

Protocole de traitement
d'encéphalomyélite disséminée aigue (ADEM)
pédiatrique

Tanja Adamovic, pédiatre-fellow soins intensifs
France Gauvin, pédiatre-intensiviste
Chantal Buteau, pédiatre-infectiologue
Elie Haddad, pédiatre-immunologue
Michel Vanasse, neurologue
Jean-Claude Décarie, neuroradiologiste

CHU Sainte-Justine
Université de Montréal
Octobre 2007

Plan du protocole

1. ADEM : définition et critères diagnostiques
2. Investigations
3. Prise en charge
4. Algorithme de traitement
5. Diagnostic différentiel
6. Suivi
7. Annexe 1 : Évidences thérapeutiques dans la littérature
8. Annexe 2 : Algorithme de traitement, Bennetto and N. Scolding
9. Annexe 3 : Diagnostic différentiel entre ADEM et SEP
10. Annexe 4: Flow chart/decision tree for the diagnosis of ADEM, recurrent ADEM, multiphasic ADEM, and pediatric MS
11. Annexe 5: EDSS (Expanded Disability Status Scale)
12. Annexe 6: Bibliographie

Définition:

ADEM (monophasique) [1]

L'ADEM est une maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC) de cause présumée inflammatoire. Le début est aigu ou sub-aigu et affecte des régions multifocales du SNC. La présentation clinique doit être polysymptomatique et doit inclure une encéphalopathie outre une atteinte motrice, sensitive ou cérébelleuse, est constituée d'une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- ◇ Changement de comportement, par ex. confusion, irritabilité excessive
- ◇ L'altération de l'état de conscience, par ex. léthargie, coma
- ◇ L'événement devrait être suivi par l'amélioration, soit clinique ou sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou par l'amélioration des deux, mais il peut y avoir des déficits résiduels
- ◇ Pas d'histoire d'épisode clinique compatible avec un événement démyélinisant au préalable
- ◇ Aucune autre étiologie ne peut expliquer l'événement
- ◇ Les symptômes et les signes nouveaux ou fluctuants ainsi que les trouvailles nouvelles sur l'IRM se produisent au cours des 3 mois suivant la présentation initiale d'ADEM et sont considérés comme faisant partie de l'événement aigu

Diagnostic

Il n'existe aucun test pathognomonique d'ADEM. Le diagnostic définitif se fait le plus souvent sur l'évolution clinique.

Le diagnostic d'ADEM nécessite l'exclusion des autres maladies qui peuvent atteindre le SNC et se manifester par un tableau clinique similaire (sclérose en plaque (SP), infections du SNC, vasculite ou désordres auto-immuns du SNC).

Le diagnostic est basé sur :

1. un haut niveau de suspicion clinique
2. l'histoire (infection ou immunisation au préalable),
3. l'examen physique et l'examen neurologique,
4. une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR),
5. une imagerie par résonance magnétique (IRM),
6. la réponse à la thérapie et
7. un suivi à long terme (évolution clinique et radiologique).

Critères diagnostiques

1. Apparition des symptômes de façon aiguë/sub-aiguë
2. Patient sans antécédent neurologique inexpliqué
3. Présentation clinique: symptômes constitutionnels (malaise, fièvre, céphalée, léthargie, nausée, vomissement) et/ou signes et symptômes neurologiques multifocaux
4. Altération de l'état de conscience [2]
5. Généralement, le développement de la symptomatologie neurologique survient 1 mois post infection ou 3 mois post immunisation [3]
6. Dans le pluspart des cas le LCR est anormal (policytémie – pléiocytose lymphomonocytaire, protéinorachie); possible présence de bandes oligoclonales (synthèse intrathécale d' immunoglobulines) [4] de courte durée, limitée au LCR [5]
7. Neuroimagerie démontrant une/des lésion(s) focale(s) ou multifocale(s), impliquant essentiellement la substance blanche, sans évidence radiologique de lésions destructives de la substance blanche préalable
8. IRM cérébral (Pondération T2 et FLAIR) démontrant :
 - grandes lésions (> 1 à 2 centimètres), multifocales, hyperintenses dans la substance blanche supratentorielle ou infratentorielle;
 - atteinte de la substance grise, surtout les noyaux gris centraux et le thalamus [1]
 - rarement, présence d'une grande lésion simple (≥ 1 à 2 centimètres), essentiellement dans la substance blancheL'IRM de la moelle épinière peut démontrer une/des lésion(s) confluite(s) intramédullaire(s) avec rehaussement variable, mais la lésion cérébrale est obligatoire pour le diagnostic d'une ADEM [1]
9. Décours monophasique est classique mais décours multiphasique n'exclut pas ADEM, si critères d'ADEM récurrent ou d'ADEM multiphasique sont présents

Investigations

A. Recherche d'agents infectieux :

1. Analyses de base :

Sérum I à prélever précocement au début de la maladie pour la sérologie (tube bouchon rouge, 1-2 mL)

Sérum II à prélever avant de donner IVIG ou autres produits sanguins

Sérologie sang: anti-HBs, Anti-core HB IgM, anti-HAV (IgM, IgG), anti-HVC (IgG), EBV (VCA IgM), CMV (IgM, IgG), HSV (IgM, IgG), VIH, Varicelle zoster (IgM), Maladie de Lyme, Mycoplasma pneumoniae (MP), RPR (syphilis)

Cultures virales: selles, urine, gorge, sécrétions naso-pharyngées (SNP)

Culture bactérienne: selles

Hémoculture avant le début de toute nouvelle antibiothérapie

Gorge: PCR MP

LCR: Coloration de gram, VDRL

cultures virales et bactériennes

PCR groupe Herpes, MP, entérovirus, adénovirus

2. Autres tests spécifiques à faire dépendamment du contexte épidémiologique et de la présentation clinique, en accord avec consultant en maladie infectieuse (incluant le 2^{ième} sérum pour les virus respiratoires et/ou les arbovirus).

B. Analyses biochimiques, immunologiques et hématologiques

Analyses sanguines

1. Hématologie : FSC (GR, Hb, Protéines, globules blancs avec différentielle, décompte lymphocytaire avec les sous-populations lymphocytaires (envoyé au laboratoire du Dr Le Deist) - (LT (lymphocyte T) CD4, CD8, naifs, mémoire, LB (lymphocyte B), LB mémoires, NK (natural killer))

2. Biochimie : Na, K, Cl, Glucose, BUN, Créatinine, AST, ALT

3. Analyses immunologiques: VS, CRP, IgG, IgA, IgM, C3, C4, facteur rhumatoïde, ANA, ANCA, Anti-DNA, Anti-Histone, Anti-SM, SSA, SSB, Anti-Cardiolipides, Anti-phospholipides, Anti-coagulant lupique, VDRL (réaction croisée avec Anti-Cardiolipides, Anti-phospholipides)

4. Endocrinologie : TSH, T4

5. Autres : Vitamine B12, tests métaboliques (aminoacides sériques, acides organiques dans l'urine, lactate, pyruvate, ammoniac)

6. Recherche d'activation des macrophages : Triglycérides, ferritine, albumine, fibrine

7. ± Recherche de profil de cytokines – (lorsque disponible)

8. ± Bandes oligoclonales sériques

9. ± Autres tests spécifiques selon clinique et complications

3. Autres analyses du LCR

1. Décompte cellulaire avec différentiel des leucocytes
2. Biochimie (protéines, glycémies, Cl etc)
3. ±Recherche d'IgG [5]
4. ±Ratio albumine LCR/albumine sérum [6], [5]
5. ±IgG index [6]
6. ±Recherche du profil de Bandes oligoclonales
7. ±Niveau de cytokines dans LCR

C. Imagerie médicale :

- IRM : Pondération T2 et FLAIR, cérébrale et de la moelle épinière dès que ADEM suspecté ; à répéter si résultat négatif (le temps entre le début des symptômes et confirmation par IRM = 2-25 jours) [2]
- Dans les cas atypiques (ex. tumor-like) l'IRM peut être complétée par une séquence à pondération de diffusion et par des séquences après injection du produit de contraste.

D. Études électrophysiologiques

1. EEG
2. Étude des vitesses de conduction nerveuse (ECN) et si indiqué, EMG (examen à l'aiguille) si indiqué, pour tous les patients, au moment de l'atteinte maximale motrice ou des nerfs crâniens (garder haut niveau de suspicion d'une atteinte de SNP et répéter EMG/ECN selon l'avis du neurologue)
Recherche de neuropathie axonale et neuropathie démyélinisante par identification de :
 1. augmentation du temps de latence motrice et/ou,
 2. diminution des vitesses de conduction motrice et/ou
 3. diminution de l'amplitude des potentiels d'action moteurs et/ou
 4. augmentation du temps de latence sensitive et/ou
 5. diminution des vitesses de conduction sensitive et/ou
 6. diminution de l'amplitude des potentiels d'action sensitifs, et/ou
 7. prolongation ou absence de l'onde F et/ou
3. Une étude des potentiels évoqués somesthésiques, des potentiels évoqués auditifs ou des potentiels évoqués visuels peut être faite selon les manifestations cliniques.

E. Examen ophtalmologique

Fond d'œil pour éliminer névrite optique [7]

Prise en charge

Consultations:

Maladies infectieuses, neurologie, immunologie, ergothérapie, physiothérapie, neuropsychologie, psychologie, orthophonie, neurochirurgie

Thérapie :

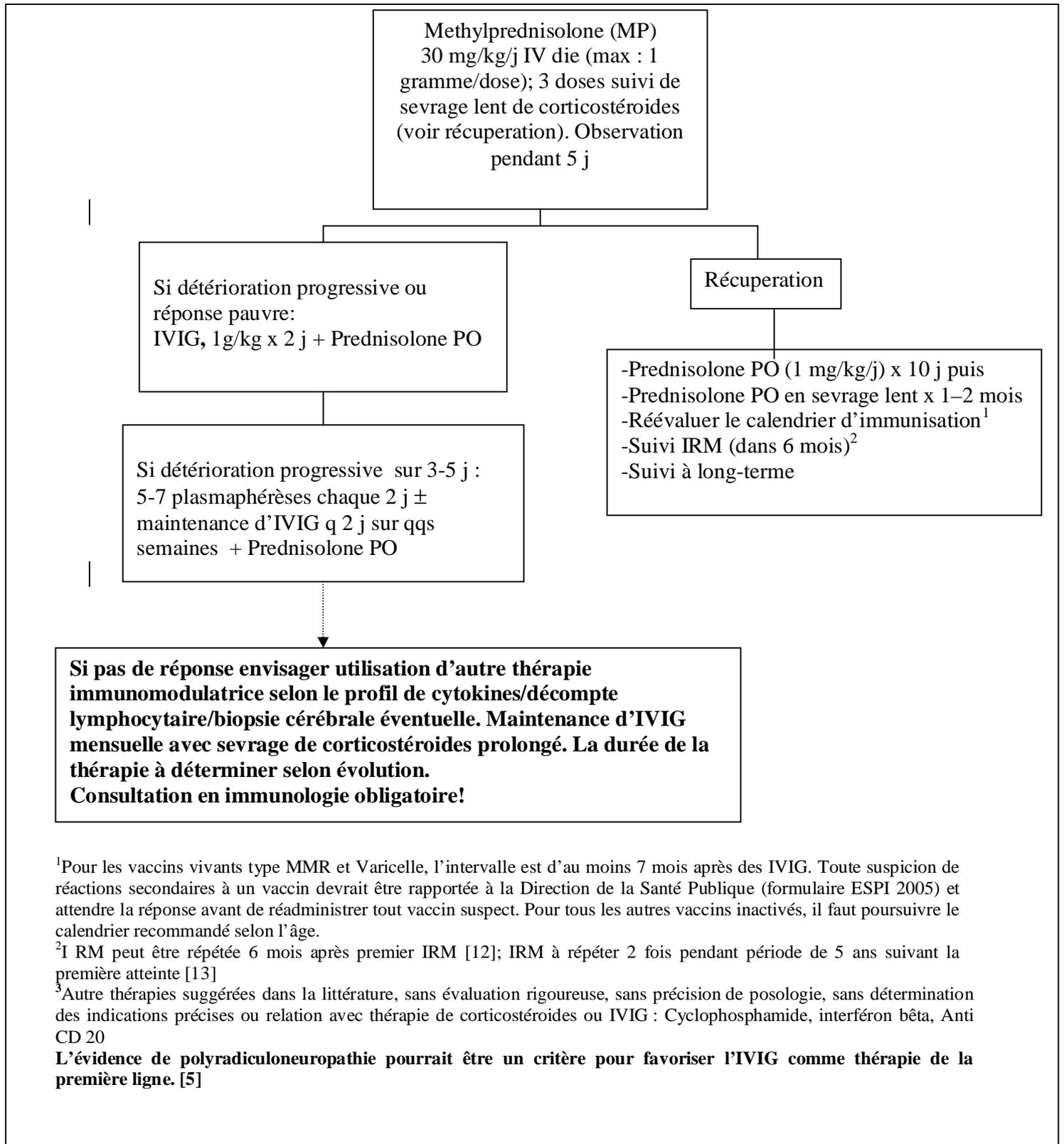
Il n'y a aucune thérapie standard pour l'ADEM. L'approche thérapeutique est basée sur l'analogie présumée entre la pathogenèse de l'ADEM et celle de la sclérose en plaques. [8] Malgré le manque d'évidence provenant des études, la thérapie de l'ADEM doit être basée sur deux principes: "Frapper vite et frapper fort" pour éviter une réaction inflammatoire non contrôlée et des dommages irréversibles.

Des régimes de traitement différents sont utilisés (annexe 1). Il est important de débiter le traitement rapidement et il faut se souvenir que l'apparition des changements radiologiques (IRM) peut survenir de 2 et 25 jours après le début de la symptomatologie neurologique. Si la suspicion clinique est suffisamment élevée, la thérapie ne devrait pas être retardée malgré une IRM normale, ce qui peut être le cas au tout début de la maladie. [2]

L'algorithme de traitement suggéré est basé sur quelques études pédiatriques, sur les résultats d'une étude adulte [9], sur l'étude de Keegan sur l'efficacité de la plasmaphérèse dans les maladies démyélinisantes du SNC [10], sur l'algorithme proposé par L. Bennetto and N. Scolding [11] et sur notre expérience et notre réflexion sur la pathogenèse de l'ADEM.

L'algorithme du traitement d'une ADEM associée à un syndrome Guillain Barré (atteinte démyélinisante combinée du SNC et SNP) devrait probablement être modifiée à cause des possibles effets néfastes des corticostéroïdes sur les nerfs périphériques (et muscles dénervés) déjà lésés par une réaction inflammatoire. Dans ce cas, il est probablement justifié d'utiliser les immunoglobulines (IVIG) au lieu des corticostéroïdes comme thérapie de première ligne; Quoiqu'aucune donnée dans la littérature existante ne discute de la thérapie spécifique dans ces-cas, il est intéressant de noter que dans l'étude de Marchioni et al [5], 9 des 10 patients qui présentaient une atteinte combinée du SNP et du SNC et qui ne s'étaient pas améliorés avec la corticothérapie, ont bien répondu à l'administration d'immunoglobulines

Algorithme de traitement suggéré :



¹Pour les vaccins vivants type MMR et Varicelle, l'intervalle est d'au moins 7 mois après des IVIG. Toute suspicion de réactions secondaires à un vaccin devrait être rapportée à la Direction de la Santé Publique (formulaire ESPI 2005) et attendre la réponse avant de réadministrer tout vaccin suspect. Pour tous les autres vaccins inactivés, il faut poursuivre le calendrier recommandé selon l'âge.

²IRM peut être répétée 6 mois après premier IRM [12]; IRM à répéter 2 fois pendant période de 5 ans suivant la première atteinte [13]

³Autre thérapies suggérées dans la littérature, sans évaluation rigoureuse, sans précision de posologie, sans détermination des indications précises ou relation avec thérapie de corticostéroïdes ou IVIG : Cyclophosphamide, interféron bêta, Anti CD 20

L'évidence de polyradiculoneuropathie pourrait être un critère pour favoriser l'IVIG comme thérapie de la première ligne. [5]

Diagnostic différentiel d'ADEM

Il existe un grand nombre de maladies se manifestant par une démyélinisation du SNC et qui ont un mode de présentation clinique similaire à l'ADEM.

Les diagnostics différentiels le plus importants sont :

1. Leucoencéphalomyélite hémorragique aiguë (AHEM) ou maladie de Weston-Hurst : forme rare, hyper-aiguë et plus sévère qu'ADEM classique et communément fatale. L'évolution est plus rapide, avec des caractéristiques systémiques prononcées. Les convulsions sont fréquentes et le coma habituel.
2. La Sclérose en plaques (SEP) et ses variantes : diagnostic différentiel le fréquent.
3. Myélite transverse et maladie de Devic ou neuromyérite optique : garder haut niveau de suspicion pour les lésions démyélinisantes cérébrales
4. Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP) causé par le virus JC: dans les cas d'immunodéficience tels SIDA, immunosuppression post-greffe etc.
5. Neurosarcoïdose
6. Myélinolyse centro-pontique et myélinolyse extra-pontique : causé par déséquilibre hydro-sodé et correction d'hyponatrémie, immunosuppression post-transplantation (cyclosporine en particulier)
7. Leucodystrophie
8. Tumeur du SNC, primaire ou métastatique
9. Forme neurologique de lymphohistiocytose familiale

Diagnostic différentiel entre ADEM et SEP

Le diagnostic différentiel le plus fréquent à envisager est la distinction entre la première poussée de SEP et l'ADEM.

Les différences qui existent entre les deux conditions sont constituées surtout de tendances, sans lignes de distinction strictes.

Le décours monophasique était, dans le passé, la composante obligatoire de la définition d'ADEM, mais ce n'est plus le cas car actuellement, on reconnaît l'existence d'ADEM en rechute et d'ADEM récurrent.

Comme tout syndrome provoqué par une infection, l'ADEM se présente généralement en hiver et au printemps et plus de 50 % de patients ont une histoire d'infection au cours des quelques semaines précédant les symptômes neurologiques. Bien que les infections puissent précipiter une rechute de SEP, l'association avec les infections et les variations saisonnières sont moins prononcées (16 % de SEP patients ont une infection au préalable).

L'ADEM est plus fréquent chez les enfants que chez les adultes comparativement à la SEP. Il existe une prépondérance masculine faible dans l'ADEM alors que la SEP est deux fois plus fréquent chez les femmes. Dans l'ADEM, les symptômes constitutionnels sont présents plus souvent, la présentation neurologique est polysymptomatique et fréquemment associée à une encéphalopathie, la névrite optique est habituellement bilatérale. Dans la SEP, les symptômes constitutionnels à la présentation sont rares, les symptômes neurologiques sont monosymptomatiques, lentement progressifs et moins sévères et la névrite optique est habituellement unilatérale.

Les lésions au niveau de l'IRM dans l'ADEM sont dans la substance blanche sous-corticale, avec implication assez fréquente du cortex et de la substance grise profonde alors qu'ils sont

d'une manière caractéristique, dans la substance blanche périventriculaire et péri calleuse chez les patients avec SEP [14]. Les lésions d'ADEM sont plus grandes et moins bien délimitées que celles de la SEP. Les lésions d'ADEM sont parfois caractérisées par un effet de masse et un rehaussement avec le gadolinium qui est uniforme; l'œdème cérébral n'est pas rare, Les lésions de SEP sont rarement caractérisés par un effet de masse et un œdème; le rehaussement avec gadolinium est hétérogène. L'IRM fait au suivi est habituellement normal ou améliorée chez les patients avec ADEM.

Les patients avec ADEM ont souvent des marqueurs inflammatoires élevés (Leucocytes, VS) et une lymphopénie tandis que ces analyses sont habituellement normales chez les patients avec SEP. Dans l'ADEM, le LCR est caractérisé par une pléocytose lymphomonocytaire, une albumine et des protéines élevées mais peut aussi être complètement normal. Dans la SEP le LCR est caractérisé par la présence de synthèse intrathécale de bandes oligoclonales et d'IgG. L'évolution de l'ADEM est souvent bonne avec une récupération fréquemment complète alors que la SEP est caractérisé par une évolution fluctuant (Relapsing-Remitting variante) avec des attaques ou poussées clairement définies (les rechutes) suivies par une récupération complète ou partielle (les remissions) ou par évolution progressive avec déficit neurologique qui augmente lentement et constamment au cours du temps et ce, avec ou sans rechutes. Entre les poussées, les symptômes peuvent résoudre complètement, mais les problèmes neurologiques permanents persistent souvent et s'accumulent au cours du temps.

ADEM en rechute: ADEM récurrent vs MDEM [1]:

- **ADEM récurrent** – Nouvel épisode d'ADEM avec récurrence des signes et symptômes initiaux, au moins 3 mois après l'épisode d'ADEM primaire, sans atteinte de nouvelles régions anatomiques du SNC, tel qu'évalué par l'histoire, l'examen neurologique et l'imagerie.
 - L'épisode ne survient pas durant le traitement avec les corticostéroïdes et survient au moins 1 mois après la fin de la thérapie
 - L'IRM ne démontre aucune nouvelle lésions; les lésions originales peuvent être plus grandes
 - Aucune meilleure explication de l'épisode n'existe

- **MDEM (ADEM multiphasique)** – ADEM suivi d'un nouvel événement clinique, qui comprend les critères d'ADEM, mais qui implique de nouvelles régions anatomiques du SNC, tel qu'évalué par l'histoire, l'examen neurologique et l'imagerie.
 - L'épisode subséquent doit survenir : 1) au moins 3 mois après le début de l'ADEM initial et 2) au moins 1 mois après la fin de la thérapie aux corticostéroïdes
 - L'épisode subséquent doit inclure une présentation polysymptomatique associée à l'encéphalopathie, avec des signes et des symptômes neurologiques qui diffèrent de l'épisode initial (l'encéphalopathie peut être similaire à l'épisode initial)
 - L'IRM démontre de nouvelles lésions et démontre aussi une résolution partielle ou complète des lésions associées à l'épisode initial d'ADEM

Suivi

1. Surveiller le score “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) à l’admission, pendant l’hospitalisation et au congé [10],[13]
2. Suivi à long terme en neurologie, ergothérapie, physiothérapie, neuropsychologie, psychologie, orthophonie selon les besoins individuels des patients
3. IRM de contrôle 6 mois après la présentation lorsque il y a indication clinique [12]
4. Après une première IRM normale, les patients devraient être réexaminés et avoir au moins deux IRM pendant les 5 ans suivants, pour exclure la persistance d'activité inflammatoire dans la substance blanche [13]

Annexe 1 : Évidences thérapeutiques dans la littérature

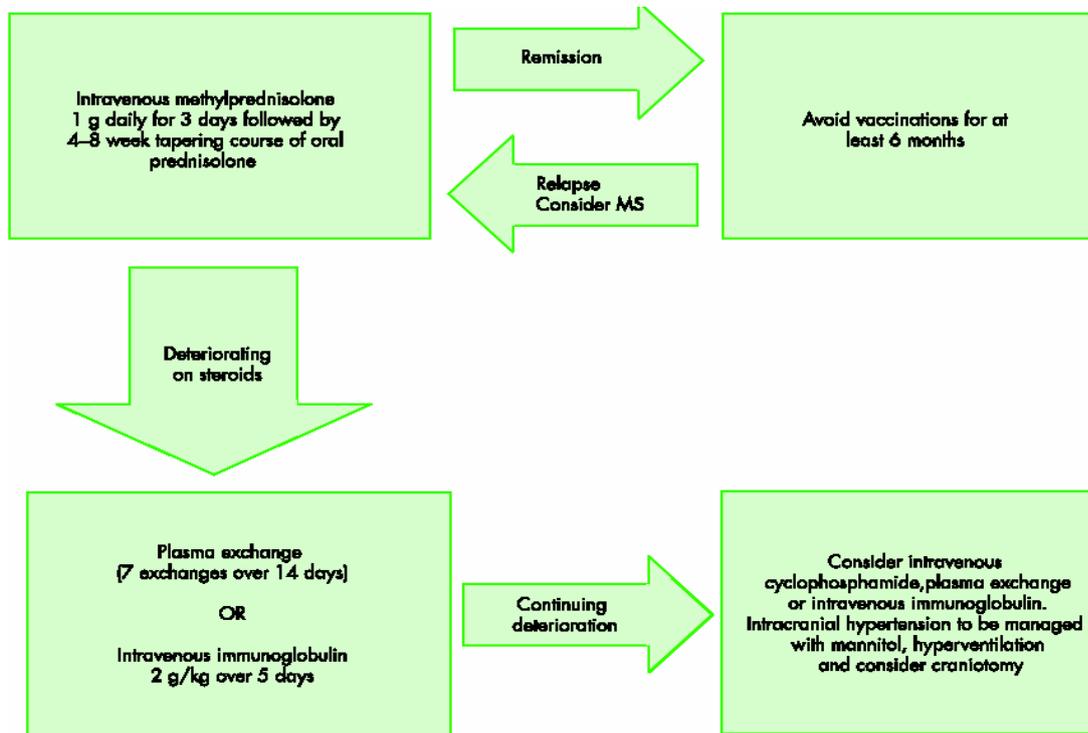
Auteur	Murthy et al. [15]	Dale et al [16]	Hynson et al.[17]	Tenembaum et al. [13]	Leak et al.[18]	Keegan et al.[10]	Khurana et al.[2]	Schwarz et al.[9]
Devis/ Période d'étude	R Jan 1995- march 2001	1985 - 1999	R Jan.1993 - Dec. 1998.	P March 1988- July 2000	R/P 1991-1998 1998-2000	R 1984 –2000	R 1998-2003	R 1988-1999
Pays	USA	UK	Australia	Argentina	USA	USA	USA	Germany
# patients	18	35	31	84	42	10 (59)*	13	26 (42) *
Age (ans)	7 (2,5 – 22)	3 – 15	2 – 16	4.5 (0,4-16)	6.5 (0.8-18)	11-75*	5-17	33 (19–61)
Sex, F :M	7 :11	16 :19	18 :13	1:1.8	18 :24	37:22*	5:8	28 : 14*
Traitement avec CS (n)	11	25	23	80	33	54 *	12	41*
Type de CS, doses, durée de Rx	Predn 2mg/kg/j x 5-7 j Dexa 0,5mg/kg/j x 5-7 j MP 20mg/kg/j x 5j	MP 30mg/kg/j x 5j	MP 10-20mg/kg/j x3-5 j	Dexa 1mg/kg/jx 10j Predn 2mg/kg/j x 10j Deflazacort 3mg/kg/j MP 30 mg-1g/kg/j x 3-5j	MP ou Dexa	MP ≥ 7 mg/kg/j x 5j	MP 20-30 mg/kg/j x 5 j.	MP 500 mg iv x 5 j.
Sevrage, durée	Oui, Si Predn ou Dexa : 1-2 sem Si MP 4-6 sem	Oui, MDEM : 0.5-8 sem et ADEM :0.5-16 sem	Oui (19 patients)	Oui 4-6 sem	Oui 2 sem – 60 j	?	Oui 2 sem	variable
IVIG (n)	2	0	2	0	8	2	6	1
Autre thérapies (n)	Non	Non	Non	Non	Non	CY(5) IN (1) EP (59)	EP (6)	CY (7)
Rechute	1	7	4	8	?	11	1	14
Décès	0	0	0	0	1	2	0	1 *

R :rétrospective, P :prospective, MP :MethylPrednisolone, PR : Prednisolone, Dexa : Dexamethasone, CY :cyclophosphamide,

IN : Interféron β -1a, EP – Échange plasmatique, Tx – thérapeutique, Rx médicaments, j :jour, sem : semaine,

*maladies sévères démyélinisantes du SNC incluant ADEM

Annexe 2: L'algorithme de traitement proposé par L. Bennetto and N. Scolding [11]



Annexe 3: Diagnostic différentiel entre ADEM et SEP

ADEM		MS
< 10 years	↔ Age ↔	> 10 years
Present	↔ Encephalopathy ↔	Absent
Polysymptomatic	↔ Symptoms and signs ↔	Monosymptomatic
Bilateral	↔ Optic neuritis ↔	Unilateral
Cortical and deep grey matter lesions	↔ MR lesions* ↔	Periventricular/ callosal lesions
Lymphocytosis	↔ CSF ↔	Intrathecal IgG
No new lesions	↔ Follow up MRI ↔	New lesions

Figure 3 Clinical and investigation differences between ADEM and MS (trends only). *MR lesions other than white matter.

Référence: [16]

Annexe 4: Flow chart/decision tree for the diagnosis of ADEM, recurrent ADEM, multiphasic ADEM, and pediatric MS [11]

Table 2 Comparative features of ADEM and multiple sclerosis (MS)

	More likely in ADEM	More likely in MS
▶ Age	Children	Adults
▶ Sex	Slight male preponderance in children reversed in adults	Approximately twice as common in women
▶ Symptoms	Antecedent infection Antecedent immunisation Usually more severe Fever Headache Meningism Coma Brainstem symptoms Seizures Multifocal neurological deficit	Usually less severe Unilateral optic neuritis Slowly progressive symptoms
▶ CSF	Bilateral optic neuritis Pleocytosis Raised albumin fraction Raised protein	Oligodonal bands
▶ MRI	Larger lesions Mass effect and oedema Grey matter involvement Uniform gadolinium enhancement Normal or resolving follow up scan (no new lesions)	Periventricular lesions Heterogeneous gadolinium enhancement T1 hypointensities ("black holes") New lesions on follow up scan

CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging.

Annexe 5: EDSS (Expanded Disability Status Scale) [10, 13]

0–2.5 = examen neurologique normal, signes anormaux sans déficit

3–4.5 = signes anormaux avec déficit mais patient ambulateur sans aide

5–6.5 = déficit sévère avec assistance à la marche

7–9 = impossibilité de marcher, restriction à chaise roulante ou lit

10 = décès dû à la maladie démyélinisante

Annexe 6: bibliographie

- [1] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12.
- [2] Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, Valencia I, Hardison HH, Yum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):431-6.
- [3] Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1673-80.
- [4] Davenport RD, Keren DF. Oligoclonal bands in cerebrospinal fluids: significance of corresponding bands in serum for diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Chem*. 1988 Apr;34(4):764-5.
- [5] Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology*. 2005 Oct 11;65(7):1057-65.
- [6] Christensen O, Clausen J, Fog T. Relationships between abnormal IgG index, oligoclonal bands, acute phase reactants and some clinical data in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1978 Aug 25;218(4):237-44.
- [7] Kotlus BS, Slavin ML, Guthrie DS, Kodsi SR. Ophthalmologic manifestations in pediatric patients with acute disseminated encephalomyelitis. *J Aapos*. 2005 Apr;9(2):179-83.
- [8] Tselis A. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2001 Nov;3(6):537-42.
- [9] Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1313-8.
- [10] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):143-6.
- [11] Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar;75 Suppl 1:i22-8.
- [12] Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child*. 2005 Jun;90(6):636-9.
- [13] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1224-31.
- [14] Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Nov;120 (Pt 11):2059-69.
- [15] Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):e21.
- [16] Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 Dec;123 Pt 12:2407-22.
- [17] Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1308-12.
- [18] Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Aug;23(8):756-64.