

Çocukluk Çağı Multipl Sklerozları Klinik ve Paraklinik Özellikleri

E. İDİMAN, F. İDİMAN, B. BAKLAN, S. ÖZKIZILTAN, R. ÇAKMUR

ÖZET

Çocukluk Multipl Skleroz (MS)'lerinin ender görülüşü ve atipik semptomları MRG öncesi dönemde klinik tanıda büyük güçlükler neden olmuştur. Literatürde 16 yaş öncesi dönemde başlangıç gösteren, kesin MS tanılı olgu sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine kayıtlı 16 yaş öncesi başlangıca sahip 23 MS (8 E, 15 K) olgusu sunulmaktadır. Bu olgular MS polikliniğine kayıtlı tüm olguların % 5.6'sını oluşturmaktadır. En küçük başlangıç yaşı 9 yıl, ortalama başlangıç yaşı 13.2 yıldır. Ortalama hastalık süresi 12.1 yıl olup, polikliniğimiz tarafından ortalama izleme süresi 5 yıldır. Poser ve ark.'nın kriterlerine göre 20 olgu definite, 3 olgu probable MS'dur. 1 olguda MS için pozitif aile öyküsü vardır. Olguların 15'i remisyon ek-saserbasyonlu, biri primer progressif, 6'sı sekonder progressif seyir göstermiş olup, 1 olgu ilk ataktadır. Son kontrolde ortalama EDSS skoru 3.42'dir. İzleme dönemi içinde 1 olgu eksitus olmuştur. Hastaların % 78.3'ünde beyin sapı, % 60.9'unda piramidal, % 52.2'inde serebellar, % 47.8'inde optik sinir, % 26.1'inde spinal tutuluş ve % 4.3'ünde mental bozukluk saptanmıştır. Bir olguda (% 4.3) izleme döneminde epileptik nöbet ortaya çıkmıştır. Hastaların 18'ine MRG yapılmış, 16 olguda (% 88) MRG da demyelinizan hastalık için pozitif bulgu saptanmıştır. 21 olguda evok potansiyeller incelenmiş, % 66.6'sında patolojik VEP, % 66.6'sında patolojik SEP ve % 38.1'inde patolojik BAEP elde edilmiştir. Bulgularımız literatürdeki çocuk olguların özellikleri ile karşılaştırılmış, erişkinlere göre göstermiş oldukları farklılıklar belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk multipl sklerozu

Düşünen Adam; 1994, 7 (4): 42-46

SUMMARY

Because of the rarity of Multiple Sclerosis (MS) in childhood, the child with suspected MS may present a difficult diagnostic problem. There have been relatively few number of clinical reports of cases with onset of MS under the age of 16. We present clinical data from 23 patients with MS who had onset of disease before 16 years of age, that is 5.6 % of a total population of 412 MS patients. The average age at onset was 13.2 years and the average duration of the disease was 12.1 years. Twenty (78 %) patients had definite MS, 3 patients (13 %) had probable MS according to Poser's criteria. Family history was positive only for one patient. Fifteen (65.2 %) patients had a relapsing-remitting course, 6 patients (26.1 %) had secondary progressive course, 1 patient (4.3 %) had primary progressive course, and 1 patient (4.3 %) had first attack. One patient died during follow-up period. On last control, the average EDSS score was 3.42. Percentage frequencies for neurologic deficits in our patients were brainstem involvement 78.3 %, pyramidal signs 60.9 %, cerebellar signs 52.2 %, optic neuritis 47.8 %, myelopathy 26.1 %, and mental impairment 4.3 %. MRI was performed in 18 patients and 16 of them (88 %) had cerebral white matter lesions in T2 weighted images. In twenty-one patients multimodality evoked potentials were examined, both VEP and SEP showed abnormalities in 14 (66.6 %) of them, BAEP abnormalities were obtained in 8 (38.1 %) of them. In this study, we discussed our findings with the findings of other studies of childhood MS and compared the differences with adult onset cases.

Key words: Childhood multiple sclerosis

GİRİŞ

Puberte öncesi karşılaşılan persistan bir virüs ya da viral fragmanın myelin basic protein (MBP) veya myelinin diğer bazı fragmanlarına karşı otoimmün bir reaksiyon başlattığı, klinik Multipl Skleroz (MS) tablosunun ise bundan yıllarca sonra ortaya çıktığı, MS konusunda çalışanların ortak görüşüdür (2,3,16,24). Multipl sklerozun klinik gösterileri ortaya çıkmadan önce birkaç yıllık latent periyod geçtiği kabul edilmektedir. Faroe adalarındaki epidemiyolojik taramalara dayanarak Kurtzke ve Hylessted bu sürenin 6 veya daha fazla yıl olduğunu öne sürmektedirler (16).

Ancak çocukluk başlangıçlı bazı MS vakalarının ADEM benzeri konfüzyon, konvülsiyon, yaygın beyaz cevher tutulumu ile akut başlaması, uzun latent periyod görüşü ile bağdaşmamaktadır (1,6,7). Çocukluk çağı MS'unun oldukça ender olduğu bilinmektedir (1,10,12,27,28). Klinik tablo erişkin MS'lerinden farklı özellik gösterebilir. Herne değin MS'un erken çocuklukta görülebileceği gerçeği bilinirse de çocukluk MS'larına ilişkin bildiriler son derece sınırlıdır. Ancak MRG'nin duyarlı bir yöntem olarak günlük pratiğe girmesi çocukluk MS'lerinin sanılandan daha fazla olduğu düşüncesini akla getirmektedir (7,10,21,25).

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğine kayıtlı 412 hasta arasında 16 yaş öncesi başlangıca sahip 23 olgu sunulmaktadır.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışmanın materyelini 1986 Ocak - 1994 Haziran tarihleri arasında DETF Nöroloji Anabilim Dalı Mutipl Skleroz polikliniğinde değerlendirilen, 16 yaş öncesi başlangıca sahip 23 MS olgusu oluşturmaktadır. Bu hastalar, polikliniğimize kayıtlı 412 MS'li hastanın % 5.6'sını kapsamaktadır. Çocukluk MS'lerinin klinik özelliklerinin belirlenmesi ve erişkinlerden farklılıklarının saptanması amacıyla her bir olgu; başlangıç yaşı, hastalık süresi, cinsiyet özellikleri, başlangıç belirtisi ve bulguları, klinik seyirleri (Remisyon eksaserbasyon -RE-, sekonder progresyon -SP-, primer progresyon -PP- ve ilk atak), Poser ve ark.'nın yapmış olduğu sınıflamaya

göre tanıları (klinik ya da laboratuvar destekli definit MS ve klinik ya da laboratuvar destekli probable MS), Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) (15)'e göre yetenek sınırlılıkları, aile öyküsü, Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları ve multimodal evok potansiyeller (VEP, SEP, BAEP) açısından değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Onaltı yaş öncesi başlangıca sahip 23 MS olgusu polikliniğimize kayıtlı 412 hastanın (260 K, 152 E) % 5.6'sını oluşturmaktadır. Hastalarımızın 15'i kız, 8'i erkek ve K/E oranı 1.9'dur. Ortalama başlangıç yaşı 13.2 yıl (9-16 yıl), en erken başlangıç 9 yaştır. Ortalama hastalık süresi 12.1 (1-35 yıl), ortalama izleme süresi 5 yıl (3 ay-14 yıl)'dır. Poser ve ark. (23) kriterlerine göre 20 olgu definit (% 87), 3 olgu probable (% 13) MS'dur. Hastaların 15'inde klinik tablo remisyon eksaserbasyonla (% 65.2), 6'sında sekonder progressif (% 26.1), 1 olguda primer progressif (% 4.3) seyretmiştir. Bir olgu (4.3) ilk ataktadır. Bir olgu (% 4.3) ise izleme dönemi içinde eksitus olmuştur. Son kontrol bakıda 6 olguda Expanded Disability Status Scale (EDSS) (15) 5'den büyük, 13 olguda 5'den küçük bulunmuştur (Tablo 1). Bir olgu izleme süresinde eksitus olmuştur. Bir olguda pozitif aile öyküsü vardır.

Tablo 1. Çocukluk MS'lerinde demografik özellikler

Toplam MS hastası = 412
Cinsiyet dağılımı = 260 K, 152 E, (K/E = 1.7)
16 yaş altı başlangıçlı MS hastası = 23 (% 5.6)
Cinsiyet dağılımı = 15 K, 8 E (K/E = 1.9)
Ortalama başlangıç yaşı = 13.2 yıl (9-16 y)
En erken başlangıç yaşı = 9 yıl
Ortalama hastalık süresi = 12.1 yıl (1-35 y)
Ortalama izleme süresi = 5 yıl (3 ay-14 yıl)
1. Klinik tanım: 20 olgu definite MS (% 87) 3 olgu probable MS (% 13)
2. Klinik seyir: RE:15 olgu (% 65.2) SP: 6 olgu (% 26.1) PP: 1 olgu (% 4.3) İlk atak: 1 olgu (% 4.3)
3. Ortalama EDSS skoru: 3.42 (0-10) EDSS > 5: 6 olgu EDSS < 5: 13 olgu
4. Aile öyküsü (+): 1 olgu (% 4.3)
5. Eksitus: 1 olgu (% 4.3)

Tablo 2. Çocukluk MS'lerinde başlangıç belirtileri

	Olgu sayısı	%
Çift görme	10	43.5
Görme bozukluğu	6	26.1
Yürüme bozukluğu	5	21.7
Güçsüzlük	5	21.7
Duyu bozukluğu	3	13.0
Göz kapağında düşme	1	4.3
Yüksek ateş+kusma+güçsüzlük	1	4.3

Tablo 4. Çocukluk MS'lerinde yardımcı inceleme yöntemleri

	Uygulanan olgu sayısı	Patoloji saptanan olgu sayısı	%
MRG	18	16	88
VEP	21	14	66.6
SEP	21	14	66.6
BAEP	21	8	38.1

Başlangıç belirtileri açısından çift görme % 43.5'lik bir değerle ilk sırada yer almıştır. Bunu % 26.1 sıklıkla görme bozukluğu, % 13'lük sıklıkla denge bozukluğu ve % 26.1 ile güçsüzlük izlemiştir. Duyu bozukluğu olguların % 13'ünde, göz kapağında düşme % 4.3'ünde ilk başlangıç semptomu olmuştur. % 4.3 oranında yüksek ateş, kusma ve güçsüzlük şeklinde başlangıç ortaya çıkmıştır (Tablo 2).

İzleme döneminde beyinsapı tutuluşları % 78.3 ile ilk sırayı almış, bunu % 60.9 ile piramidal, % 52.2 ile serebellar, % 47.8 ile optik sinir tutuluşu ve % 26.1 ile spinal bozukluklar izlemiştir. Olguların % 4.3'ünde epilepsi ve yine % 4.3'ünde mental bozukluk saptanmıştır (Tablo 3). Hastaların 18'inde MRG yapılmış bunların % 88'i patolojik bulunmuştur. Multimodal evok potansiyeller 21 hastada yapılmış, % 66.6'sında VEP, % 66.6'sında SEP ve % 38.1'inde BAEP patolojisi saptanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Multipl Skleroz, erken erişkin yaşta başlangıç gösteren bir hastalıktır. Her ne kadar Poser ve ark.'nın (23) tanı kriterlerinde başlangıç yaşı açısından 10-50 yaş gibi geniş bir yaş dilimi bırakılmışsa da, olguların büyük bir çoğunluğu 20-40 yaş arası başlangıca sahiptir.

Literatürde çocukluk MS'lerine ilişkin ilk bildiri

Tablo 3. Çocukluk MS'lerinde klinik tutuluş

	Olgu sayısı	%
Beyin sapı	18	78.3
Piramidal	14	60.9
Serebellar	12	52.2
Optik sinir	11	47.8
Spinal	6	26.1
Mental bozukluk	1	4.3
Epilepsi	1	4.3

Muller (1949) tarafından yapılmış ve İsveç'te 810 hasta içinde 15 yaş öncesi başlangıç gösteren çocuk hasta oranının tüm MS'luların % 5.6'sını oluşturduğu bildirilmiştir (22). Daha sonraki yıllarda Mc Alpine (1973) çeşitli ülkelerden 5700 olguyu içeren bir grupta insidensi % 0.3 olarak saptamıştır. Matthews ve ark. (1985) ise kendi serilerinde 10 yaş öncesi başlangıç gösteren MS'luların tüm MS'lu hastaların % 3'ünü oluşturduklarını bildirmişlerdir (19,20). Duquette ve ark., (1987), Sintern ve ark. (1992) 15 yaş öncesini erken başlangıç için esas almışlar ve çocukluk başlangıçlı MS'luların erişkin MS'luların sırası ile % 2.7 ve % 5'ini oluşturduklarını saptamışlardır (8,28). Bizim 412 MS olgulu serimizde 23 olgu 16 yaş öncesi başlangıca sahiptir ve bu tüm MS olgularının % 5.6'sını oluşturmaktadır.

Literatürde klinik olarak definite MS olarak kabul edilen en küçük olgu 24 aylıktır ve Bejar ve ark. (1984) tarafından bildirilmiştir (4). Literatür gözden geçirildiğinde Brandt ve ark. (1958), Hauser ve ark.'nın (1982) 2 yaş başlangıca sahip olgu bildirimleri dikkati çekmektedir (5,12). Daha sonraki yıllarda DiMario ve ark., (1988), Bauer ve ark. (1990) ayrı ayrı 4 yaş başlangıçlı birer olgu bildirmişlerdir (3,7). Literatür ortalama başlangıç yaşı 9.5 ile 14 yaş arasında değişmektedir (8,27,30). Bizim serimizde en küçük başlangıç yaşı 9'dur ve ortalama başlangıç yaşı 13.2 yıldır.

Çocukluk MS'lerinde cinsiyet dağılımı gözden geçirildiğinde ki bu konuda en geniş seri Duquette ve ark.'na(1987) aittir, olguların % 75.2'si kız, % 24.8'i erkektir ve K/E oranı 3'tür (8). Bizim 23 olgumuzun % 65.2'si kız, % 34.8'i erkek ve K/E oranı 1.9'dur. Ancak Izquierdo ve ark.'nın (1986) otopsi çalışmasına dayalı 12 olgusunun tamamının kız çocuğu oluşu kötü prognozlu bu tabloda çok dikkati çeken bir özellik olmuştur (13).

Çocukluk MS'ları belirti ve bulguları ve bunların görülme sıklığı açısından erişkin MS'larına benzerse de (1,13), bazı farklılıklara da sahiptir. Çocukluk MS'larında görülen ADEM benzeri akut, ateşli, konfüzyon, koma ve konvüziyonlu bir başlangıç erişkin MS'ları için alışılmış bir özellik değildir (1,6,7). BOS'da pleositoz (0-90 hücre/mm³) (6,7,12) ve erişkinlere oranla daha yüksek değerlerde protein artışı (6,12), EEG de bilateral, senkron periodik, SSPE'i düşündüreren deşarjlar (29) bu tip atipik başlangıçlı MS olgularını erişkinlerden ayıran temel özelliklerdir.

Bizim yalnızca 1 olgumuzda hastalık yüksek ateş, kusma ve güçsüzlük ile başlamıştır. Erişkin MS'larında epilepsi görülme sıklığı % 1-5 olarak bildirilmiştir (14). Çocuklarda ise % 16 gibi yüksek bir oranda, fokal ya da jeneralize, erken ya da geç başlangıçlı nöbet gelişmektedir (6,9,13). Bizim 1 olgumuzda hastalığın seyri sırasında ataktan bağımsız jeneralize konvülsiyon ortaya çıkmıştır. Optik nevrit çocuklarda erişkinlerden farklı olarak bilateral ve ardıl gelişmektedir (1,7,22). Çocuklardaki optik nevritlerin 1/3'ünde daha sonradan MS gelişmektedir.

Bu dönemde yapılan MRG incelemesi, erişkinlere oranla daha az oranda MS için ipucu vermektedir (1). Mental bozukluklar çocukluk MS'larında dikkati çeken bir özelliktir. Demansa dek varan kognitif bozukluklar oldukça sık oranda bildirilmektedir (6,13). Bizim 1 olgumuzda mental değişiklik söz konusudur. Erken başlangıçlı olgularda erişkinlerde olduğu gibi okülomotor tutuluşa dikkat çekilmektedir (1). Gerçekten bizim olgularımızın % 43.5'unda da diplopi ilk başlangıç belirtisi olmuştur.

Çocukluk MS'lerinde başlangıç belirtilerinin dağılımı gözden geçirildiğinde Duquette ve ark.'nın (1986) 125 olguluk serisinde duysal belirtiler % 26 ile ilk sırayı almakta, güçsüzlük ve yürüyüş bozukluğu % 19 ile onu izlemektedir. Daha sonra % 14 gibi bir değerle optik nevrit, % 11 oranında diplopi başlangıç yakınması olarak görülmektedir (8). Bizim olgularımız gözden geçirildiğinde ise doplopinin % 43.5 ile ilk sırayı aldığı bu yakınmayı % 26.1 ile vizyon azalmasının izlediği daha sonra denge bozukluğu ve güçsüzlüğün % 26.1 ile başlangıç yakınması olduğu görülmektedir. Başlangıç belirtisi olarak duyu bozukluğu ise olgularımızın sadece % 13'ünde saptanmıştır.

Yerleşmiş klinik tabloda bulguların dağılımı gözden geçirildiğinde Sheremata ve ark. (27) piramidal ve optik sinir tutuluşlarının % 58 gibi bir değerle ilk sırayı aldığını, beyin sapı tutuluşlarının % 53, serebellar ve spinal tutuluşlarının % 17 gibi bir değerle eşit ölçüde görüldüğünü ve olguların % 8'inde mental bozukluk bulunduğunu bildirmektedir. Bizim serimizde beyin sapı tutuluşu % 78.3 ile ilk sırayı almakta; bunu piramidal bulgular (% 60.9), serebellar sendrom (% 52.2), optik sinir tutuluşu (% 47.8), spinal kord tutuluşu (% 26.1) ve mental bozukluk (% 4.3) izlemektedir.

Çocukluk MS'larının seyir özellikleri gözönüne alınırsa literatürde Relapsing-Remitting formu % 56.96, Primer Progressif form % 4-28, Sekonder Progressif form ise % 22-25 arasında değişmektedir (8-23). Bizim serimizdeki olguların ise % 65.2'si Relapsing-Remitting (RR), % 4.3'ü Primer Progressif (PP), % 26.1'i Sekonder Progressif (SP) seyir göstermektedir.

Çocukluk MS'larında prognoz değerlendirildiğinde, literatürdeki bilgiler çocukluk MS'larının olumsuz bir prognoza sahip olduğu şeklindedir. Sheremata ve ark.'nın (1981) 12 olguluk serisinde yalnızca 3 hastanın 5'in altında EDSS skoruna sahip olduğu kalan 9 hastanın 5'inin eksitus olduğu ve eksitus süresinin 4 ay ile 6 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (27). Zelnick ve ark. (1981) ise 6 olguluk bir seride ancak 2 hastanın 5'den küçük EDSS skoruna sahip olduğunu, kalan 4 hastanın 1'inin eksitus olduğu, 3'ünün ise steroide bağımlı olduğunu bildirmektedir (30).

Bizim 23 olgumuzun 19'u klinik kontrolleri MS polikliniğince sürdürülen hastalardır. Diğer 4 olgunun ise kliniğimizle bağlantıları kesilmiştir. İzlediğimiz 1 olgu izleme süreci içinde eksitus olmuştur. 19 olgunun ortalama izleme süresi 5 yıl (3 ay-14 yıl)'dır. Son kontrol bakıda 13 olgu 5'in altında EDSS skoruna sahiptir. Diğer 6 hastanın EDSS skoru 5'in üzerindedir. Muller (1949) ve Leibowitz ve ark. (1964) erken başlangıçlı olguların daha iyi bir prognoza sahip olduğunu bildirmelerine karşın bu konudaki yeni çalışmalar da görüşler çocukluk MS'larının sık relapslı, tedaviye dirençli, mental bozukluklu ve malign seyirli olduğu konusunda birleşmektedir (27,29,30).

Olgularımızın % 87'si klinik özellikler ve MRG bulguları ile definit MS'dir. % 13'lük bir grubu ise ilk atakta ve tek lokalizasyonlu probable MS olgularıdır. Bu değerler literatürde verilenlerle tam bir uyum halindedir (8). 23 olgunun 18'inde (% 78.3) MRG yapılmıştır. Bunların % 88'i demyelinizan hastalık için pozitif bulgu vermiştir. Olguların 21'inde multimodal evok potansiyeller (VEP, SEP, BAEP) incelenmiştir. VEP ve SEP patolojileri % 66.6 ile ilk sırada, BAEP patolojileri % 38.1 ile ikinci sırada yer almıştır. Gerek MRG de patoloji saptanma oranı gerekse evok potansiyel patolojileri açısından çocukluk MS'ları erişkinlerden büyük farklılık göstermemektedir (1,17,26,28).

Sonuç olarak, bu çalışma çocukluk çağı multipl sklerozlarının herne değin ender görülse ve bazı alışılmamış başlangıç belirtilerine sahip olsa da, temel klinik bulgular ve seyir açısından erişkinlerde benzer özellikler taşıdığını ortaya koymuştur. MRG multipl skleroz için spesifik olmasa bile yüksek sensitivitesi nedeniyle çocukluk MS'lerinde de erişkin MS'lerinde olduğu gibi çok önemli bir tanı aracıdır.

KAYNAKLAR

- Allen RJ: Disorders primarily of white-matter. Swain KF, Wright FS (ed). The practice of pediatric neurology. CV Mosby Company, St Louis, 2:885-891, 1982.
- Alter M, Zhen-xin Z, Davanipour Z, Sobel E, Zibulewski J, Schwartz G, Friday G: Multiple sclerosis and childhood infections. *Neurology* 36:1386-1389, 1986.
- Bauer HJ, Hanefeld F, Christen HJ: Multiple sclerosis in early childhood. *Lancet* 10:1190, 1990.
- Bejar JM, Ziegler DK: Onset of multiple sclerosis in a 24-month-old child. *Arch Neurol* 41:881-882, 1984.
- Brandt S, Glydensted C, Offner H, Melchior JC: Multiple sclerosis with onset in a two year old boy. *Neuropediatrics* 12:75-82, 1981.
- Bye AME, Kendall B, Wilson J: Multiple sclerosis in childhood: A new look. *Developmental Medicine & Child Neurology* 27:215-222, 1985.
- DiMario FJ, Berman PH: Multiple sclerosis presenting at 4 years of age: Clinical and MRI. *Clinical Pediatrics* 27:32-37, 1987.
- Duquette P, Murray TJ, Pleines J, Ebers GC, Sadovnick D, Weldon P, et al: Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 9:359-363, 1987.
- Ebers GC: Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Asbury AK, Mc Khann GM, Mc Donald WI (ed). *Diseases of the nervous system*. Philadelphia, WB Saunders 1268-81, 1986.
- Golden SG, Woody CR: The role of nuclear magnetic resonance imaging in the diagnosis of MS in childhood. *Neurology* 37:689-693, 1987.
- Guerit JM, Argiles AM: The sensitivity of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis. A comparison with magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 70:230-238, 1988.
- Hauser SL, Bresnan MJ, Reinherz EL, Weiner HL: Childhood multiple sclerosis: Clinical features and demonstration of changes in T cell subsets with disease activity. *Ann Neurol* 11:463-468, 1982.
- Izquierdo G, Lyon-Caen O, Marteau R, Martinez-Parra, Lhermitte F, et al: Early onset multiple sclerosis. Clinical study of 12 pathologically proven cases. *Acta Neurol* 73:493-497, 1986.
- Kinnunen E, Wikstrom J: Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 27:729-33, 1986.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 11:1444-1452, 1983.
- Kurtzke JF, Hyllested K: Multiple sclerosis in the Faroe Islands. II: Clinical update, transmission and the nature of MS. *Neurology* 36:307-32B, 1986.
- Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, Kastrukoff LF, Oger JF, Li DKB, Paty DW: Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: A prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 41:657-660, 1991.
- Leibowitz U, Halpern L, Alter M: Clinical studies of MS in Israel. *Arch Neurol* 10:502-512, 1964.
- Matthews WB: Course and prognosis. Matthews WB, Mc Alpine's (ed). *Multiple sclerosis*: Edinburg, Churchill Livingstone.
- Mc Alpine D: Multiple sclerosis: A review. *Br Med J* 2:292-295, 1973.
- Miller DH, Robb SA, Ormerod IEC, Pohl KRE, Mac Manus DG, et al: Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white-matter diseases of childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology* 32:97-107, 1990.
- Müller R: Studies on disseminated multiple sclerosis, with special reference to symptomatology, course and prognosis. *Acta Med Scand* 133:61-64, 1949.
- Poser CM, Patz DW, Scheinberg L, McDonald L, Davis SA, et al: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13:227-231, 1983.
- Riikonen R, Ketonen L, Sipponen J: Magnetic resonance imaging, evoked responses and cerebrospinal fluid findings in a follow-up study of children with optic neuritis. *Acta Neurol* 77:44-49, 1988.
- Riikonen R: The role of infection and vaccination in the genesis of optic neuritis and multiple sclerosis in children. *Acta Neurol* 80:425-431, 1989.
- Scafoli V, Rumi V, Cimino C, Angelini L: Childhood multiple sclerosis: Multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging comparative study. *Neuropediatrics* 22:15-23, 1991.
- Sheremata W, Brown SB, Curless RR, Dunn HG: Childhood multiple sclerosis: A report of 12 cases. *Ann Neurol* 10:304, 1981.
- Sindern E, Haas J, Stark E, Wurster U: Early onset MS under the age of 16: Clinical and paraclinical features. *Acta Neurol* 86:280-284, 1992.
- Tsuda M, Miyazaki M, Tanaka Y, Kuzuhara S: A case report of childhood multiple sclerosis with periodic synchronous discharge on EEG. *No-To-Hattatsu* 6:612-616, 1991.
- Zelnik N, Gale AD, Shelburne SA: Multiple sclerosis in black children. *Child Neurology* 6:53-57, 1991.