | Infantilní a juvenilní RS – do 18 let  | Pozdní výskyt RS nad 50 let  |
|--|--|--|
| Typ – průběh RS                              | RR typ 95 %<br>Banwell et al., 2007  | PPRS – 83 %<br>Kis, Rumburg et Berlitz, 2007   |
| Klinický průběh                              | Relapsy s vyjádřenou sy, rychlá úprava, nižší disabilita   | Těžší deficit, progresse rychlá  |
| Citace                                       | Banwell et al., 2007; Rubin et Kuntz, 2013   | Tremlett et Devonshire, 2006   |
| Symptomy RS<br>Infantilní RS<br>Juvenilní RS | Multifunkční neurologický deficit s encefalopatií (podoba ADEM)<br>Izolovaný monofokální sy – senzitivní – motorické příznaky, kmen. sy, optická neuritida, ataxie | Motorické příznaky, kmenové sy, deprese, senzorické – senzitivní příznaky sfinkterové a cerebelární příznaky |
| Citace                                       | Dale, Brilot et Banwell, 2009; Taláb et Talábová, 2013   | Etermadifar et al., 2012; Tremlett et Devonshire, 2006   |
| Rizikové faktory                             | Virové infekty – EB virus, koncentrace vitaminu D, kouření, i pasivní, obezita u mladých dívek, ženské pohlaví   | Pohlaví, typ průběhu a symptomy při vzniku   |
| Citace                                       | Vargas-Lowy et Chitnis, 2012; Banwell et al., 2011; Munger, Chitnis et Ascherio, 2009  | Bove et al., 2012; Tremlett et Devonshire, 2006  |
| Reakce na kortikosteroidy                    | Promptní, rychlá regrese klinických příznaků<br>Rubin et Kuntz, 2013   | Menší, často nevýrazná nebo žádná reakce<br>Kis, Rumburg et Berlitz, 2007                                    |

## Výsledky paraklinických vyšetření – specifické nálezy u dětské RS

Roztroušená skleróza u dětí se projevuje jako vysoce zánětlivé onemocnění s vysokou aktivitou, což má odezvu i v provedených paraklinických vyšetřeních.

**Mok mozkomíšní:** u dětí se často setkáváme s pleiocytózou, která však doprovází i akutní diseminovanou encefalomyelitidu ev. jiné infekční procesy, u kterých však bývá převaha neutrofilů. Intratekální přítomnost oligoklonálních páسů během první epizody demyelinizace je většinou u dětí, u nichž se vyvine RS (popsáno u více než 90 % dětí s RS zkoumaných v Německu). Oligoklonální pásy však mohou v průběhu první demyelinizační příhody chybět a bývají zjištěny

až v pozdějším průběhu (Dale, Brilot et Banwell, 2009).

**Magnetická rezonance:** děti s RS mají zvýšený počet T2 lézí (Vargas-Lowy et Chitnis, 2012). Děti do 12 let v 80 % mají velké demyelinizační léze s tendencí ke splývání, někdy mají tumoriformní charakter. Perilezionální edém v okolí demyelinizačních plak má po aplikaci gadolinia charakter obrazu inkompletní obrůče nebo otevřeného prstenu. Diferenciace od ADEM není jednoznačná a vyžaduje korelaci s klinickým vývojem. Juvenilní forma RS má častěji obdobný obraz jako dospělí, i když „tumor-like“ nález může být až v 15 % (Taláb et Talábová, 2013). (MR nález u 17letého pacienta s CIS ve srovnání s MR nálezem u ženy s prvními příznaky RS v 52 letech).

## Pozdní vznik roztroušené sklerózy

První klinický příznak a průkaz autoimunitního zánětlivého procesu svědčící pro demyelinizační onemocnění typu roztroušené sklerózy ve věku nad 50 let a je klasifikován jako pozdní výskyt RS (PVRS). Předpokládá se, že jde o 1,1–12 % PVRS z celého počtu RS nemocných. Epidemiologická data jsou kusá a znalosti o projevech, průběhu nemoci, progresi onemocnění ve srovnání s mladšími skupinami jsou omezená. Klinický nález je ovlivněn přidruženými chorobami a problémy spojenými se stárnutím. Proces rozvoje neurodegenerativních i autoimunitních změn s neurologickým postižením spolu s komorbiditami, věkovými i progredujícími psychopatologiemi a problémy souvisejícími se stárnutím přináší problémy v pozdní diagnostice a zhoršují celkový klinický obraz a invaliditu nemocného. Klinický obraz je často překryt chronickými spondylogenními nebo kompresivními myelopatiemi, vaskulárním onemocněním mozku a míchy, nemocemi spojenými s hypertenzí, metabolickými nemocemi a degenerativními chorobami. Výsledkem je často opožděná diagnóza nebo nepoznaná RS a terapeutické problémy s riziky vyplývajícími z vedlejších projevů léčby na stárnoucí organismus (Sorkin et al., 2012). Věk a invalidita nemocných se odráží také v sociální problematice. Signifikantní část starších nemocných s RS bydlí sama, má malý příjem. 85 % pacientů potřebuje pomoc s denními aktivitami a 40 % vyžaduje domácí péči v různém rozsahu (Minden et al., 2004). Jsou publikovány soubory nemocných s analýzou klinického průběhu, symptomatiky nemocných a diskretních odlišností v MR a v likvorových nálezech. V publikacích lze najít kazuistiku prokázaného PVRS u 87leté ženy (Takeuchi et al., 2008), 82letého muže s příznaky parkinsonského syndromu a spastickou paraparézu dolních končetin (Schultheiss, Reichmann et Ziemssen, 2011) a dalších pacientů se vznikem nemoci ve věku nad 80 let. Byla analyzována kohorta 640 pacientů z RS centra v Sheba Medical Centrum v Izraeli s definitivní diagnózou PVRS. Závěr zní, že PP průběh je nejčastější, na počátku převažovaly motorické příznaky u 63,3 % a 20 % pacientů trpělo depresí. V dalším průběhu se zhoršovaly sfinkterové a mozečkové příznaky. Progrese disability byla rychlá. Poměr žen k mužům byl v této skupině 1,73:1. (Polliack, Barak et Achiron, 2001).



**Tab. 3.** Srovnání výsledku paraklinických vyšetření dětské RS a pozdní výskyt RS

|   | Dětská RS   | Pozdní výskyt RS   |
|---|---|--|
| Magnetická rezonance<br>Děti do 12 let<br>Juvenilní forma | Zvýšený počet T2 lézí<br>Velké demyelinizační léze často<br>splývající, tumoriformní charakter<br>Tumor like 15 %, jinak jako dospělí | Multifokální supra i infratentoriální<br>výskyt demyelinizací změn, méně<br>časté cerebelární léze, mnohem častější<br>spinální léze<br>Gadolinium enhancing léze méně časté |
| Citace  | Vargas-Lowy et Chitnis, 2012;<br>Taláb et Talábová, 2013  | Kis, Rumberg et Berlitz, 2007  |
| Mok mozkomíšní  | Častěji pleiocytóza bez neutrofilů,<br>oligoklonální pásy většinou pozitivní,<br>ale mohou se u CIS vyvinout<br>v pozdějším průběhu   | Neliší se od dospělé populace  |
| Citace  | Dale, Brilot et Banwell, 2009   | Kis, Rumberg et Berlitz, 2007  |

Analýza skupiny PVRs v Isfahan retrospektivně popsala skupinu 48 pacientů, 28 žen a 20 mužů, průměrný věk počátku nemoci je 55,1 ± 4,3 roky. Průběh nemoci byl u 62,5 % RR, následně je průběh primárně progredující progresivní (PP) 27 % a sekundárně progresivní SP v 10,4 %. Hlavními příznaky jsou motorická symptomatika 35,4 %, kmenové nálezy 25 %, optická neuritida 22,9 % a senzorické (senzitivní) potíže (Etermadifar et al., 2012). Významná jsou data získaná z databáze Britské Columbie (BCMS clinic). Byla hodnocena progresse nemoci, klinické a demografické charakteristiky ve srovnání PVRs a dospělou RS populací. Progrese byla měřena dobou k dosažení EDSS 6 (Expanded Disability Status Scale) a byly hodnoceny potencionální rizikové faktory – pohlaví, typ průběhu RS a symptomy při vzniku. Do databáze bylo zařazeno 2837 subjektů, z nich 132 (4,7 %) mělo pozdní vznik RS. PP typ bylo v 54,5 % a převažovaly motorické symptomy. Ve skupině PVRs bylo menší zastoupení žen než ve skupině mladších. Hlavní závěr je, že progresse u PP nebo RR průběhu se příliš nelišila ve srovnání pozdního vzniku RS s průběhem u dospělých pacientů, ale nemocní s PVRs byli starší v době, kdy dosáhli EDSS 6 než skupina

se vznikem v dospělém věku. Typ průběhu RS měl větší vliv na prognózu nemoci než pozdní vznik (Tremlett et Devonshire, 2006). Ženy s PVRs v menopauze mají rozdílný průběh proti RS ženám v reprodukčním věku. Průběh u žen s PVRs v menopauze je s rychlejší progresí než u menopauzálních žen se vznikem RS v mladším věku. Poměr mezi počtem RS žen a mužů s PVRs se snižuje – 1,86:1 (Bove et al., 2012).

### Klinický průběh, paraklinická vyšetření u pozdně vzniklé RS

Klinická charakteristika pacientů s pozdně vzniklou RS zdůrazňuje primárně progresivní průběh asi u 83 % pacientů. Motorická symptomatika je dominantní. Reakce na léčbu kortikosteroidy je u PVRs menší (73 %). MR ukazuje typický multifokální supra i infratentoriální výskyt demyelinizačních změn, jsou méně časté cerebelární léze (11 %) a mnohem častější spinální léze (81 %). Gadolinium-ohraničené zvýrazněné (enhancující) léze jsou přítomny méně (15 %). (Obrázky 1 a 2 srovnání MR nálezu u JRS a PVRs.) V likvorovém nálezu nejsou zásadní změny ve výskytu oligoklonální pásů (Kis, Rumberg et Berlitz, 2007). Rozdíly v klinickém průběhu, MR

a likvorové nálezy u dětské RS a PVRs jsou uspořádány do tabulek 2, 3.

### Závěr

Rozdíly v klinickém průběhu, difference v nálezech MR a diskrétní změny likvorových nálezu u nemocných s RS v dětském věku ve srovnání s pacienty nad 50 let přináší podněty k zamyšlení. První klinický projev nemoci může vzniknout nejen v juvenilním období, ale i ve věku nad 80 let. Nezralost imunitního systému a nervové soustavy se v dětském věku projevuje často bouřlivou zánětlivou reakcí s rychlou odezvou na kortikosteroidní léčbu a odezněním neurologického nálezu, kdežto většina starších pacientů má od vzniku onemocnění různě rychlý primárně progresivní průběh s postupnou progresí invalidity, léčbou nepříliš ovlivnitelný. Poměr postižení mezi ženským a mužským pohlavím se mění v závislosti na hormonální aktivitě žen. Dokladem je i to, že výskyt PVRs u menopauzálních žen se blíží procentu děvčátek od 6–10 let. Děti jsou relativně environmentálně naivní, proto u nich dominuje genetické vybavení, ale v procesu dospívání a stárnutí narůstá převaha rizikových faktorů. Mezi rizikové faktory se řadí především styl života a režim, typ životosprávy, kouření, strava, hypovitaminóza D, kmenová mikrobionta a střevní flóra. Předčasná hormonální antikoncepce nebo i hormonální katastrofy, jako je umělý potrat u děvčat anebo hysterektomie a ovariectomie s arteficiální menopauzou může zvrátit průběh nemoci, změnit RR typ v sekundárně progresivní. U starších žen se menopauzální potíže kombinují s projevy RS a často jsou klinicky k nerozlišení. Prolínání těchto vlivů potvrzuje názor, že funkce nervového, imunitního a hormonálního systému jsou pevně spjaty.

### LITERATURA

1. Banwell B. Multiple sclerosis in children. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1: 3–5.
2. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, O'Mahony J, Magalhaes S, Hanwell H, Vieth R, Tellier R, Vincent T, Disanto G, Ebers G, Wambara K, Connolly MB, Yager J, Mah JK, Booth F, Sebire G, Callen D, Meaney B, Dilenge ME, Lortie A, Pohl D, Doja A, Venketaswaran S, Levin S, Macdonald EA, Meek D, Wood E, Lowry N, Buckley D, Yim C, Awuku M, Cooper P, Grand'maison F, Baird JB, Bhan V, Marrie RA. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 436–445.
3. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6: 887–902.

4. Bove R, M, Healy B, Augustine A, Musallam A, Gholiopour T, Chitnis T. Effect of tender on late-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18(10): 1472–1479.
5. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, Yeh EA, Bykova O, Wassmer E, Tardieu M, Kornberg A, Ghezzi A; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 116–127.
6. Dale RC, Brilot F, Banwell B. Pediatric central nervous system inflammatory demyelination: acute disseminated encephalomyelitis, clinically isolated syndromes, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 233–240.
7. Etermadifar M, Abtahi SH, Minagar A, Akbari M, Masaeli A, Tabrizi N. Late-onset multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Arch Iran Med* 2012; 15: 596–598.

8. Kis B, Rumberg B, Berlitz P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255: 697–702.
9. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68: S7–S12.
10. Minden SL, Frankel D, Hadden LS, Srinath KP, Perloff JN. Disability in elderly people with multiple sclerosis: An analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation* 2004; 19: 55–67.
11. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. *Child Neurology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1186.
12. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009; 73: 1543–1550.
13. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Tenenbaum S, International Pediatric MS

Study Group. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 2007; 68: S54–S65.

14. Pollick ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 168–171.

15. Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 354.

16. Schultheiss T, Reichmann H, Ziemssen T. Rapidly progressive course of very late onset multiple sclerosis presenting with Parkinsonism: case report. *Mult Scler* 2011; 17: 245–249.

17. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegri F, Bellacosa A, Ceccarelli A, Pavone I, Livrea P. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 1922–1928.

18. Sorkin L, Molton I, Johnson K, Smith A, Stern M. Assessment and management of the elderly patient with multiple sclerosis. *Healthy Aging Clin Care Elder* [online] 2012; 4: 1–11. [cit. 2016–07–26]. Dostupný z WWW: <http://www.la-press.com/assessment-and-management-of-the-elderly-patient-with-multiple-sclerosis-article-a3035>.

19. Takeuchi T, Ogura M, Sato M, Kawai N, Tanihata H, Takasaka I, Minamiguchi H, Nakai M, Itakura T. Late-onset tumefactive multiple sclerosis. *Radiat Med* 2008; 26: 549–552.

20. Taláb R, Talábová M. Roztroušená skleróza u pacientů v adolescentním věku. *Neurol. praxi* 2013; 14: 144–149.

21. Tenenbaum SN. Treatment of multiple sclerosis and neu-

romyelitis optica in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: S21–S29.

22. Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; 67: 954–959.

23. Vargas-Lowry D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2012; 27: 1394–1407.

24. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, Strober JB, Soares B, Wintermark M, Pelletier D. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol* 2009; 66: 967–971.