proLékaře.cz | 20.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2020S68

Specifika onemocnění ze širšího spektra neuromyelitis optica u dětí

Neuromyelitis optica spectrum disorders – specifics in children

Souhrn

Neuromyelitis optica (NMO) a její širší spektrum onemocnění (NMO spectrum disorders; NMOSD) je vzácnou klinickou skupinou recidivujících zánětlivých astrocytopatií a demyelinizací. NMO/NMOSD se může objevit v jakémkoli věku a bezprostředně ohrožuje postižené jedince kumulující se trvalou disabilitou. Tato práce je zaměřena na specifika NMO/NMOSD u dětí a věnuje se aktuálním informacím o epidemiologii, diagnostice, klinickém obrazu a terapii. Právě včasná diagnóza a zahájení adekvátní terapie zvyšuje každému nemocnému, a dítěti obzvlášť, šance na lepší prognózu.

Abstract

Neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders (NMOSD) are rare clinical conditions of relapsing inflammatory astrocytopathy and demyelination. NMO/NMOSD can occur at any age and endangers a patient with cumulating permanent disability. This paper focuses on specifics of NMO/NMOSD in children and regards current information about epidemiology, diagnostics, clinical course and treatment options. An early diagnosis and appropriate treatment of NMO/NMOSD increase a chance for better outcome in every patient, and especially in a child.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Z. Libá

Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Zuzana Libá, Ph.D.
Klinika dětské neurologie
2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: zuzana.liba@fnmotol.cz

Klíčová slova
neuromyelitis optica – děti – diagnostická kritéria – diferenciální diagnóza – terapie

Key words
neuromyelitis optica – children – diagnostic criteria – differential diagnosis – treatment

Epidemiologie

Neuromyelitis optica (NMO) a její širší spektrum onemocnění (NMO spectrum disorders; NMOSD) je vzácné onemocnění, které se může objevit kdykoli v dětském věku. V rámci chronických demyelinizačních onemocnění je ve věkové kategorii < 11 let výskyt NMO/NMOSD častější než RS. Onemocnění postihuje spíše dívky, ale v kategorii < 11 let není rozdíl mezi pohlavími tolik nápadný [1]. Předpokládá se, že 3–5 % všech pacientů s NMO/NMOSD má první projevy onemocnění před 18. rokem [2]. Ojedinělé prospektivní pediatrické studie ukázaly, že NMO/NMOSD se po první demyelinizační epizodě vyvinula během 3–6letého sledování u 0,6–3,5 % dětí [3–5]. Incidence a prevalence NMO/NMOSD v jednotlivých populačních studiích kolísá s ohledem na použitá inkluzivní diagnostická kritéria, která procházela v posledních letech opakovanými revizemi.

Diagnostika

Aktuální revidovaná diagnostická kritéria NMOSD pro dospělé pacienty z roku 2015 jsou platná také pro pediatrickou populaci [6]. Hlavní rozdíl mezi revizemi z roku 2006 a 2015 je v tom, že starší verze vztahovala klinický obraz na postižení zrakových nervů a/nebo míchy a kladla důraz na přítomnost protilátek proti akvaporinu 4 (AQP4-IgG). Nyní se připouští širší spektrum klinické manifestace. U dětí se objevují určitá specifika v klinickém i laboratorním obraze, která mohou stanovení správné diagnózy ztížit [1,2].

Dle našich zkušeností se séroprevalence AQP4-IgG zdá u dětí nižší než u dospělých. Nicméně srovnání je obtížné, protože závisí na citlivosti esejí a diagnostických kritériích v době, kdy byly studie prováděny [6]. Séropozitivita AQP4-IgG se u dětí s NMO pohybuje mezi 25–65 % [1,8]. Jedna z mála recentních prací, která se soustředila na pe-

proLékaře.cz | 20.5.2024

diatrickou populaci s klinickými projevy podezřelými z NMOSD onemocnění, ukázala, že jen 11 % ze 45 dětí mělo přítomné protilátky AQP4-IgG v séru, zatímco 56 % mělo přítomné protilátky proti myelinovému oligodendrocytárnímu glykoproteinu (MOG-IgG). Vyšetření protilátek MOG-IgG by tedy mělo být jednoznačně doplněno u AQP4-IgG séronegativních dětí s rekurentní optickou neuritidou, akutní myelitidou (typicky longitudinálně extenzivní [longitudinally extensive transverse myelitis; LETM], ale i s krátkými lézemi na MR), kmenovým nebo diencefalickým syndromem, popř. jejich kombinací, u nichž definitivní diagnóza není jasná [8]. Je však nutné si uvědomit, že samotná přítomnost MOG-IgG diagnózu NMOSD nepotvrzuje; musí být nadále splněna klinická a MR kritéria, tak jak je definuje Wingerchuck v revizi z roku 2015 [6]. Tranzitorní výskyt MOG-IgG protilátek je u dětí se zánětlivou demyelinizační epizodou poměrně častý, ale jen u části z nich dochází k relabujícím neurologickým potížím, a to i v odstupu mnoha let. NMOSD je jedním z možných klinických fenotypů tzv. s MOG-IgG asociovaných onemocnění v dětské populaci [9,10].

Dalším faktem, který může ztížit diagnostiku NMO/NMOSD u dětí je, že přítomnost LETM v dětském věku je sama o sobě méně typická pro toto onemocnění než u dospělých. LETM se u dětí může objevit jak v rámci obrazu akutní demyelinizační encefalomyelitidy (ADEM), tak jako monofázická epizoda bez tendence k rekurenci nebo vzácněji u pacientů, kteří později vyvinou RS [11–15]. Při absenci AQP4-IgG v současnosti tedy není možné určit, které dítě je po izolované epizodě LETM ohroženo rozvojem NMOSD [14–16]. Za zmínku také stojí, že optická neuritida, která je častým demyelinizačním projevem v dětském věku, bývá u dětí mladších deseti let až v 70 % oboustranná, může být součástí ADEM a může mít monofázický průběh [17]. Podle jedné studie byli pouze tři ze 44 dětských pacientů s optickou neuritidou nakonec diagnostikováni jako NMO/NMOSD [18]. Vyšetření AQP4-IgG a MOG-IgG by u těchto dětí mělo být provedeno, ale pravděpodobnost zachycení AQP4-IgG pozitivity je nízká.

Co se týká nálezů na MR, jak již bylo řečeno, jsou pro diagnózu NMOSD u dětí vyžadována stejná kritéria jako pro dospělé [6]. Je nezbytné, aby bylo bez ohledu na klinické potíže iniciálně provedeno vyšetření mozku vč. zrakových nervů a míchy, ideálně s podáním kontrastní látky. U mladších dětí bývají – častěji než u dospělých – zachyceny rozsáhlejší nálezy demyelinizace v oblasti mozku, které mohou být asymptomatické. Podobně jako u dospělých jsou typické léze periependymálně v oblastech kolem III. a IV. mozkové komory, ale mohou být také supra- a infratentoriálně [19–21]. Léze v oblasti hemisfér mohou být tumoriformní až splývající a s perifokálním edémem [19]. Sycení lézí se po podání kontrastní látky objevuje asi ve třetině případů. Zejména nálezy v diencefalické oblasti kolem III. komory, hypotalamu a v area postrema na spodině IV. komory jsou těmi, které by měly vzbudit silné podezření na NMO/NMOSD a pomoci odlišit jiné klinické entity [22]. U dětí a dospělých nebyly popsány zásadnější rozdíly v nálezech na zrakových nervech a míše [2]. V případě zrakového nervu pro NMOSD svědčí spíše rozsáhlejší nebo posteriorní postižení zasahující až do chiasmatu nebo bilaterální signálové změny. U míchy dominují centrální signálové změny a postižení krční míchy může přecházet kraniálně do oblasti mozkového kmene [21].

Provedení lumbální punkce není pro diagnózu NMOSD explicitně vyžadováno, ale vyšetření mozkomíšního moku je u dětí s demyelinizačními projevy standardem v rámci diferenciální diagnostiky. Iniciálně bývá přítomna pleiocytóza kolem 100 buněk/µl (i když může být i normální nález) a asi u 30 % dětí oligoklonální produkce IgG protilátek. V porovnání s dětmi s RS je pleiocytóza výraznější a oligoklonální produkce méně častá [1].

Diferenciální diagnostika

Podobně jako u dospělých je nutné vyloučit infekční etiologii zánětlivé demyelinizace a rozlišit projevy NMOSD od RS, což je zásadní pro volbu správné dlouhodobé terapie. Z výše uvedeného vyplývá, že diagnostickou výzvou jsou AQP4-IgG séronegativní pacienti, u kterých musí být důsledně dodržena diagnostická kritéria, tedy přítomnost nejméně dvou hlavních klinických projevů podpořených typickými nálezy na MR. Velmi složité až prakticky nemožné je rozpoznat první ataku NMOSD při ADEM-like projevech rozsáhlých demyelinizací s postižením zrakových nervů a míchy. Vodítkem u této raritní situace může být fakt, že ADEM je u mladších dětí mnohem pravděpodobnější klinickou diagnózou než NMOSD [1]. U dětí po první demyelinizační epizodě je vhodné dlouhodobě sledovat, zda se objeví další typický klinický příznak nebo příznak na MR. Stejně tak je vhodné u podezřelých jedinců opakovaně vyšetřovat AQP4-IgG (zejména v atace před léčbou, popř. v odstupu 3 měsíců), protože u daného pacienta může být množství protilátek pod detekčním limitem metody stanovení a až s časovým odstupem se může pozitivita potvrdit [1]. Klasifikace demyelinizačních syndromů u dětí prochází vývojem a objevují se jednotky jako např. rekurentní optická neuritida nebo ADEM následovaný optickou neuritidou (ADEM-ON), které bývají často asociované s přítomností MOG-IgG protilátek, ale pravděpodobně se jedná o odlišné onemocnění, než jakým je NMO/NMOSD [1,9,23,24]. Mimoto je samozřejmostí vyšetření dalších autoprotilátek spojených se systémovými onemocněními, jako je tomu u dospělých pacientů. I u dětí se mohou kombinovat projevy NMO/NMOSD s dalšími autoimunitami [2,25].

U dětí, které nemají zánětlivý obraz v likvoru a ještě definitivně nenaplnily diagnostická kritéria, je vhodné v diferenciální diagnóze pomýšlet také na vyloučení nezánětlivé etiologie jejich neurologických potíží, tedy na metabolické vady (např. Leberova hereditární optická neuropatie) nebo genetické syndromy postihující bílou hmotu (např. Alexandrova choroba) [26].

Klinické projevy

Nejlépe jsou prostudovány klinické projevy u AQP4-IgG pozitivních pacientů. Dle pediatrických studií je první klinickou prezentací NMO/NMOSD optická neuritida (50–75 %) a transverzální myelitida (30–50 %), samostatně nebo v kombinaci [16–19]. Mezi časté iniciální klinické projevy patří kmenové symptomy, jakými jsou zvracení a postižení hlavových nervů. Přítomné mohou být i cerebelární příznaky. Iniciální ADEM-like projevy byly popsány zhruba u 10 % případů [1,2]. Část pacientů má současně teplotu a mohou mít i epileptický záchvat [1]. Příznaky spojené s dysfunkcí diencefala, tedy narkolepsie, různé endokrinopatie a iontové dysbalance se u dětí vyskytují vzácně, signálové změny na MR v této oblasti zůstávají většinou asymptomatické [17,19].

Průběh je stejně jako u dospělých spojený s častými relapsy. Po 2letém sledování zůstalo bez relapsu pouze 5 % dětí s NMOSD (vs. 27 % dětí s RS) a počet relapsů a jejich tíže byla u dětí s NMOSD v tomto období vyšší než u dětí s RS [1].

Terapie

Bez ohledu na věk je u všech pacientů léčba rozdělena na akutní zvládnutí nové ataky onemocnění a dlouhodobou pre-

proLékaře.cz | 20.5.2024

venci těchto atak. Kontrolované klinické studie u dětí s NMO/NMOSD, ze kterých by vyplývala jednoznačná dlouhodobá doporučení, neexistují. Léčba je v mnoha centrech vedena na základě expertních zkušeností a terapeutické přístupy jsou podobné těm u dospělých [2]. Děti s NMO/NMOSD se k adekvátní preventivní léčbě dostávají obvykle později než děti s RS.

V léčbě akutní ataky je doporučována vysoká dávka steroidů (30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den) po dobu až 5 po sobě jdoucích dní, kterou následuje postupné individuální snižování kortikoidů s ohledem na věk, neurologické postižení a dlouhodobou terapii. Zejména u skupiny pacientů s AQP4-IgG je k úvaze provedení série plazmaferéz (5–7 cyklů). Nicméně pravděpodobnost pozitivní odezvy na tento postup rychle klesá s časem zahájení plazmaferézy od začátku ataky – optimální výsledky lze očekávat, pokud je metoda použita do několika málo dní [27]. V malých studiích byl u části pacientů v případě selhání kortikoterapie popsán efekt vysokých dávek intravenózních imunoglobulinů [28].

V rámci prevence atak je u dětí i dospělých používáno více terapeutických přístupů. Jedním z nejstarších je dlouhodobé podávání azathioprinu (AZA) v dávce 2–3 mg/kg/den samostatně nebo v kombinaci s nízkou dávkou perorálních kortikoidů [29,30]. Modernějším a lépe tolerovaným lékem je mykofenolát mofetil (MMF), jehož podávání také vede ke zmírnění projevů onemocnění, ale teratogenicita je relativní nevýhodou u dívek ve fertilním věku [31,32]. Další možností je moderní léčba monoklonální protilátkou proti CD-20 znaku na B lymfocytech, která vede k depleci B lymfocytů, ale přímo neovlivní vyzrálé paměťové plazmocyty. U dětí je obvykle podáván rituximab (RTX) v dávce 375mg/m2 á 1 týden (4 dávky). Cyklus se opakuje dle stavu B lymfocytů v periferní krvi, většinou á 6 měsíců [33]. U adolescentů lze použít schéma 1 g á 2 týdny (2 dávky). RTX je dobře tolerován a jeho účinnost byla demonstrována při AQP4-IgG pozitivní i negativní formě NMOSD. Relativní nevýhodou je nejistota dlouhodobého dopadu na imunitní systém při opakovaném podávání od nízkého věku [34,35]. Krátká randomizovaná studie, která srovnávala efekt AZA s efektem RTX na počet atak a disabilitu u dospělých pacientů, ukázala efektivitu obou přístupů, ale jednoznačně lepší výsledky při podávání RTX [36]. Ve srovnání AZA, MMF a RTX u dospělých navíc měly MMF a RTX méně nežádoucích reakcí a větší vliv na pokles titru AQP4-IgG [37]. Nyní je RTX společně s AZA a MMF lékem první linie, stále se však řeší otázky ohledně jeho dávkování a management opakovaného podávání. U AQP4-IgG séronegativních dětí s MOG-IgG asociovaným NMOSD je úvaha o vysazení terapie po 2 letech bez relapsu [38].

Dosud méně obvyklou možností, jak zabránit relapsům onemocnění, je opakované podávání intravenózních imunoglobulinů. Tento přístup přichází v úvahu zejména u dětí s MOG-IgG protilátkami a projevy NMOSD, pokud selhává léčba první linie [38].

V současnosti se objevují další terapeutická agens, jakými jsou monoklonální protilátky proti C5 složce komplementu (eculizumab) nebo receptoru interleukinu 6 (tocilizumab nebo satralizumab) a mnoho dalších, ale informace o jejich použití u dětí s NMOSD jsou limitované.

Prognóza

Prognóza NMO/NMOSD je závažná, což může být částečně ovlivněno pozdní nebo nesprávnou volbou dlouhodobé terapie. Krátkodobá prognóza je pro děti s NMO/NMOSD horší než pro děti s RS [1]. I přes léčbu jsou relapsy onemocnění poměrně časté. Limitované dlouhodobé pediatrické studie ukázaly, že děti mají v porovnání s dospělými častější ataky optické neuritidy vedoucí s trvalému postižení zraku, ale nižší mortalitu [39].

Závěr

NMO/NMOSD je vzácným autoimunitním onemocněním, které se může objevit v jakémkoli věku a bezprostředně ohrožuje postižené dítě trvalou disabilitou. Včasná diagnóza a zahájení adekvátní terapie zvyšuje dítěti šance na lepší prognózu. Terapeutická schémata nejsou u dětí jednoznačně definována a vyvíjejí se. Pro dosažení co nejlepšího výsledku je třeba zohlednit individuální vývoj onemocnění a aktuální terapeutické možnosti. Děti s NMO/NMOSD by měly být léčeny na pracovištích, kde mají s touto diagnózou u dětí zkušenosti.

Grantová podpora

Podpořeno projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203-6005 (FN Motol).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Chitnis T, Ness J, Krupp L et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. Neurology 2016; 86(3): 245–252. doi: 10.1212/WNL.0000000000002283.

2. Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. Neurology 2016; 87 (9 Suppl 2): S59–S66. doi: 10.1212/WNL.0000000000002824.

3. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. Lancet Neurol 2011; 10(5): 436–445. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70045-X.

4. Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF et al. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. J Neurol 2012; 259(9): 1929–1935. doi: 10.1007/s00415-012-6441-6.

5. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J et al. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. Neurology 2011; 77(12): 1143–1148. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822facdd.

6. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85(2): 177–189. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729.

7. Fryer JP, Lennon VA, Pittock SJ et al. AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2014; 1(1): e11. doi: 10.1212/NXI.0000000000000011.

8. Lechner C, Baumann M, Hennes EM et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87(8): 897–905. doi: 10.1136/jnnp-2015-311743.

9. Hennes EM, Baumann M, Schanda K et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology 2017; 89(9): 900–908. doi: 10.1212/WNL.0000000000004312.

10. Borisow N, Mori M, Kuwabara S et al. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis. Front Neurol 2018; 9: 888. doi: 10.3389/fneur. 2018.00888.

11. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J et al. Acute disseminated encephalomyelitis. Neurology 2007; 68 (16 Suppl 2): S23–S36. doi: 10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f.

12. Verhey LH, Branson HM, Makhija M et al. Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis: a preliminary study. Neuroradiology 2010; 52(12): 1153–1162. doi: 10.1007/s00234-010-0755-9.

13. Banwell B, Tenembaum S, Lennon VA et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. Neurology 2008; 70(5): 344–352. doi: 10.1212/01.wnl.0000284600.80782.d5.

14. Deiva K, Absoud M, Hemingway C et al. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. Neurology 2015; 84(4): 341–349. doi: 10.1212/WNL.0000000000001179.

15. Nohejlova H, Nytrova P, Liba Z. Akutní myelitida u dětí – soubor 20 dětí. Cesk Slov Neurol N 2018; 81/114(2): 213–219. doi: 10.14735/amcsnn2018213.

16. Tavasoli A, Tabrizi A. Acute Transverse myelitis in children, literature review. Iran J Child Neurol 2018; 12(2): 7–16.

17. Yeh EA, Graves JS, Benson LA et al. Pediatric optic neuritis. Neurology 2016; 87 (9 Suppl 2): S53–S58. doi: 10.1212/WNL.0000000000002822.

18. Absoud M, Cummins C, Desai N et al. Childhood optic neuritis clinical features and outcome. Arch Dis Child 2011; 96(9): 860–862. doi: 10.1136/adc.2009.175422.

proLékaře.cz | 20.5.2024

19. McKeon A, Lennon VA, Lotze T et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. Neurology 2008; 71(2): 93–100. doi: 10.1212/01.wnl.0000314832.24682.c6.
20. Pena JA, Ravelo ME, Mora-La Cruz E et al. NMO in pediatric patients: brain involvement and clinical expression. Arq Neuropsiquiatr 2011; 69(1): 34–38. doi: 10.1590/s0004-282x2011000100008.
21. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology 2015; 84(11): 1165–1173. doi: 10.1212/WNL.0000000000001367.
22. Absoud M, Lim MJ, Appleton R et al. Paediatric neuromyelitis optica: clinical, MRI of the brain and prognostic features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86(4): 470–472. doi: 10.1136/jnnp-2014-308550.
23. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF et al. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: features associated with multiple sclerosis. Neurology 2016; 87 (9 Suppl 2): S67–S73. doi: 10.1212/WNL.0000000000002881.
24. Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. Neurology 2016; 87 (9 Suppl 2): S38–S45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002825.
25. Nytrova P, Kleinova P, Preiningerova Lizrova J et al. Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spectra – retrospektivní analýza klinických a paraklinických nálezů. Cesk Slov Neurol N 2015; 78/111(1): 72–77. doi: 10.14735/amcsnn201572.
26. Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. Neurology 2016; 87 (9 Suppl 2): S28–S37. doi: 10.1212/WNL.0000000000002878.
27. Romeo AR, Segal BM. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. Curr Opin Rheumatol 2019; 31(3): 250–255. doi: 10.1097/BOR.0000000000000603.
28. Trebst C, Jarius S, Berthele A et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group (NEMOS). J Neurol 2014; 261(1): 1–16. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.
29. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. Neurology 2011; 77(7): 659–666. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822a2780.
30. Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability, and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. Mult Scler 2014; 20(11): 1533–1540. doi: 10.1177/1352458514525870.
31. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. Arch Neurol 2009; 66(9): 1128–1133. doi: 10.1001/archneurol.2009.175.
32. Yang Y, Wang CJ, Wang BJ et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol Sci 2018; 385: 192–197. doi: 10.1016/j.jns.2017.12.034.
33. Mahmood NA, Silver K, Onel K. Efficacy and safety of rituximab in pediatric neuromyelitis optica. J Child Neurol 2011; 26(2): 244–247. doi: 10.1177/0883073810381445.
34. Nosadini M, Alper G, Riney CJ et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3(1): e188. doi: 10.1212/NXI.0000000000000188.
35. Gao F, Chai B, Gu C et al. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. BMC Neurol 2019; 19(1): 36 doi: 10.1186/s12883-019-1261-2.
36. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol 2017; 264(9): 2003–2009. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0.
37. Yang Y, Wang CJ, Wang BJ et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol Sci 2018; 385: 192–197. doi: 10.1016/j.jns.2017.12.034.
38. Hacohen Y, Banwell B. Treatment approaches for MOG-Ab-associated demyelination in children. Curr Treat Options Neurol 2019; 21(1): 2. doi: 10.1007/s11940-019-0541-x
39. Collongues N, Marignier R, Zephir H et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. Neurology 2010; 75(12): 1084–1088. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f39a66.