

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

SMER: NEUROLOGIJA

Blažo D. Nikolić

**MEHANIZMI UTICAJA KLINIČKIH I
PARAKLINIČKIH PARAMETARA NA
NASTANAK ONESPOSOBLJENOSTI I
PROGRESIJU MOŽDANOG OŠTEĆENJA U
KORELACIJI SA PRIMENJENIM
TERAPIJSKIM MODALITETIMA KOD DECE
I ADOLESCENATA SA MULTIPLOM
SKLEROZOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2021

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

MODUL: NEUROLOGY

Blažo D. Nikolić

**MECHANISMS OF INFLUENCE OF
CLINICAL AND PARACLINICAL
PARAMETERS ON THE OCCURRENCE OF
DISABILITY AND PROGRESSION OF BRAIN
DAMAGE IN CORRELATION WITH
APPLIED TREATMENT MODALITIES IN
PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2021

PODACI O MENTORIMA, ČLANOVIMA KOMISIJE ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE I DATUM ODBRANE

MENTORI

Mentor: vanredni profesor, Jasna Jančić, neuropsihijatar, specijalista uže specijalizacije iz kliničke farmakologije i farmakoterapije, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Mentor: vanredni profesor, Janko Samardžić, klinički farmakolog, specijalista uže specijalizacije iz bolesti zavisnosti, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

ČLANOVI KOMISIJE

Prof. dr Jelena Drulović, redovni profesor, neuropsihijatar, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – predsednik komisije

Prof. dr Šarlota Mesaroš, vanredni profesor, neurolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu – član komisije

Prof. dr Evica Dinčić, redovni profesor, neurolog, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu – član komisije

DATUM ODBRANE

ZAHVALNICA

Neizmernu zahvalnost dugujem svojoj mentorki prof. dr Jasni Jančić na ukazanom poverenju, strpljenju, svim savetima, nesebičnoj i neizmernoj podršci i mentorstvu tokom školovanja i izrade doktorske disertacije. Veliku zahvalnost dugujem i komentoru prof. dr Janku Samardžiću na savetima, predlozima i profesionalnoj podršci tokom izrade doktorske disertacije.

Posebno se zahvaljujem na saradnji, stručnoj pomoći i podršci, svakodnevnoj dostupnosti i zajedničkoj želji da istrajemo i nepredujemo tokom izrade disertacije, mojim kolegama i prijateljima doc. dr Ivanu Zaletelu i dr Nikoli Ivančeviću. Nadam se da ćemo nastaviti uspešnu stručnu i naučnu saradnju u godinama i decenijama koje dolaze.

Zahvaljujem se svim članovima komisije: prof. dr Jeleni Drulović, prof. dr Šarloti Mesaroš, prof. dr Evici Dinčić na korisnim savetima i sugestijama koje su mi pružili za vreme školovanja, izrade i pisanja ove disertacije.

Istraživači deo ove doktorske disertacije urađen je u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu i veliku zahvalnost dugujem kolegama i upravi Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladicu. Takođe se zahvaljujem rukovodstvu i kolektivu Doma zdravlja u Kovinu na prijateljskoj podršci.

Najveću zahvalnost i ljubav dugujem svojoj porodici tati Draganu, mami Oliveri, sestri Jovani, kao i devojci Jeleni, Hani i Vuku koji su me podržavali, motivisali i bodrili tokom čitavog školovanja i izrade doktorske disertacije. Hvala vam na bezgraničnoj ljubavi, podršci, strpljenju i razumevanju.

PODACI O DOKTORSKOJ DISERTACIJI

MEHANIZMI UTICAJA KLINIČKIH I PARAKLINIČKIH PARAMETARA NA NASTANAK ONESPOSOBLJENOSTI I PROGRESIJU MOŽDANOG OŠTEĆENJA U KORELACIJI SA PRIMENJENIM TERAPIJSKIM MODALITETIMA KOD DECE I ADOLESCENATA SA MULTIPLOM SKLEROZOM

Sažetak

Uvod: Dečja i adolescentna multipla skleroza (PedMS) je retka, neurodegenerativna, autoimuna i inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema.

Cilj istraživanja je analiza karakteristika PedMS, procene značaja kliničkih i parakliničkih parametara u nastanku onesposobljenosti i evaluacija efikasnosti i bezbednosti imunomodulatorne terapije.

Pacijenti i metode: Retrospektivna analiza kliničkih i parakliničkih parametara sprovedena u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu je obuhvatila 54 pacijenta, uzrasta od 7 do 18 godina sa PedMS.

Rezultati: Prosečni uzrast $16,4 \pm 1,7$ godina. Najčešći simptom bolesti je optički neuritis (ON). Zabeležen je veliki broj relapsa bolesti, prosečno 3,3. Više od 44% pacijenata je imalo potpuni oporavak od prvog ataka bolesti. Pacijenti sa motornim deficitom i znacima moždanog stabla imaju veći EDSS. Oligoklonalne trake su bile pozitivne kod 68,5% pacijenata. Vizuelni evocirani potencijali (VEP) su na početku bolesti bili patološki kod 76,9% pacijenata. Oko 40% pacijenata ima klinički asimptomatske lezije na VEP. Periventrikularne promene je imalo 94,4%, a više od 77% infratentorijalne promene na magnetnoj rezonanci. Imunomodulatorna terapija je primenjena kod 25,9% pacijenata, bez ozbiljnih neželjenih reakcija.

Zaključak: Ovo je prvo istraživanje o PedMS u Srbiji i na Zapadnom Balkanu. Zabeležen je rani početak bolesti, dobar oporavak i nizak stepen neurološke onesposobljenosti. VEP amplituda može imati prediktivni značaj u oporavku vida, a produžena latencija je glavni pokazatelj ON. Najčešće se javljaju periventrikularne i infratentorijalne promene na MR koje nisu direktno povezane sa neurološkom onesposobljenošću. Imunomodulatorna terapija dovodi do sprečavanja progresije moždanog oštećenja sa povoljnim bezbednosnim profilom.

Ključne reči: dečja i adolescentna multipla skleroza, kliničke karakteristike, relapsi, vizuelni evocirani potencijali, oligoklonalne trake, magnetna rezonanca, imunomodulatorna terapija, terapija relapsa

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

Udk br:

INFORMATIONS ABOUT DOCTORAL DISSERTATION

MECHANISMS OF INFLUENCE OF CLINICAL AND PARACLINICAL PARAMETERS ON THE OCCURRENCE OF DISABILITY AND PROGRESSION OF BRAIN DAMAGE IN CORRELATION WITH APPLIED TREATMENT MODALITIES IN PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

Abstract

Introduction: Pediatric multiple sclerosis (PedMS) is a rare neurodegenerative, autoimmune and inflammatory disease of the central nervous system.

Aim: The aim of the research is to analyze the characteristics PedMS, evaluation of the importance of clinical and paraclinical parameters in the development of disability and to evaluate the efficacy and safety of immunomodulatory therapy.

Patients and Methods: This retrospective study of clinical and paraclinical parameters was performed at the Clinic of Neurology and Psychiatry for Children and Youth, which involved 54 PedMS patients, aged 7 to 18 years.

Results: Average age was 16.4 ± 1.7 years. The most common symptom of the disease was optic neuritis (ON). A large number of disease relapses have been reported, with a mean of 3.3 disease relapses. More than 44% of patients had complete recovery after the onset attack of the disease. Patients with motor deficits and signs of brainstem deficit had a higher EDSS. Oligoclonal bands were positive in 68.5% of patients. VEP was abnormal in 76.9% of patients at the onset of the disease. Approximately 40% of patients had clinically asymptomatic lesions on VEP. Periventricular lesions were present in 94.4% patients and more than 77% of patients had infratentorial lesions on magnetic resonance imaging (MRI). Immunomodulatory therapy was applied in 25.9% of patients, without severe adverse events to the applied therapy.

Conclusion: This is the first study of PedMS in Serbia and in the Western Balkans. Early onset of the disease, a good recovery and lower levels of neurological disability were noted. VEP amplitudes may have predictive significance in the recovery of vision, and prolonged latency is a major indicator of ON. The most common lesions on the MRI were periventricular and infratentorial which were not directly associated with neurological disability. Immunomodulatory therapy prevented the progression of brain damage with a favorable safety profile.

Key words: Pediatric multiple sclerosis; Clinical characteristics; Relapse; Visual evoked potentials; Oligoclonal bands; Magnetic resonance imaging; Immunomodulatory therapy; Treatment of relapses

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Neurology

Udk No:

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Istorijski osvrt.....	1
1.2 Epidemiološke determinante multiple skleroze	1
1.3 Epidemiološke determinante multiple skleroze kod dece i adolescenata.....	3
1.4 Etiologija dečje i adolescentne multiple skleroze	5
1.4.1 Geografska širina	6
1.4.2 Gojaznost	6
1.4.3 Vitamin D	6
1.4.4 Ultraljubičasto zračenje	6
1.4.5 Infekcije	7
1.4.5.1 Epštajn–Barov virus (engl. Epstein-Barr virus, EBV).....	7
1.4.5.2 Citomegalovirus	7
1.4.5.3 Herpes simpleks virus tip 1	7
1.4.6 Genetika.....	7
1.4.7 Porodična anamneza	8
1.4.8 Zloupotreba cigareta – pušenje	8
1.4.9 Uticaj polnih hormona	8
1.4.10 Trudnoća i dojenje	9
1.4.11 Gastrointestinalne bakterije – crevne mikrobiote	9
1.4.12 Drugi nepotvrđeni faktori rizika za razvoj dečje i adolescentne multiple skleroze.....	9
1.4.12.1 Ozon	10
1.4.12.2 Konzumiranje alkohola i kofeina	10
1.5 Patofiziologija i imunopatogeneza dečje i adolescentne multiple skleroze	10
1.5.1 Autofagija u multiploj sklerozi	12
1.6 Patohistološki nalaz u multiploj sklerozi.....	13

1.7 Podela dečje i adolescentne multiple skleroze prema kliničkom toku	14
1.7.1 Radiološki izolovani sindrom	14
1.7.2 Klinički izolovani sindrom	15
1.7.3 Relapsno remitentni tok bolesti	16
1.7.4 Progresivni tok.....	16
1.8 Klinička slika, simptomi i znaci bolesti dečje i adolescentne multiple skleroze	18
1.8.1 Optički neuritis	18
1.8.2 Motorni simptomi	18
1.8.3 Simptomi i znaci lezije malog mozga.....	19
1.8.4 Simptomi i znaci lezije moždanog stabla	19
1.8.5 Senzitivni simptomi	19
1.8.6 Poremećaj funkcije sfinktera	19
1.8.7 Poremećaji seksualnih funkcija	19
1.8.8 Bol.....	19
1.8.9 Encefalopatija	19
1.8.10 Epileptični napadi	20
1.8.11 Kognitivni poremećaji	20
1.8.12 Poremećaji raspoloženja	20
1.8.13 Umor/zamor.....	20
1.9 Dijagnoza dečje i adolescentne multiple skleroze.....	21
1.9.1 Paraklinički panel ispitivanja u dečjoj i adolescentnoj multiploj sklerozi	26
1.9.1.1 Magnetna rezonanca mozga i kičmene moždine	26
1.9.1.2 Analiza likvora u dijagnostici dečje i adolescentne multiple skleroze	27
1.9.1.2.1 Oligoklonalne trake	28
1.9.1.3 Vizuelni evocirani potencijali	28
1.9.1.4 Optička koherentna tomografija.....	29
1.10 Diferencijalna dijagnoza dečje i adolescentne multiple skleroze.....	29

1.10.1 Akutni transverzalni mijelitis	31
1.10.2 Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM).....	31
1.10.3 Bolest iz spektra neuromijelitis optika (NMOSD)	32
1.10.4 Dečji i adolescentni optički neuritis (ON)	32
1.10.5 Mijelin oligodendrocitni glikoprotein povezan spektar bolesti (MOGSD).....	33
1.11 Terapija multiple skleroze kod dece i adolescenata	33
1.11.1 Terapija relapsa/ataka ili egzacerbacija bolesti	33
1.11.2 Terapija koja modifikuje prirodni tok bolesti	34
1.11.3 Terapija u fazi ispitivanja	40
1.12 Prognoza multiple skleroze kod dece i adolescenata	40
1.13 Biomarkeri u multiploj sklerozi	40
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	42
3. MATERIJAL I METODE	43
3.1 Anamnestički podaci i klinički parametri	43
3.2 Paraklinički parametri	44
3.2.1 Vizuelni evocirani potencijali (VEP).....	44
3.2.2 Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP)	44
3.2.3 Auditivni evocirani potencijali (AEP)	45
3.3 Terapijski modaliteti.....	45
3.4 Statistička obrada podataka	45
4. REZULTATI	46
4.1 Demografske karakteristike.....	46
4.2 Klinički tok i simptomi	47
4.3 Dijagnostički postupci.....	49
4.4 Vizuelni evocirani potencijali	52
4.5 Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP).....	55
4.6 Auditivni evocirani potencijali	55

4.7 Terapija.....	55
5. DISKUSIJA	58
6. ZAKLJUČCI:	71
7. LITERATURA	72

1. UVOD

Multipla skleroza (engl. Multiple sclerosis, MS) je hronična, neurodegenerativna, autoimuna i inflamatorna bolest centralnog nervnog sistema (CNS) (Filippi et al, 2018). MS predstavlja neizlečivu bolest i jedan od najčešćih uzroka netraumatskog invaliditeta kod mladih odraslih osoba u svetu (Multiple Sclerosis International Federation, 2013). Najčešće se javlja između druge i pete decenije života, a dijagnoza se veoma retko postavlja posle 50. godine života (Milo et al, 2010), kao i u razvojnom dobu, pre 18. godine (Huang et al, 2017; Milo et al, 2010). Glavna patološka karakteristika bolesti je nakupljanje demijelinizacionih plakova u sivoj i beloj masi mozga i kičmene moždine (Filippi M et al, 2018). Multipla skleroza kod dece i adolescenata (engl. *Pediatric multiple sclerosis* – PedMS) je retko oboljenje koje se javlja kod 2,5 do 10% od ukupnog broja obolelih (Waldman et al, 2016). Poslednjih godina PedMS posebno zaokuplja pažnju istraživača u kliničkoj i naučnoj zajednici širom sveta zbog svojih specifičnosti u pogledu etiologije, patofiziologije, radiološke prezentacije i farmakoterapijskih protokola.

1.1 Istorijski osvrt

Prvi zvanični opis MS dao je francuski neurolog i osnivač savremene neurologije Žan-Marten Šarko (*Jean-Martin Charcot*) (Ransohoff et al, 2015). Šarko je 1868. godine opisao tri klasična simptoma bolesti: intencioni tremor, nistagmus i dizatriju, koju su kasnije bili poznati pod nazivom Šarkov trijas (Orrell 2005). Ovim opisom je posebno napravio razliku između paralize agitans (lat. *Paralysis agitans*), kasnije Parkinsonove bolesti i multiple skleroze. Pored kliničkog opisa, Šarko je u svom istraživanju opisao patohistološke nalaze kao sklerozu sa plakovima (fr. *la sclérose en plaques*). Šarko je takođe zabeležio da su bolesnici verovatno imali i problem u kognitivnim funkcijama opisujući „značajno slabljenje pamćenje” i „lagani gubitak ideja” (Orrell 2005; Kumar 2011).

Pretpostavlja se da je možda najraniji opis MS bio 1395. godine, kod bolesnice uzrasta 16. godina iz Holandije. Na osnovu dokumenata ona je imala akutno nastale tegobe sa padom tokom klizanja, a kasniji su se javljali i simptomi kao što su: gubitak vida na jednom oku, bol i slabost (Orrell 2005). Ovo bi mogao da bude ne samo prvi opis MS, već i prvi opis dečje i adolescentne multiple skleroze. Pojedini autori smatraju da je Šarkov učenik Pjer Mari (*Pierre Marie*) prvi opisao 13 slučajeva dece i adolescenata sa multiplom sklerozom (Hanefeld 2007).

Značajni istorijski opisi su i neuropatologija MS Davsona (engl. *Dawson*) i saradnika, zatim promene i patološki nalazi u cerebrosposinalnoj tečnosti kod bolesnika sa MS, kao i Riversov (engl. *Rivers*) opis eksperimentalnog autoimunog encefalomijelitisa (Ransohoff et al, 2015). Krajem 50-ih godina XX veka dečja i adolescentna multipla skleroza (PedMS) definisana je kao poseban entitet (Hanefeld 2007).

Uvođenje magnetne rezonance u dijagnostiku MS tokom 80-ih godina XX veka značajno je izmenilo dijagnostički panel i ubrzalo postavljanje dijagnoze (McDonald et al, 2001).

Neophodno je da se napomene da je 1993. godine odobren i prvi lek supkutani interferon beta 1 b za lečenje relapsno remitentne forme MS (Ransohoff et al, 2015).

1.2 Epidemiološke determinante multiple skleroze

Prva savremena deskriptivna epidemiološka istraživanja publikovana su 1922. godine. Ovu studiju je sproveo Davenport (*Davenport*) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) i pokazao je da se MS češće javlja kod osoba koje su skandinavskog porekla u odnosu na druge etničke grupacije (Davenport 1922). Da lokalni geografski faktori mogu da imaju uticaj na nastanak MS pokazao je Stajner (engl. *Steiner*) 1938. godine (Steiner 1938). Prvi populacioni registar je osnovao Hilested (*Hyllested*) 1. januara 1948. godine u Danskoj (Koch-Henriksen, Hyllested 1988). Takođe, Svank (*Swank*) i saradnici su naglasili značaj gradijenta geografske širine u nastanku MS u studiji koja je sprovedena na osnovu podataka od 1935. do 1948. godine (Swank et al, 1952).

Najvažniji epidemiološki parametri za praćenje određenih bolesti u opštoj populaciji su incidencija i prevalencija. Prevalencija je epidemiološki i statistički pojam kojim se izražava ukupan broj obolelih osoba unutar neke populacije u određenom vremenskom trenutku u odnosu na celu populaciju. Incidencija predstavlja broj novih osoba koji razviju određenu bolest ili dožive određeni zdravstveni problem u određenom trenutku ili tokom određenog vremenskog perioda (najčešće tokom jedne godine) (Spronk et al, 2019). Osnovni uslov da bi se sprovedla epidemiološka istraživanja je postavljanje tačne i konačne dijagnoze bolesti. Epidemiolozima i kliničarima je ovo bio najveći problem, da se proceni incidencija i prevalencija obolelih od MS i PedMS, do formiranja dijagnostičkih kriterijuma (Pekmezović 2013) za MS 2001. godine (McDonald et al, 2001) i PedMS 2007. godine (Krupp et al, 2007). Smatra se da je najznačajniji epidemiološki parametar za praćenje broja obolelih od MS prevalencija. Do podataka o incidenciji MS, kao i broju novoobolelih je veoma teško doći zbog velike heterogenosti bolesti i varijabilnosti kliničke slike (Pekmezović 2013).

Na osnovu podataka iz 115 zemalja, koje pokrivaju 87% svetske populacije, procenjuje se da 2020. godine oko 2,8 miliona ljudi (35,9 na 100 000 stanovnika) u svetu boluje od MS. Procenjuje se da je broj obolelih za 30% veći u odnosu na 2013. godinu (Walton et al, 2020). Smatra se da je ovo oboljenje najčešći uzrok onesposobljenosti mladih odraslih osoba (2). Prevalencija MS se značajno razlikuje u različitim geografskim regionima (Glaser A et al, 2019). Najviša prevalencija zabeležena je na prostoru Severne Amerike i severe Evrope i dostiže više od 100 obolelih na 100 000 stanovnika. Za razliku od Japana gde je zabeležena prevalencija od 2 obolela na 100 000 stanovnika (Howard J et al, 2016).

Na osnovu prijavljenih registara bolesti, procenjuje se da u je Evropi od MS obolelo od 500 do 700 000 ljudi, na osnovu publikacije Glasera (engl. *Glaser*) i saradnika iz 2019. godine (Glaser A et al, 2019). U Danskoj, koja ima jedan od najznačajnijih i najstariji populacioni registar za MS, prijavljenja je stopa prevalencije od 232 na 100 000 stanovnika u 2013. godini (Koch-Henriksen et al, 2015). Studija koja se bavila incidencijom i prevalencijom MS u Norveškoj sugerisala je da je došlo do značajnog porasta incidencije od 1961. do 2014. godine sa 1,9 na 8,0 na 100 000 stanovnika, dok je prevalencija obolelih od MS porasla sa 20 na 203 na 100 000 stanovnika (Grytten N et al, 2015). Francuska studija je prijavila ukupnu stopu prevalencije od 155,6 na 100 000 stanovnika. Takođe, u ovoj studiji je registrovana i veća prevalencija u severoistočnoj Francuskoj (190 do 200 na 100 000) i niža u južnoj i zapadnoj Francuskoj (126 do 140 na 100 000) (Foulon S et al, 2017). Kumulativna prevalencija tokom 17 godina u SAD u 2017. godine bila je u rasponu 337,9 na 100 000 stanovnika (851 749 osoba sa MS) do 362,6 na 100 000 stanovnika (913 925 osoba sa MS), bez PedMS pacijenata (Wallin et al, 2019). Rezultati pokazuju da je u Kanadi značajan porast obolelih i procenjuje se da je prevalencija 290 obolelih na 100 000 stanovnika (Gilmour et al, 2018). Studije koje su sprovedene u Južnoj Americi su uglavnom regionalnog karaktera. Publikacija saradnika iz Paname sugerisala je da je prevalencija u toj zemlji 5,2 na 100 000 (Gracia et al, 2009).

Prema do sada dostupnim podacima za Republiku Srbiju objavljene su tri regionalne studije na osnovu kojih se izvodi zaključak da Republika Srbija spada u grupu zemalja sa visokom prevalencijom MS. Prema istraživanju Pekmezović i saradnika prevalencija MS u populaciji Beograda je iznosila 41,5 na 100 000 stanovnika 1996. godine. Tončev i saradnici objavili su rezultate prevalencije od 64,9 obolelih na 100 000 stanovnika 2006. godine (Tončev et al, 2011), dok je studija Gavrić-Kezić za Zlatiborski okrug ukazala na prevalenciju od 57,1 oboleli na 100 000 stanovnika (Gavrić-Kezić et al, 2007). Do sada nisu publikovani nacionalni i zvanični radovi o prevalenciji MS u Republici Srbiji. Na osnovu rada Valtona (engl. *Walton*) i saradnika prevalencija MS je 136 obolelih na 100 000 stanovnika. Smatra se da su u Srbiji obolele oko 11 972 osobe. Takođe se smatra da je od tog broja oko 33 % osoba muškog i 67 % ženskog pola. Statistički podaci za PedMS nisu prikazani za Republiku Srbiju (Walton et al, 2020).

1.3 Epidemiološke determinante multiple skleroze kod dece i adolescenata

PedMS je retka autoimuna, inflamatorna i neurodegenerativna bolest CNS čija je glavna patološka karakteristika demijelinizacija na nivou mozga i kičmene moždine (Nikolić et al, 2020). Najveći broj radova prijavljuje da su MS i PedMS retke ili veoma retke bolesti, koja najčešće pogađaju mlade odrasle osobe (Filippi et al, 2018, Nikolić et al, 2020), ali ovo oboljenje je i najčešće progresivno neurološko oboljenje kod mladih. PedMS se prema do sada publikovanim studijama najčešće javlja kod oko 2 do 11% obolelih od MS (Jančić et al, 2018).

Definicija retkih bolesti u svetu se delimično razlikuje. U SAD retka bolest je definisana zakonom kao oboljenje koje pogađa manje od 200 000 ljudi u SAD (Orphan Drug Act. PUBLIC LAW 97-414-JAN. 4, 1983). U Evropskoj uniji (EU) Komisija za javno zdravlje je definisala da su retke bolesti one koje pogađaju manje od 5 ljudi na 10 000 stanovnika u EU, odnosno ne više od 1 osobe na 2 000 stanovnika (https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/events/special-features/world-rare-diseases-day_en). Na osnovu mišljenja Evropske komisije od 5 000 do 8 000 različitih retkih bolesti pogađa 6 do 8% stanovništva EU, odnosno između 27 i 36 miliona ljudi (https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/events/special-features/world-rare-diseases-day_en). PedMS kao retka bolest nije klasifikovana ni u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10, ni 11, ali je klasifikovana u registru retkih bolesti kao ORPHA:477738 (<https://www.orpha.net/>).

Na osnovu podataka iz 47 zemalja sveta do 2020. godine prijavljeno je preko 30 000 obolelih od PedMS (Walton et al, 2020). Sedam godina ranije, 2013. godine, autori iz trideset i četiri države sveta su prijavili samo 7 000 obolelih od PedMS (Walton et al, 2020). Srbija ni 2013, ni 2020. godine nije prijavila broj obolele dece od PedMS za istraživanje koje su sproveli Valton i saradnici (Walton et al, 2020). Prema našim saznanjima incidencija i prevalencija PedMS u Srbiji do sada nisu procenjivane.

Prema pojedinim studijama registrovane su različite stope incidencije ove retke bolesti razvojnog doba među različitim zemljama sveta. Na osnovu nevelikog broja objavljenih studija kod obolelih od PedMS najviša stopa incidencije je zabeležena na Sardiniji (2,85/100 000 osoba godišnje), a najniža na Islandu (0,45/100 000 osoba godišnje) (Dell'Avvento et al, 2016; Waldman et al. 2016). Registar bolesti za MS Danske je zabeležio prosečnu godišnju stopu incidencije PedMS od 0,79/100 000 osoba godišnje i malu učestalost javljanja do 11. godine života kod dečaka, i 9. godine kod devojčica (Boesen et al, 2018). Međutim, rezultati jedne novije studije iz Danske (tabela broj 1), pokazuju značajno višu incidenciju. Uzrast u kojem se beleži najviša incidencija bolesti je između 13. i 16. godine života (Waldman et al, 2016). Deca i adolescenti mlađi od 15 godina postižu rizik za razvoj PedMS i MS, kao rizik koji postoji na prostoru/području u koje se sele. Ovo je posebno izraženo kada se seoba dešava iz regiona sa malom prevalencijom PedMS i MS u

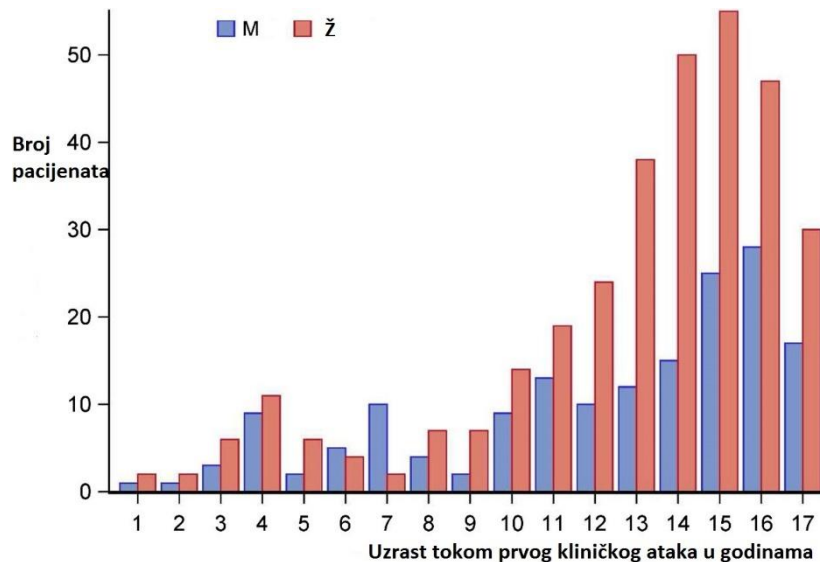
regione sa većom prevalencijom (Pena, Lotze 2013). Rezultati nekih od studija koje su procenjivale incidenciju i prevalenciju u Evropi i svetu su prikazani u tabeli broj (br.) 1.

Tabela br. 1: Incidencija i prevalencija PedMS u Evropi i svetu

Zemlja	Broj pacijenata u studiji	Prevalencija	Incidencija	Godine praćenja	Godina publikacije	Referenca
Slovenija	38	/	0,81	13 (2000-2012)	2018.	Krajnc et al,
Turska	193	/	/	/	2017.	Yilmaz et al,
Nemačka	126	/	0,64	3 (2009-2011)	2014.	Reinhardt et al,
Sardinija (Italija)	21	26,92	2,85	12 (2001–2012)	2016.	Dell'Avvento et al,
Republika Irska	3	/	0,5	1 (2014–2015)	2017.	O'Connell et al,
Danska	52	/	0,97	11 (2008–2018)	2019.	Boesen et al,
Iran	32	/	0,19	10 (2002–2012)	2014.	Inaloo et al,
Kuvajt	122	6,0	2,1	20 (1994–2013)	2015.	Alroughani et al,
Brazil	125	5,5% od ukupnog broja obolelih od MS	/	/	2013.	Fragoso et al,
Kalifornija (SAD)	25	/	0,51	6 (2004–2009)	2011.	Langer-Gould et al,
Ontario (Kanada)	37	4,03–6,8	0,99–1,24	12 (2003–2014)	2018.	Marrie et al,

Tabela br. 1: PedMS – multipla skleroza kod dece i adolescenata, MS- multipla skleroza; / - ne postoje podaci. U tabeli br. 1 prikazani su rezultati incidencije i prevalencije PedMS u zemljama Evrope, Severne i Južne Amerike i Azije. Prikazana je i dužina praćenja pacijenata, kao i godina publikovanja rezultata.

Smatra se da žene imaju dvostruko veću verovatnoću oboljevanja od MS od muškaraca, ali je i odnos polova i pojedinim zemljama 4 : 1 na štetu ženskog pola (Walton et al, 2020). Skoro sve studije koje su se bavile PedMS su sugrisale da je odnos polova, pre puberteta, odnosno pre 10. ili 12. godine života isti, tj. 1 : 1. Važno je napomenuti da se PedMS javlja pre 10. godine života kod samo 0,2 do 0,7% od ukupnog broja obolelih (Jančić et al, 2018). Ulaskom u pubertet, odnos polova počinje da se menja na štetu ženskog pola i dostiže odnos od 2 : 1 do 3 : 1 (Fisher KS et al, 2020). Najizraženija polna razlika između PedMS pacijenata je između 12. i 17. godine života (Belman et al, 2016).



Grafikon br. 1: M – muški pol, Ž – ženski pol, Na grafikonu je prikazan broj obolelih PedMS pacijenata prema uzrastu početka bolesti. Modifikovano prema: Belman et al. Pediatrics, 2016.

Prema do sada publikovanim studijama, MS se prema starosnim grupama može podeliti u četiri glavne grupe, na osnovu uzrasta/starosti pacijenata u kojoj su se pojavili prvi klinički simptomi ili znaci bolesti (Salpietro V et al, 2018, Louapre et al, 2017):

- MS ranog početka – u detinjstvu (pre 12. godine života se javlja prvi akutni demijelinizirajući događaj tj. atak bolesti);
- MS u adolescenciji (prvi atak bolesti se javlja od 12. do 18. godine);
- Adultna MS (kada se bolest javlja posle napunjenih 18 godina);
- MS kasnog početka (prvi atak bolesti se javlja posle 50. godine života).

PedMS se najčešće dijagnostikuje oko 15. godine života, u periodu adolescencije. Rani početak MS, pre 12. godine života, izuzetno je redak, javlja se kod oko 1% obolelih (Waldman et. al, 2016), a najmlađi opisan slučaj PedMS je uzrasta 2 godine (Chitnis 2013).

1.4 Etiologija dečje i adolescentne multiple skleroze

Dečja i adolescentna multipla skleroza je neurodegenerativna, inflamatorna i autoimuna bolest, čija uzrok nastanka još uvek ostaje nepoznat (Filippi et al, 2018; Jančić et al, 2018). Najnovija istraživanja su pokazala da je PedMS multifaktorijalno oboljenje i nastaje kao posledica interakcije genetičkih faktora, složenih imunski posredovanih mehanizama i faktora životne sredine. Najveći broj studija sprovedenih u adultnoj populaciji smatra da je osnovni faktor oštećanja mozga i kičmene moždine autoimunski proces, kod osoba koje imaju genetičku predispoziciju (Filippi et al, 2018). Do sada je otkriveno više od 200 različitih gena koji samostalno ne dovode do nastanka PedMS, ali u različitim međusobnim interakcijama, kao i sa faktorima životne sredine mogu da doprinesu nastanku ovog oboljenja (Dobson, Giovannoni 2019; Filippi et al, 2018). Jedan od najznačajnijih genetičkih etioloških faktora je promena na humanom leukocitnom antigenu (HLA) DRB 1 haplotipu, a doprinoseći faktori životne sredine su nizak nivo vitamina D, nedovoljno izlaganje sunčevom ultraljubičastom zračenju, infekcija Epstein–Barovim virusom (engl. *Epstein–Barr virus*, EBV) izloženost duvanu i gojaznost. Nekonzistentni su podaci o prekomernom konzumiranju alkohola i kofeina, noćnom radu i učenju (Dobson, Giovannoni 2019; Filippi et al, 2018).

1.4.1 Geografska širina

Gradijent geografske širine je jedan od najpoznatijih i verovatno jedan od prvih prepoznatih epidemioloških faktora rizika za nastanak MS. Poznato je da je statistički značajno veća prevalencija MS što je područje više stepeni udaljeno od ekvatora. Iako je u određenim područjima naglašena genetička osnova ovog oboljenja, ne mogu se zanemariti ni studije migracije. Ove studije su pokazale da osobe koje se presele iz područja sa manjom prevalencijom MS u područje sa većom prevalencijom, imaju veći rizik za oboljevanje, kao i obrnuto. Smatra se da je mesto tj. geografska širina na rođenju i u detinjstvu, jedan od osnovnih faktora rizika za nastanak PedMS (Cappa et al, 2017).

1.4.2 Gojaznost

Studije koje su se bavile faktorima rizika za nastanak MS i PedMS su pokazale da je dečja i adolescentna gojaznost jedan od glavnih faktora rizika za razvoj PedMS i MS. Kod gojaznih osoba se razvija i nizak nivo hronične inflamacije, koji je karakterističan kod dece i adolescenata (Fisher et al, 2020). Kod pacijenata sa MS u serumu i likvoru su detektovani i viši nivoi leptina. Visok nivo leptina u studijama je pokazao značajnu korelaciju sa smanjenim brojem regulatornih T limfocita, povišenom produkcijom interferona - γ (Matarese et al, 2005). Pored toga što gojaznost ima uticaj na patofiziološke mehanizme nastanka PedMS i MS, studije su pokazale da može da ima značajan uticaj na relapse bolesti (Fisher et al, 2020). Retrospektivna analiza Hupke (*Huppke*) i saradnika na 453 dece sa PedMS je pokazala da gojazna deca imaju statistički značajno veći stepen relapsa bolesti i kod terapije prve linije i kod terapije druge linije, u poređenju sa decom i adolescentima koja su imala normalan indeks telesne mase (Huppke et al, 2019). Takođe, značajna je povezanost vitamina D i gojaznosti. Iako se vitamin D deponuje u masnom tkivu, zanimljivo je da kod gojaznih osoba postoji i smanjena bioraspoloživost vitamina D. Pretpostavlja se da je uzrok tome povećano deponovanje u masnom tkivu (Wortsman et al, 2000).

1.4.3 Vitamin D

Munger (*Munger*) i saradnici su na osnovu analiza sprovedenih sugerisali da je od 50% do 60% manji rizik da se razvije MS kada su nivoi vitamina D najmanje 75 nmol/L. U ovoj studiji su pokazali i da značajan nedostatak vitamina D (30 nmol / L ili niže) dvostruko povećava rizik za nastanak MS (Munger et al, 2017). Pojedine studije su takođe pokazale da su povećane stope recidiva i povećani rizik od nastanka PedMS kod osoba sa niskim nivoom vitamina D (Fisher et al, 2020). Sledeće istraživanje pokazalo je veći rizik za razvoj MS ukoliko novorođenče ima niže nivoie vitamina D (Nielsen NM et al, 2017). Interesantni su i rezultati dobijeni tokom kliničkog ispitivanja lekova u studiji „BENEFIT”. Pacijenti koji su tokom prve i druge godine studije imali više nivoie vitamina D, imali su manju atrofiju mozga i manje aktivnih pomena na magnetnoj rezonanci mozga tokom 5 godina praćenja. Autori ove studije smatraju da je Vitamin D može imati značajna neuroprotektivna svojstva, a takođe da mogu da predstavljaju prognostički marker neuroaksonskog integriteta i dugotrajne kognitivne očuvanosti (Cortese et al, 2020).

1.4.4 Ultraljubičasto zračenje

Pojedine studije su pokazale da izlaganje suncu, tj. ultraljubičastom zračenju kod dece i adolescenata, može da ima veoma važnu ulogu u sintetisanju vitamina D, a samim tim i značajno manji rizik za nastanak PedMS i MS (van der Mei IA et al, 2003). Istraživanja koja su sprovedena na eksperimentalnom modelu encefalomijelitisa ukazala su na: nezavistan (u odnosu na vitamin D), pozitivan i protektivan efekat ultraljubičastog zračenja (Becklund et al, 2010). Smatra se da ultraljubičastim zračenjem na hromofore, pored toga što dovodi do produkcije vitamina D, možda dovodi i do produkcije drugih molekula koji imaju značajan uticaj na imuni sistem (Cappa et al, 2017).

1.4.5 Infekcije

1.4.5.1 Epštajn–Barov virus (engl. Epstein-Barr virus, EBV)

Epštajn-Barov virus ili humani herpes virus 4, spada u porodicu Herpesviridae, čiji genom čini dvolančana DNK. Umnožava se u jedru, a potom ćeliju napušta lizom ili egzocitozom. Glavna karakteristika je citopatogeni efekat koji ostvaruje na B limfocite. Klinička prezentacija EBV infekcije je heterogena. Kod dece infekcija najčešće prolazi asimptomatski, dok kod odraslih može da se ispolji kao infektivna mononukleoza, čija se klinička slika karakteriše upalom ždrela, povišenom telesnom temperaturom i limfadenitisom (Ahmed et al, 2019). EBV ima značajnu ulogu u patogenetskom razvoju PedMS, ali jasan mehanizam interakcije još uvek nije u potpunosti razjašnjen (Kristen et al. 2020). Jedna od pretpostavki je da kod pacijenata koji su imali akutnu EBV infekciju dolazi do povećane propustljivosti krvno-moždane barijere (Ransohoff, Engelhardt 2012). Smatra se da je možda jedan od razloga za veći broj obolelih u zapadnim zemljama i viši nivo higijene, kao i manja mogućnost za razvoj infekcija u ranom detinjstvu. Pretpostavlja se da se na taj način imuni sistem angažuje ka autoimunom procesu i jačoj inflamatornoj reakciji (Ahmed et al, 2019).

Levin (*Levin*) i saradnici su sprovedeli prospektivno istraživanje koje možda najviše potvrđuje uticaj EBV infekcije na nastanak MS. Istraživanje je sprovedeno na američkim vojnicima. Analiza seruma je rađena kod 305 obolelih od MS i 610 kontrola. Prilikom prve analize seruma 38 ispitanika je bilo negativno. Kasnije je dvadeset od tih 38 bilo pozitivno na EBV, a od toga kod njih 10 se razvila MS. Od 18 ispitanika koji su bili negativni na EBV sve vreme testiranja, nijedan nije razvio MS (Levin LI et al 2010). Multicentrična studija je sprovedena kod 137 PedMS pacijenata i isto toliko uparenih kontrola na teritoriji Evrope, Severne i Južne Amerike. Više od 86% PedMS pacijenata je bilo IgG pozitivno na EBV infekciju, bez obzira na kontinent na kome su živeli, u poređenju sa samo 64% zdravih kontrola (Alroughani, Boyko 2018). Ukoliko su deca i adolescenti bili zaraženi EBV infekcijom, rizik za razvoj PedMS i MS se povećava dvostruko ili trostruko (Fisher et al, 2020).

1.4.5.2 Citomegalovirus

Prema jednoj studiji Vaubant (*Waubant*) i saradnika, postojanje IgG antitela na citomegalovirusnu (CMV) infekciju, može da ima protektivan efekat i spreči pojavu PedMS (Waubant et al, 2011). Takođe je pokazano da ukoliko su deca adolescenti imali CMV infekcije, najverovatnije da će imati samo monofazni stečeni demijelinizacioni sindrom. Deca i adolescenti koji nisu imali CMV infekciju, a imaju IgG antitela na EBV su u najvećem riziku da razviju MS (Makhani et al, 2016).

1.4.5.3 Herpes simpleks virus tip 1

Herpes simpleks virus tip 1 (HSV 1) je u studiji Vaubant i saradnika bio povezan sa statistički značajno nižim rizikom od razvoja PedMS kod osoba koje su bile pozitivne na DRB1 * 15, dok je HSV 1 infekcija bila povezana sa većim rizikom od razvoja PedMS kod osoba koji nisu imale alel DRB1 * 15 (Waubant et al, 2011).

1.4.6 Genetika

PedMS je veoma retko i heterogeno oboljenje, samim tim mali je broj genetičkih studija sproveden na malom broju pacijenata do sada (Gianfrancesco et al, 2018). Prema do sada sprovedenim istraživanjima najznačajniji nezavisni genetički faktor rizika za razvoj PedMS je HLA DRB1 * 1501 glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC) na hromozomu 6. Takođe, najveći broj genetičkih istraživanja se sprovode kod adultnih pacijenata sa MS i smatra se da je HLA DRB1 * 1501 povezan sa ranijim uzrastom početka bolesti u odrasloj populaciji (Fisher et al, 2020). HLA

geni su zaduženi da kodiraju glikoproteine na površini ćelija, čija je osnovna uloga da prikažu delove antigenih peptida T limfocitima. Smatra se da je ovo jedan od dokaza, da je MS oboljenje sa poremećajem imunske kontrole. Pretpostavlja se da veći broj kopija povećava rizik od nastanka MS (Cappa et al, 2017).

Otkriveno je i da je faktor rizika za oboljevanje Afroamerikanaca alel HLA-DRB1 * 15 : 03 (Brynedal et al, 2007). Smatra se da HLA-A*02 i HLA-B*44 pretstavljaju protektivne alele, za razliku od HLA DRB1 * 1501 (Moutsianas et al, 2015).

Pojedini autori smatraju da genetičke mutacije u okviru mitohondrijske dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) (mtDNK) mogu da imaju značajnu ulogu u nastanku MS. Mutacije u ovim genima učestvuju u procesima oksidativne fosforilacije čije proremačaj funkcije može da dovede do bioenergetske disfunkcije i značajne produkcije slobodnih radikala (Cappa et al, 2017). Pojedine studije su pokazale da u procesu transkripcije mtDNK u ribonukleinsku kiselinu (RNK) delimičnim oksidativnim oštećenjem RNK može da prouzrokuje izmenjenu ekspresije gena. Ovaj proces dovodi do oštećenja i proteina respiratornog lanca mitohondrija, što može da prouzrokuje proces neurodegeneracije i nastanak MS (Rana et al, 2019). Ovakva istraživanja otvaraju pitanje da li je MS mitohondrijalno oboljenje.

1.4.7 Porodična anamneza

Boiko (*Boiko*) i saradnici su prijavili da su uspeli da detektuju i do 32% pacijenata koji su imali najmanje jednog rođaka obolelog od MS (Boiko et al, 2002). Druge studije su indentifikovale i prijavile izveštaje da se kod rođaka prvog stepena MS javlja u oko 2 do 5% obolelih. Prijavljeno je i da je stopa podudarnosti do 27% kod monozigotnih blizanaca, dok je kod dizigotnih blizanaca oko 2,3% (Vargas-Lowy et al, 2012). Procenjuje se da je rizik za opštu populaciju oko 0,1% do 0,2% (Cappa et al, 2017).

1.4.8 Zloupotreba cigareta – pušenje

Smatra se da su u adultnoj populaciji osobe koje zloupotrebljavaju cigarete imaju povećani rizik od razvoja MS. Takođe i deca koja su izložena duvanskom dimu – pasivni pušači imaju veću verovatnoću za razvoj PedMS u odnosu na zdrave kontrole (Fisher et al, 2020). Smatra se da duža izloženosti duvanskom dimu povećava rizik za nastanak PedMS (Mikaeloff et al, 2007). Pretpostavlja se da nikotin nije etiološki činilac koji je odgovoran za nastanak MS. Studije su pokazale da oralna upotreba duvana nije bila u korelaciji sa većim rizikom od razvoja MS (Hedström et al, 2009). Adultni pacijenti sa MS koji su nastavili da zloupotrebljavaju cigarete imali su lošije rezultate na kognitivnim testovima i veći stepen invaliditeta u odnosu na pacijente koji nisu zloupotrebljavali cigarete (Cortese et al, 2020). Takođe, najnovija studija je pokazala da je, kod pacijenata sa MS koji zloupotrebljavaju cigarete, rizik da se dostigne EDSS 6 i sekundarno progresivna multipla skleroza statistički značajno veći (Pakpoor et al, 2021).

1.4.9 Uticaj polnih hormona

Polni hormoni ostvaruju svoje efekte i na inflamaciju i to sa sledećim efektom: progesteron i testosteron imaju antiinflamatorni efekat, estradiol u visokim koncentracijama ima antiinflamotorni, dok u malim koncentracijama deluje proinflamatorno dejstvo, dok estrogen ostvaruje neuroprotektivan efekat. Takođe, studije su pokazale da se kod osoba sa MS javljaju niže koncentracije neurosteroida potisnutih u beloj masi mozga, ali i da su više koncentracije proinflamatornih citokina prisutne kod osoba koje imaju niže koncentracije polnih hormona u serumu (Sparaco, Bonavita 2020).

Estrogen može da ima značajnu ulogu kod osoba sa MS. Visoke koncentracije estrogena mogu da imaju protektivnu ulogu menjajući imuni odgovor od proinflamatornog ka antiinflamatornom (Sparaco, Bonavita 2020). Istraživanje koje je sprovedeno kod žena sa relapsno remitentnom MS je pokazalo doza od 8 mg/dan (kao kod žena u trudnoći) značajno smanjenje broj i zapreminu aktivnih promena MR mozga (Sicotte et al, 2002).

Progesteron ostvaruje više neuroprotektivnih uloga. Ovaj hormon indukuje proliferaciju nervnih ćelija, smanjuje apoptozu, ostvaruje regulatorni mehanizme na glijalne ćelije, ima važnu ulogu u funkcionisanju oligodendrocita stvaranjem mijelina i stimuliše ćelijsko sazrevanje (Del Rio et al, 2018; Ghomari et al, 2020).

Testosteron ostvaruje neuroprotektivni i antiinflamatorni efekt, takođe ima značajnu ulogu stimulišući oligodendrocite i proces mijelinizacije (Ghomari et al, 2020). Muškarci sa MS koji su imali niži nivo testosterona, ostvarivali su veći kognitivni deficit i veći stepen invaliditeta (Bove et al, 2014). Značajan terapijski uticaj testosterona je pokazan u studijama. Testosteron ostvaruje svoje efekte na sprečavanje atrofije mozga i postizanje boljih rezultata na kognitivnim testovima, ali nije ostvario efekat na smanjenje zapremine i broj aktivnih promena (Sparaco, Bonavita 2020).

Prolaktin ostvaruje više različitih efekata na CNS. Pored novih otkrića da prolaktin može da ima neuroprotektivna i efekat na remijelinizaciju, on ostvaruje i proinflamatorne efekte. Prolaktin može da stimuliše: autoreaktivnost, produkciju proinflamatornih hemokina, citokina i slobodnih radikala, ima uticaj na proliferaciju i preživljavanje T ćelija i sazrevanje dendritičnih ćelija (Sparaco, Bonavita 2020).

1.4.10 Trudnoća i dojenje

Kontradiktorni su podaci o uticaju trudnoće i načina porođaja na nastanak MS (Cappa et al, 2017). Pojedine studije su pronašle veći rizik za razvoj MS kod dece, ukoliko su se majke porodile carskim rezom (Maghzi et al, 2012). Međutim, studija novijeg datuma nije potvrdila ove podatke, već je pokazala protektivni efekat carskog reza na šansu da se kod dece i adolescenata razvije PedMS (Graves et al, 2017). S druge strane, nekoliko studija je potvrdilo značaj dojenja u eventualnom sprečavanju nastanka MS, kao protektivnog faktora (Brenton et al, 2017; Conradi et al, 2013). Brenton (*Brenton*) i saradnici su pokazali da su deca koja nisu dojena, ili su dojena kraći vremenski period koji je kraći od četiri meseca, statistički značajno češće imali mogućnost da razviju PedMS u odnos na decu koja su dojena (Brenton et al, 2017).

1.4.11 Gastrointestinalne bakterije – crevne mikrobiote

U literaturi je sve više podataka o značaju crevnih mikrobiota u nastanku MS, ali i drugih neurodegenerativnih oboljenja. Ove studije su pokazale da osoba koje imaju relapsno remitentnu MS imaju veće količine mikrobiota: *Pseudomonas*, *Pedobacteria*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*, *Streptococcus*, *Mycoplana* i druge, u poređenju sa zdravim kontrolama. Takođe, osobe koje imaju MS imaju značajno manje mikrobiota: *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Haemophilus*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Coprobacillus* i druge, u odnosu na zdrave kontrole. Pretpostavlja se da bi obnavljanje crevnih mikrobiota kod osoba obolelih od MS moglo da dovede do smanjene reaktivacije imunog sistema i na smanjenje inflamacije kod obolelih (Cryan et al, 2020; Schepici et al, 2019).

1.4.12 Drugi nepotvrđeni faktori rizika za razvoj dečje i adolescentne multiple skleroze

U literaturi, pored nabrojanih faktora rizika za nastanak PedMS, može da se pronade sve više heterogenih podataka o etiološkom značaju ozona, konzumiranju alkohola i kofeina, noćnom radu i učenju na nastanak MS i PedMS (Filippi et al, 2018).

1.4.12.1 Ozon

Pretpostavlja se da bi izloženost ozonu kod osoba sa izmenjenim HLA-DRB1 * 15 alelima mogla različitim mehanizmima da utiče na nastanak PedMS. Smatra se da bi ova interakcija mogla da ima efekat na oksidativni stres, povećanje inflamacije, kao i započinjanje automimunog procesa i stvaranje autoantigena CNS (Ziaei et al, 2020).

1.4.12.2 Konzumiranje alkohola i kofeina

Kofein i alkohol su supstance koje ostvaruju značajne efekte na CNS i veoma često se konzumiraju. Pojednine studije su prijavile da zloupotreba alkohola, možda može da bude jedan od etioloških činilaca u nastanku MS (Hawkes et al, 2005), međutim, to novije studije nisu potvrdile (Massa et al, 2013). Bez obzira na rezultate novijih studija, ne smemo da zaboravimo značajan toksični uticaj alkohola na CNS, kao i veoma štetan efekat na razvoj atrofije mozga kod osoba koje hronično zloupotrebljavaju alkohol (García-Valdecasas-Campelo et al, 2007). Pojedina istraživanja na eksperimentalnom modelu sugerisala su pozitivan i protektivan uticaj kofeina na nastanak eksperimentalnog modela MS (Herden et al, 2018). Studije sprovedene na pacijentima nisu pronašle statistički značajnu povezanost između konzumiranja kofeina i MS (Massa et al, 2013).

1.5 Patofiziologija i imunopatogeneza dečje i adolescentne multiple skleroze

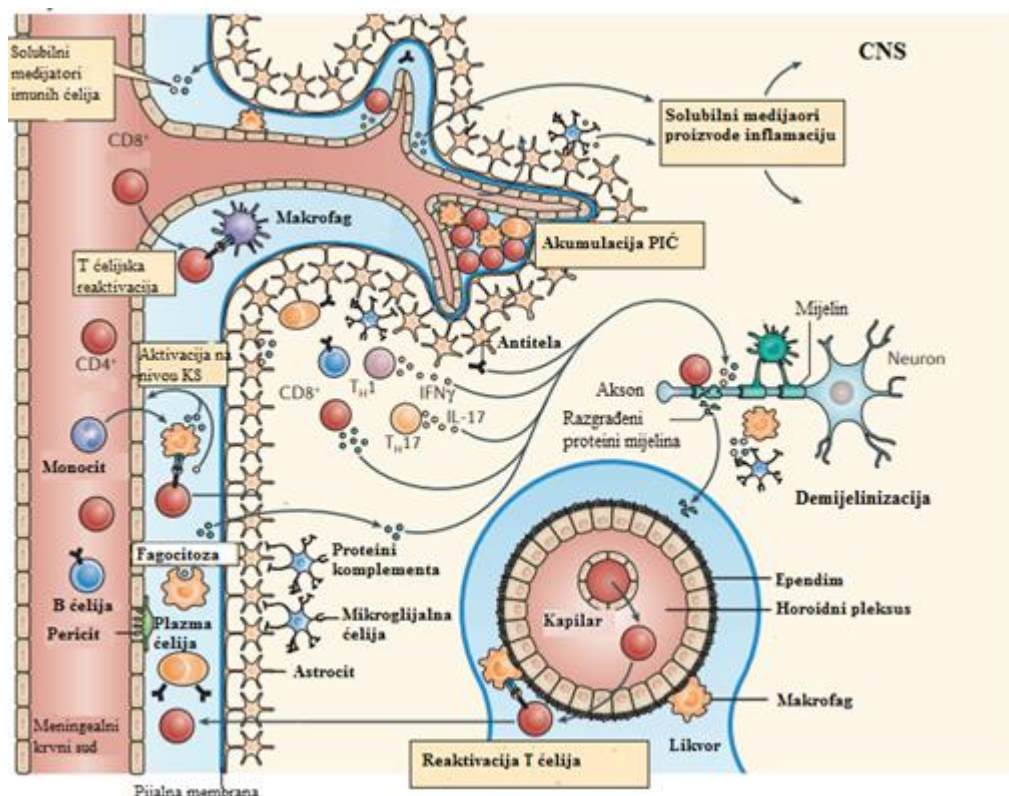
Patoanatomska osnova PedMS i MS i neurološkog deficita u okviru ovih oboljenja jesu plakovi demijelinizacije koji se javljaju u sivoj i beloj masi CNS. Pretpostavlja se da demijelinizacioni plakovi nastaju kao posledica imunskog odgovora, ali su i dalje kontradiktorni podaci o tome gde započinje imunski odgovor (Dendrou et al, 2015).

Prema do sada publikovanim radovima, postoje dve teorije o imunopatogenezi MS: centralna i periferna (Sparaco, Bonavita 2020). Prva je centralna tj. od CNS prema spolja podrazumeva da se početni događaj javlja unutar mozga i kičmene moždine, kao i kod nekih drugih neurodegenerativnih poremećaja npr. Parkinsonove ili Alchajmerove bolesti (Sparaco, Bonavita 2020). Najverovatnije inicijalno nastaje neurodegenerativni proces ili infekcija CNS, a potom dolazi do nakupljanja inflamatornih ćelija. Po ovoj teoriji PedMS i MS su pre svega neurodegenerativna oboljenja i praćena su različitim stepenima inflamacije, što ima za posledicu produkciju i oslobađenje antigenih determinanti (Sparaco, Bonavita 2020).

Druga teorija, odnosno autoimunska teorija, prema kojoj se na periferiji aktiviraju autoreaktivni T limfociti, a potom prolaze krvno-moždanu barijeru (KMB) i u mozgu i kičmenoj moždini, zajedno sa B limfocitima i makrofagima pokreću oštećenje neurona i aksona procesom demijelinizacije. Jedan od mogućih imunoloških mehanizama jeste i fenomen ukrštene reaktivnosti tj. molekulske mimikrije, na osnovu koga T limfociti napadaju sopstveno tkivo, zbog sličnosti strukture sopstvenih i stranih antigena (Olson et al, 2001; Sparaco, Bonavita 2020).

Neuroinflamacija je ključni patofiziološki mehanizam u velikom broju neuroloških bolesti. Može da nastane kao odgovor na oštećenje ili kao etiološki faktor (Dendrou et al, 2016). Glavna karakteristika PedMS i MS je demijelinizacija, tj. MS plak ili MS lezija, koja se razlikuje u odnosu na druge neuroinflamatorne bolesti. Plakove najčešće čine kombinacija urođenih i stečenih ćelija imunskog sistema i to: dendritične ćelije, makrofagi, astrociti, mastociti i mikroglija, od urođenih, i od stečenih tj. adaptivnih: plazma ćelije, autoreaktivni B i T limfociti, kao i ependimske ćelije. Ove ćelije imaju sposobnost da pokrenu proinflamatorni odgovor na nivou CNS i da dovedu do oštećenja mijelinskih ovojnica, oligodendrocita, gubitka aksona i smrti ćelije sa posledičnim formiranjem glijalnog ožiljka (Salpietro et al, 2018).

Osnovna faza u imunopatogenetskim mehanizmima je aktivacija i migracija proinflamatornih ćelija urođenog i stečenog imuniteta u CNS (slika 1). Pretpostavlja se da, pored genetičke osnove, kontakt sa patogenom, u najranijem detinjstvu, može kasnije da pokrene mehanizme urođene imunosti (dendritične ćelije i makrofagi), koji prepoznaju molekul sličan mikrobu. Ovo pokreće kaskadnu reakciju koja za posledicu ima produkciju proinflamatornih citokina interleukina (IL) IL-1, IL-6, IL-8, faktora nekroze tumora (TNF) i E-selektina (Salpietro et al, 2018). Potom nastaje impuls za započinjanje transkripcije interferona α i β . Takođe, različiti stimuli kao što su stres ili toksini izazivaju i podstiču inflamaciju, koja potom složenim imunološkim mehanizmima aktivira IL-1b. Ovaj interleukin predstavlja jedan od osnovnih faktora koji izaziva inflamaciju, potom autofagiju i na kraju ćelijsku smrt (Salpietro et al, 2018).



Slika br. 1: CNS – centralni nervni sistem; KS – krvni sudovi; INF – interferon; IL – interleukin, Th – T helper, PIC – perivaskularne imunske ćelije. Ćelije imunskog sistema u početnom stadijumu multiple skleroze prelaze preko meningealnih krvnih sudova dolazi u centralni nervni sistem. U parenhimu mozga i kičmene moždine se nakupljaju ćelije stečenog i urođenog imunskog sistema, koje sa astrocitima i mikroglijom prouzrokuju demijelinizaciju. Potom dolazi do oštećenja neurona u procesu koji dovodi do oslobađanje solubilnih zapaljenskih i toksičnih medijatora i direktnom ćelijskom interakcijom. Preuzeto i modifikovano prema: (Dendrou CA et al, Nat Rev Immunol. 2015; Filippi et al, Nat Rev Dis Primers. 2018)

Pretpostavlja se da su osnovni patofiziološki i imunopatogenetski mehanizmi u PedMS i adultnoj MS isti, mada se tok bolesti razlikuje u ove dve grupe pacijenata. Međutim pojedine specifičnosti u imunopatogenetskim mehanizmima kod MS se razlikuju u odnosu na PedMS. (Hintzen RQ et al. 2016, Jančić J et al. 2018). Najznačajniji događaji u razvoju imunog sistema ljudi se dešavaju pre rođenja; i deca i adolescenti su u mogućnosti da na adekvatan način odgovore na strane antigene tj. patogene, kao i da kontrolišu odgovor na sopstvene i strane antigene. Međutim, razvoj imunog sistema se ne završava rođenjem, već on predstavlja dinamičan proces i ima sposobnost da se menja tokom razvoja i života. Po rođenju i u ranom detinjstvu je mali broj

memorijskih ćelija i veliki broj naivnih limfocita i regulatornih T ćelija (Treg) (Baecher-Allan et al, 2018; Jančić et al. 2018).

Kod PedMS pacijenata nalazi ukazuju na ranu involuciju timusa, odnosno broj memorijskih ćelija je visok, a broj naivnih T limfocita je nizak u poređenju sa zdravim kontrolama. Ovakav nalaz se javlja i kod odraslih pacijenata. Takođe, kod PedMS pacijenata je primećena i povećana produkcija proinflamatornih citokina i smanjenje aktivnosti Treg. Uzrasno je zavisna razlika homeosteze B limfocita, kako u krvi tako i u likvoru. Kod dece i adolescenata postoji predominacija plazmablasta (Baecher-Allan et al, 2018; Hintzen et al, 2016; Jančić et al, 2018).

Studije su pokazale da kod PedMS pacijenata plakovi demijelinizacije CNS sadrže više makrofaga, kao i da su značajno intenzivnija i akutna oštećenja aksona u odnosu na adultne MS pacijente sa ranim aktivnim lezijama (Baecher-Allan et al, 2018; Hintzen et al, 2016; Jančić et al, 2018). Analizom proteoma u likvoru, pokazano je da kod PedMS pacijenata primarni autoantigeni nisu kompaktnog mijelina, već da potiču od molekula akso-glijalnog aparata. Najnovije studije su pokazale da se kod PedMS pacijenata veoma retko javljaju anti-MOG antitela u serumu, kao i da njihova pojava treba da pobudi sumnju da se možda radi o nekom drugom oboljenju u okviru stečenog demijelinizacionog sindroma CNS (Hemmer et al, 2002; Jančić et al. 2018).

Najnovija imunološka istraživanja kod adultnih pacijenata sa relapsno remitentnom i primarno progresivnom MS ukazuju da je stari koncept u kojem su T limfociti bili glavni i jedni učesnik, kao i da je uloga B limfocita u neuroinflamaciji i neurodegeneraciji od presudne važnosti (Comi et al, 2021). Takođe, nove sekvence magnetne rezonance i kontrast, koji je senzitivniji na inflamaciju i detektovanje očuvanosti krvno moždane barijere, mogu dodatno da pomognu u otkrivanju lezija sive mase, kao i rubne aktivnost makrofaga u beloju masi (Matthews 2019).

Nova istraživanja o imunopatogenetskim mehanizmima, kao i razlikama koje postoje između PedMS pacijenata i odraslih pacijenata sa MS (veći stepen inflamacije u CNS, bolji restorativni kapacitet i plasticitet, heterogeno klinička prezentacija i rano dostizanje onesposobljenosti) uslovljavaju i različite odgovore na imunomodulatornu terapiju kod dece (Jančić et al, 2018).

1.5.1 Autofagija u multiploj sklerozi

Pod autofagijom se podrazumevaju procesi dopremanja i razgradnje citoplazmatskog materijala (oštećenih organela i proteinskih agregata) u lizozomima. Ovim procesom se obezbeđuju nove aminokiseline ili energija neophodna za funkcionisanje ćelija. Autofagija se deli na: autofagiju posredovanu šaperonima, mikroautofagiju i makroautofagiju (Liang, Le 2015; Misrielal et al, 2020).

Jednu od glavnih uloga u autofagiji i mitofagiji imaju mitohondrije. Tokom ovog procesa sprečava se disfunkcija mitohondrija, održavaju se i obnavljaju funkcije bitne za život ćelija. Na eksperimentalnim modelima je pokazano da inhibicijom autofagije dolazi do nakupljanja oštećenih mitohondrija i produkcije slobodnih radikala. Tokom stresa poremećena je funkcija mitohondrija, što predstavlja veoma bitan faktor u patofiziološkim mehanizmima MS na eksperimentalnim modelima (Liang, Le 2015; Misrielal et al, 2020). Funkcije mitohondrija mogu biti narušene u MS, smanjenjem ekspresije citohrom c oksidaze 5b. U slučaju oštećenja mitohondrija one započinju produkciju slobodnih radikala, koji dodatno oštećuju akson i potpomažu proces demijelinizacije. Procesom autofagije uklanjaju se oštećene i mitohondrije sa poremećenom funkcijom, a samim tim se smanjuje i proizvodnja slobodnih radikala (Liang, Le 2015; Misrielal et al, 2020).

Imuni sistem ima važnu ulogu u održavanju zdravlja organizma – sprečava nastanak infekcija i uklanja oštećene ćelije i različite patogene. Autofagija ima važnu ulogu i u

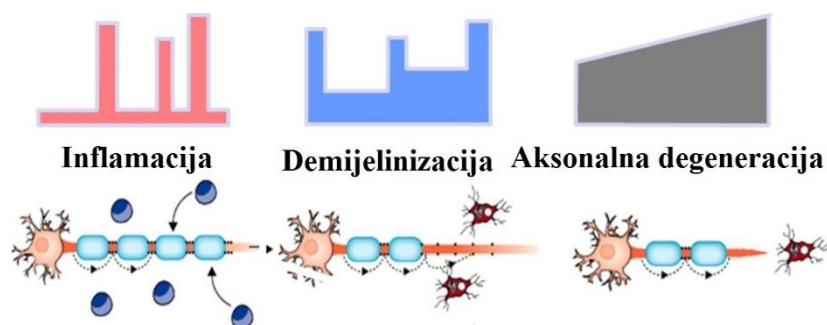
funkcionisanju stečenog i urođenog imunskog odgovora. Značajna je za adekvatno funkcionisanje kako urođenog tako i adaptivnog imunskog odgovora. U okviru urođene imunosti pomaže u odbrani od intracelularnih virusa i bakterija (Liang, Le 2015; Misrietal et al, 2020). U stečenoj imunosti, autofagija ima više različitih uloga. Na nivou timusa autofagija vrši selekciju klonova i prezentuje antigen CD4+ T limfocitima. Ovo je jedan od glavnih mehanizama u stvaranju imunološke tolerancije. Pored ove uloge, pokazano je i da autofagija stimuliše homeostazu T-limfocita, takođe, vrši i razgradnju proapoptotskih proteina, i na taj način omogućava aktivaciju i preživljavanje (Liang, Le 2015; Misrietal et al, 2020).

Poremećaj autofagije na nivou CNS dovodi do nakupljanja proteina i na kraju neurodegenerativne bolesti. U MS je jedan od najvažnijih uzročnika neurodegeneracije neuroinflamacija. Autofagijom se neuroinflamacija održava na minimalnom nivou (Liang, Le 2015; Misrietal et al, 2020).

1.6 Patohistološki nalaz u multiploj sklerozi

Demijelinizovana područja tj. lezije ili plakovi u sivoj i beloj masi CNS čine patološku osnovu MS. Danas se zna da plakovi demijelinizacije zahvataju i belu i sivu masu uključujući jedra, korteks i kičmenu moždinu. Plakovi ukazuju i upućuju da se radi o oštećenju i gubitku oligodendrocita i mijelinskog omotača (Dendrou et al, 2015; Schmierer et al, 2018).

Na samom početku bolesti očuvani su i neuroni i aksoni, međutim, kasnije, sa napredovanjem bolesti, dolazi do neuroaksonalnog oštećenja. Inflamacija je najizraženija u akutnim fazama bolesti, ali se može detektovati u svim stadijumima. Pored procesa demijelinizacije, na početku se može detektovati i remijelinizacija. U početnom stadijumu bolesti, u patohistološkom nalazu, najzastupljeniji su makrofagi sa CD8+ T limfocitima, a pored njih mogu se naći i plazma ćelije i B limfociti (Dendrou et al, 2015; Schmierer et al, 2018), slika br 2.



Slika br. 2: Slika prikazuje tok i razvoj patofiziološkog procesa u multiploj sklerozi. Modifikovano i preuzeto: Compston et al, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2020.

Studije su pokazale da sa napredovanjem bolesti i neuroaksonalnog oštećenja, dolazi do pogoršanja stepena invaliditeta i nastanka moždane atrofije. U patohistološkom nalazu se mogu detektovati difuzna polja B i T limfocita, astrociti i mikroglia. Pored toga, mogu se videti i oštećenje aksona i mijelina. Svi ovi procesi dovode do oštećenja bele i sive mase mozga i kičmene moždine i posledičnog smanjenja volumena tj. atrofije (Dendrou et al, 2015; Schmierer et al, 2018).

U kasnijem toku bolesti, pod dejstvom astrocita, u beloj masi se stvaraju sklerotični plakovi. Inflamacija, ali sa manje invazivnim ćelijama, se organizuje unutar CNS (Dendrou et al. 2015; Schmierer et al, 2018).

Postmortem analiza obolelih od MS, u poređenju sa zdravim kontrolama, pokazala je smanjenje od 19 do 24% površine poprečnog preseka kičmene moždine na cervikalnom,

torakalnom i lumbalnom nivou. Atrofija sive mase je bila od 17 do 21%, a bele od 19 do 24% (Schmierer et al, 2018). Gustina aksona kod obolelih je bila niža za 57 do 62%, u odnosu na zdrave kontrole. Demijelinizacija je pogodila između 11 i 13% bele mase i od 24 do 48% sive mase (Schmierer et al, 2018).

Glavni patofiziološki mehanizam napredovanja bolesti i neurološkog invaliditeta je aksonsko oštećenje. Smatra se da nastaje veoma rano u MS, takođe i da je kod PedMS pacijenata veći stepen akutog oštećenja aksona nego kod odraslih. Ovo su pokazale i patohistološke studije koje su sprovedene na obdukcijama devetnaestoro dece i adolescenata sa PedMS i CIS. Ova studija je pokazala da je i za 50% veće akutno oštećenje aksona kod dece i adolescenata (raspon godina je bio od 4 do 17), nego kod odraslih pacijenata (Alroughani, Boyko 2018; Pfeifenbring et al, 2015).

1.7 Podela dečje i adolescentne multiple skleroze prema kliničkom toku

Tok bolesti u PedMS, kao i glavne kliničke karakteristike bolesti su izuzetno heterogene (Thompson et al, 2018). Prema do sada sprovedenim istraživanjima, otkriveni su asimptomatski oblici MS na autopsijama, kao i fulminantni oblici koji su se završili smrtnim ishodom u periodu od par nedelja od pojave prve kliničke slike (Dujmović-Bašuroski et al, 2013). Poslednja revizija toga MS je izvršena 2013. godine (Lublin 2014; Lublin et al, 2014).

Kod najvećeg broja PedMS pacijenata javljaju se reverzibilne epizode neuroloških deficita koje su definisane kao relapsi tj. ataci bolesti (Thompson et al, 2018). Relaps, atak, egzacerbacija ili pogoršanje su sinonimi u okviru terminologije u PedMS ili MS i mogu se paralelno koristiti. Relaps bolesti se karakteriše razvojem simptoma bolesti akutno ili subakutno, ali uz obavezno odsustvo infekcije ili temperature i traje najmanje 24 sata. Relaps bolesti može biti praćen oporavkom ili se može završiti bez oporavka. Pod atakom ili relapsom bolesti se podrazumeva monofazna klinička epizoda, koja se karakteriše simptomima koje su prijavili sami pacijent, ali koji su praćeni i kliničkim – neurološkim nalazom koji je tipičnim za PedMS ili MS. Neurološki nalaz može da bude fokalni ili multifokalni, a na osnovu zahvaćenosti jednog ili više regiona (Thompson et al, 2018).

Remisija podrazumeva da ne postoji bilo kakav zaostali rezidualni nalaz ili simptom na nivou funkcionalnih sistema, posle ataka ili relapsa bolesti. Pojedini autori smatraju da je potpuna remisija i postojanje samo znaka Babinskog (Tedeholm et al, 2013).

1.7.1 Radiološki izolovani sindrom

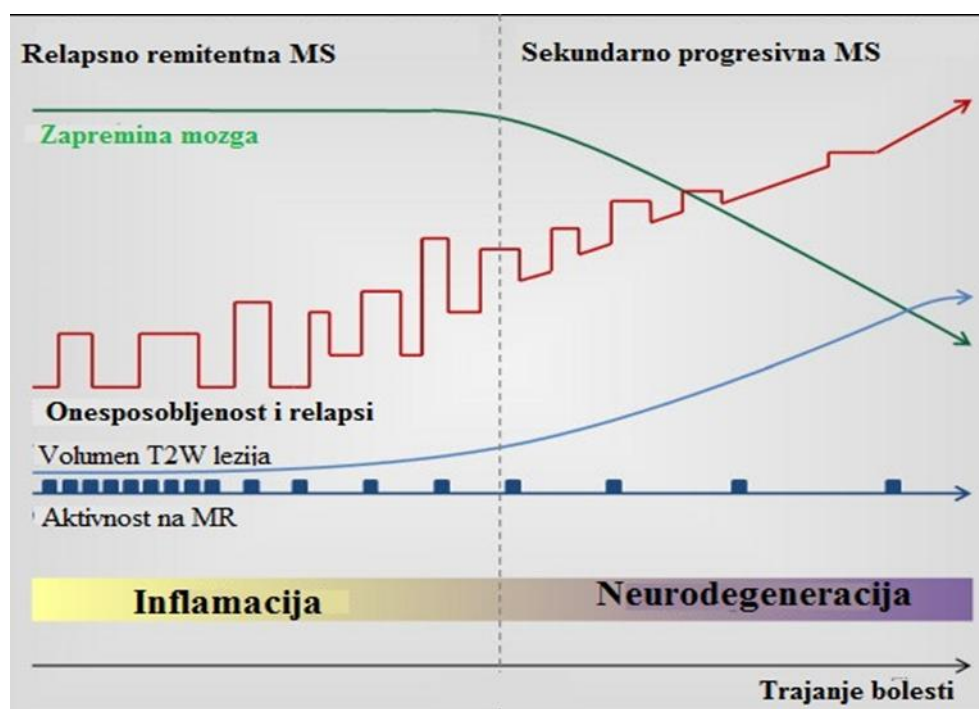
Promene koje su tipične za PedMS ili MS i javljaju na MR kod dece i adolescenata koji nemaju kliničku sliku, simptome bolesti i urednog su neurološkog nalaza definišu radiološki izolovani sindrom (RIS). Sve veća upotreba MR u dijagnostičkom panelu, omogućila je otkrivanje velikog broja pacijenata koji imaju radiološki nalaz koji odgovara nalazu lezija kod PedMS ili MS (hiperintenzitete T2W promene). Sve je više publikacija koje se bave RIS. Najveći broj otkrivenih osoba sa RIS je u populaciji rođaka obolelih od MS (Thompson et al, 2018).

Smatra se da će oko 30% pacijenata koji imaju RIS u narednih 5 godina imati dijagnozu RRMS ili ređe PPMS. Takođe se pretpostavlja da skoro dve trećine osoba sa RIS neće razviti PedMS ni MS tokom života. Međutim, pojedini autori napominju da osobe koje imaju dijagnozu RIS, pored toga imaju i kognitivni deficit, umor i atrofiju talamusa. Studija sprovedena u Švedskoj je pokazala incidenciju RIS 0,8 slučajeva na 100 000 stanovnika (Thompson et al, 2018).

1.7.2 Klinički izolovani sindrom

Klinički izolovani sindrom (CIS) slika br. 3. predstavlja jedan demijelinizacioni događaj, koji ne ispunjava dijagnostičke kriterijume, ali u daljem toku bolesti može da progredira do PedMS (11, 12). Prema novoj definiciji (Lublin 2014; Lublin et al, 2014), CIS može da bude aktivan ili neaktivan tabela br. 2.

Prema definiciji CIS predstavlja monofazni klinički događaj koji se razvija akutno ili subakutno sa simptomima koje su prijavili pacijenti i objektivnim znacima u neurološkom nalazu. Ova epizoda može biti multifokalni ili fokalni demijelinizacioni događaj u CNS. Tokom ove epizode ne sme da postoji infekcija ili povišena telesna temperatura, a trajanje je najmanje 24h (Thompson et al, 2018). Ovakav događaj je sličan relapsu PedMS ili MS, s tim što je pacijentu sa CIS ovo prvi i jedini događaj. Naziv CIS je rezervisan za simptome i znake koji se javljaju u okviru demijelinizacionih oboljenja, ali ne i drugih neuroloških oboljelja. Kasnije, ispunjavanjem dijagnostičkih kriterijuma za PedMS ili MS (postojanjem dokaza za širenje u vremenu i prostoru), kod ovakvog pacijenta se može postaviti konačna dijagnoza. Simptomi i znaci koji se javljaju u okviru CIS mogu biti multifokalni ili fokalni (Thompson et al, 2018).



Slika br. 3: MS–multipla skleroza, MR–magnetna rezonanca. Slika prikazuje prirodni tok multiple skleroze, od klinički izolovanog sindroma, zatim relapsno-remitentne forme bolesti i, na kraju, sekundarno-progresivne forma bolesti. Na slici su prikazane i karakteristike aktivnosti bolesti, kao i zapremine mozga u vremenu. Takođe, možemo videti i odvijanje patofizioloških mehanizama tokom evolucije bolesti inflamacije i neurodegeneracije. Modifikovano i preuzeto iz: Schaeffer et al, Neurobiology of Brain Disorders, 2015.

Do sada su otkriveni i faktori rizika, kod osoba sa RIS i CIS na osnovu kojih može da se pretpostavi koja će osoba imati veću mogućnost za razvoj MS. Faktori rizika su: patološki vizuelni evocirani potencijali, mlađi uzrast, pozitivne oligoklonalne trake, veći broj cerebralnih promena, asimptomatske lezije kičmene moždine, infratentorijalne promene, kao i aktivne promene koje se prebojavaju kontrastom (Thompson et al, 2018).

Kod dece i adolescenata je veći rizik da razviju PedMS ukoliko je prvi atak bolesti CIS (38,8%), u odnosu na akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM) (8,5%) (Alroughani, Boyko 2018; Peche et al, 2013). Takođe, češću konverziju imaju deca i adolescenti sa znacima hemisfernog oštećenja, lezijama moždanog stabla, cerebelarnom simptomatologijom, multifokalni CIS i ženski pol. Oligoklonalne trake u likvoru nisu dobar prediktor rizika PedMS. Kod dece i adolescenata je uočeno i da promene na MR kao što su: jedna ili više T1- hipointenznih lezija ili jedna ili više periventrikularnih lezija povećavaju rizik za razvoj PedMS, posebno ako su prisutne obe karakteristike (Alroughani, Boyko 2018).

1.7.3 Relapsno remitentni tok bolesti

Relapsno remitentni (RR) tok bolesti PedMS podrazumeva pojavu relapsa sa urednim neurološkim nalazom između dva relapsa ili pojavu relapsa sa nepromenljivim invaliditetom (Thompson et al, 2018). Ranije se smatralo da se relapsom bolesti može smatrati samo ono pogoršanje koje je dijagnostikovano od strane neurologa. Danas su dovoljni samo podaci pacijenta da je imao neurološko pogoršanje bolesti koje je trajalo najmanje 24 sata (Krupp et al, 2013; Thompson et al, 2018). Pod relapsom bolesti se ne podrazumevaju događaji paroksizmalne prirode (nevoljni pokreti ili epileptični napadi), ukoliko se oni ne javljaju više puta tokom 24 sata. Sva pogoršanja koja se javljaju tokom prvih 30 dana od početka relapsa, smatraju se delom istog relapsa bolesti. Posle relapsa bolesti nastupa period remisije, tokom kog ili nastupa oporavak (delimičan ili potpun) ili zaostaje neurološki deficit (Krupp et al, 2013; Thompson et al, 2018). Nova klasifikacija relapsne forme bolesti (Lublin 2014; Lublin et al, 2014) je prikazana u tabeli br. 2. RR tok bolesti je najčešći kod PedMS pacijenata i prema procenama javlja se kod više od 95% pacijenata (Jančić et al. 2016; Waldman et al, 2016).

Tabela br. 2. Relapsna forma bolesti

Relapsna forma bolesti	
Klinički izolovani sindrom	Neaktivna
	Aktivna *
Relapsno remitentna MS	Neaktivna
	Aktivna *
*Aktivna – relaps bolesti i/ili MR aktivnost (prebojavanje promena kontrastom ili nove promene/povećanje promena)	

Relapsna forma bolesti: MS – multipla skleroza. U tabeli je prikazana nova klasifikacija toka bolesti na osnovu aktivnosti bolesti. Naznačeno je da i klinički izolovani sindrom i relapsno remitentna multipla skleroza mogu imati i aktivnu i neaktivnu formu bolesti. Preuzeto i modifikovano prema: Lublin, Eur Neurol, 2014 i Lublin et al. Neurology, 2014.

1.7.4 Progresivni tok

Progresivni tok bolesti podrazumeva proces tokom kojeg se javlja konstantno povećanje neurološkog stepena invaliditeta (koji je objektivno dokumentovan). Progresivni tok bolesti je nezavistan od relapsa, ali se tokom trajanja ovog perioda mogu javiti varijacije u vidu ponavljanih perioda relapsa i remisija. Na osnovu razlika na početku bolesti izdvajaju se dva podtipa progresivne PedMS i MS: primarno progresivna multipla skleroza (PPMS), kod koje se progresivni tok javlja od samog početka bolesti i sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS), kod koje


se progresivni tok javlja posle inicijalno RR toka bolesti (Thompson et al, 2018). Naziv progresivna remitentna MS se više ne koristi, te je umesto njega uveden novi termin – aktivna bolest sa progresijom (Lublin 2014; Lublin et al, 2014) tabela br. 3. Takođe, preporučeno je da se izbegavaju termini „benigni” i „maligni” tok bolesti. U do sada sprovedenim studijama je uočeno da termin „benigni” nije definitivni pojam, odnosno tok bolesti, pošto je MS izuzetno heterogena bolest i pogoršanje bolesti se može javiti u bilo kojoj fazi (Lublin 2014; Lublin et al, 2014).

Vremenom kod pacijenata sa PedMS dolazi do „nagomilavanja” i razvoja trajnog neurološkog deficita sa progresijom trajne kliničke onesposobljenosti, što dovodi do razvoja SPMS. Međutim, SPMS se najčešće ne javlja u detinjstvu, već se obično javlja u adultnoj populaciji (Jančić et al, 2016; Waldman et al, 2016).

Izuzetno su retki pacijenti koji imaju od početka bolesti PPMS. Najveći broj pacijenata, više od 95%, do navršene 18. godine života ima RR PedMS (RRMS) (Jančić et al, 2016; Waldman et al, 2016).

Svi pacijenti sa PedMS mogu imati aktivnu ili neaktivnu formu bolesti, u okviru svakog podtipa. Aktivnost bolesti se procenjuje na osnovu kliničkih relapsa bolesti ili na osnovu aktivnosti lezija na magnetnoj rezonanci (MR) mozga i kičmene moždine (Lublin 2014; Lublin et al, 2014). Klinički se procenjuje na osnovu: nove akutne ili subakutne epizode ili relapsa bolesti, kao i na osnovu povećanja neurološkog deficita (bez povišene telesne temperature ili infekcija), sa potpunim ili delimičnim oporavkom. Aktivnost bolesti na MR se procenjuje pojavom novih T1W hiperintenznih lezija, koje se prebojavaju kontrastom, uvećanjem postojećih T2W ili pojavom novih T2W lezija. Smatra se da pacijenti koji imaju aktivnu formu bolesti, mogu da reaguju na terapiju koja modifikuje prirodni tok bolesti drugačije u odnosu na pacijente koji imaju neaktivnu formu bolesti (Lublin 2014; Lublin et al, 2014). Procena aktivnosti bolesti treba da se sprovodi najmanje jednom godišnje. Nova podela toka MS i PedMS (Lublin 2014; Lublin et al, 2014) je prikazana u tabelama br. 2 i 3.

Tabela br. 3. Progresivna forma bolesti

Progresivna forma bolesti	
Progresivna bolest 	Primarno progresivna (progresivni invaliditet ili akumulacija od početka bolesti)
	Aktivna* sa progresijom**
	Aktivna bez progresije**
	Neaktivna sa progresijom**
	Sekundarno progresivna (progresivni invaliditet ili akumulacija posle inicijalne relapsne forme bolesti)
	Neaktivna i bez progresije
* Aktivna – relaps bolesti i/ili MR aktivnost (prebojavanje promena kontrastom ili nove promene/povećanje promena)	
** Progresija se određuje kliničkim/neurološkim pregledom najmanje jednom godišnje	

Progresivna forma bolesti: U tabeli je prikazana nova klasifikacija toka progresivne bolesti, a na osnovu aktivnosti bolesti. Preuzeto i modifikovano prema: Lublin, Eur Neurol, 2014 i Lublin et al, Neurology, 2014

Osnovne specifičnosti PedMS u odnosu na adultnu formu su: izraženija inflamacija, veći broj relapsa i lezija na MR endokranijuma i kičmene moždine, multifokalni početak, ali i paradoksalno bolji oporavak u ranim fazama bolesti (Waldman et al, 2016). Značajna razlika između adultne i dečje populacije postoji u dužini vremenskog intervala između inicijalnog i drugog ataka bolesti, posebno pre 10. godine života (Waldman et al, 2016).

1.8 Klinička slika, simptomi i znaci bolesti dečje i adolescentne multiple skleroze

Klinička slika PedMD je veoma raznovrsna i zavisi, pre svega, od demijelinizacionih plakova koji zahvataju predilekciona mesta, odnosno, optički nerv, mozak i kičmenu moždinu. Klinička slika PedMS se ne razlikuje značajno od adultne MS. Međutim, kod dece i adolescenata se mogu javiti češće simptomi encefalopatije, praćeni poremećajem stanja svesti i epileptičnim napadima, zatim glavoboljom, mučninom i povraćanjem (Inaloo, Haghbin 2013). Takođe, karakteristično je, kao i u adultnoj populaciji, da nijedan specifičan klinički simptom bolesti nije karakterističan/jedinstven za PedMS. Prema do sada sprovedenim studijama, najveći broj pacijenata sa PedMS, od 50 do 70% ima multifokalnu tj. polisimptomatsku prezentaciju bolesti, dok se monofokalni početak javlja kod 30 do 50% dece. Međutim multifokalna prezentacija se najčešće javlja pre 12. godine života, dok se monofokalna prezentacija bolesti javlja najčešće posle 12. godine života (Langille et al, 2019).

1.8.1 Optički neuritis

Optički neuritis (ON) je jedna od najčešćih kliničkih manifestacija PedMS i najčešće predstavlja jedan od prvih simptoma bolesti. Javlja se kod 22 do 36% PedMS pacijenata i može da bude i jednostran i obostran (Waldman et al, 2014). Kod dece do 10. godine života je najčešće bilateralan, a kod starijih od 10 godina je najčešće unilateralan (Wilejto et al, 2006; Waldman et al, 2011). ON može da nastane akutno, ali najčešće subakutno. Klinički je praćen zamagljenjem vida, uz koji se može javiti bol iza oka i prilikom pokretanja bulbusa (ukoliko je demijelinizacioni proces blizu bulbusa), poremećajem kolornog vida, fotofobijom i centralnim skotomom. Neurooftalmološkim pregledom može da se detektuje – papilitis, odnosno otok papile optičkog nerva sa eksudatom, normalna papila i kasnije atrofija optikusa ili temporalno bledilo papile optičkog nerva (Wilhelm, Schabet 2015; Voss et al, 2011). Dečjim neurolozima i neurolozima od velikog značaja mogu da budu pomoćne dijagnostičke metode: vizuelni evocirani potencijali i optička koherentna tomografija. Kod PedMS pacijenata se mogu pojaviti i dva znaka Uhthofov (*Uhthoff*) i Pulfrichov (*Pulfrich*). Uhthofov fenomen podrazumeva da dolazi do zamagljenja vida sa promenom temperature, obično povišenjem temperature. Pulfrichov znak podrazumeva problem sa percepcijom kretanja u dubini, jer postoji razlike u vremenu koje je signalima potrebno da stignu do vizuelnog korteksa iz dva oka, a potom se lateralno kretanje objekta pogrešno tumači kao dubinsko (Rae-Grant 2013).

1.8.2 Motorni simptomi

Motorni znaci i simptomi bolesti mogu da se jave kod 30 do 37% PedMS pacijenata. PedMS pacijenti mogu da imaju delimičnu ili potpunu slabost bilo kojeg ili sva četiri ekstremiteta ili samo patološku razliku u refleksima ili znaku Babinskog. Kasnije, obično u adultnom dobu, pored motorne slabosti, javlja se i spasticitet (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018; Waldman et al. 2014).

1.8.3 Simptomi i znaci lezije malog mozga

Znaci lezije malog mozga su: intencioni tremor, ataksija ekstremiteta, trupa i hoda. Ovi simptomi se kod PedMS pacijenata javljaju kod oko 15% pacijenata (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018; Waldman et al, 2014; Waldman A et al, 2016).

1.8.4 Simptomi i znaci lezije moždanog stabla

Simptomi i znaci lezije moždanog stabla mogu da se jave kod 25% pacijenata sa PedMS (Waldman A et al, 2016). Simptomi i znaci su brojni i obuhvataju: internuklearnu oftalmoplegiju, nistagmus, paralizu pogleda, diplopije, vrtoglavicu, dizartriju, disfagiju, oštećenje sluha i druge (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018).

1.8.5 Senzitivni simptomi

Senzitivni simptomi se kod dece i adolescenata javljaju kod oko 30% pacijenata. Međutim, čest je problem da deca i adolescenti ne umeju na adekvatan način da opišu svoje senzitivne simptome ili zanemaruju da ih prijave (Waldman et al, 2014). Takođe, karakteristično je i za MS da anatomska distribucija perifernih nerava po dermatomima često ne odgovara simptomima distribucije senzitivnih simptoma. Najčešće se opisuju utrnulost, peckanje, žarenje i subjektivne tegobe poput dizestezija (žarenje, mravinjanje), parestezija, alodinija i hiperpatija. Karakterističan je i Lermittov (engl. *Lhermitte*) znak koji se javlja prilikom savijanja vrata, a deca i adolescenti opisuju osećaj „strujanja ili elektriciteta” koji se kreće duž kičmenog stuba ka nogama (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018).

1.8.6 Poremećaj funkcije sfinktera

Poremećaj funkcije sfinktera je veoma redak poremećaj kod dece i adolescenata sa MS. Do sada je prijavljeno do 6,4% pacijenata sa difunkcijom sfinktera (Huppke et al, 2014). Kod odraslih pacijenata sa MS i verovatno u kasnijem toku PedMS disfunkcija sfinktera je daleko češća i javlja se skoro kod 80% pacijenata. Najčešće se javljaju inkontinencija, urgencija, retencija mokraće, učestalo mokrenje, fekalna inkontinencija i opstipacija (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018).

1.8.7 Poremećaji seksualnih funkcija

Poremećaji seksualnih funkcija nisu do sada publikovani i prijavljeni kod dece i adolescenata sa MS, međutim smatra se da su kod odraslih veoma česti i do 90% pacijenata je prijavilo ove tegobe (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018).

1.8.8 Bol

Bol predstavlja jedan od najčešćih simptoma bolesti kod adultnih pacijenata sa MS. Međutim, prema do sada publikovanim studijama, nije čest simptom kod dece i adolescenata (Narula et al, 2015). Prijavljeni su interesantni prikazi slučajeva dece i adolescenata sa bolom i PedMS (Nomura S et al, 2015). Bol se kod odraslih pacijenata najčešće manifestuje kao trigeminalna neuralgija, tonični spazam, paroksizmalni bol, radikularni bol i glavobolja (Dačković et al, 2013; Filippi et al, 2018).

1.8.9 Encefalopatija

Encefalopatski početak bolesti se najčešće javlja u okviru akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM), odnosno ADEM-u sličan početak bolesti (ADEM like). ADEM like se može javiti kod skoro jedne trećine bolesnika u inicijalnom ataku i karakteriše se encefalopatijom (poremećajem stanja svesti, epileptičnim napadima, multifokalnim neurološkim deficitom,

glavoboljom, mučninom i povraćanjem), što u velikoj meri otežava diferencijalnu dijagnozu, kao i lečenje ovih bolesnika (Waldman et al, 2016).

1.8.10 Epileptični napadi

Prevalencija epileptičkih napada kod PedMS varira od 4,5 do 16%, prema pojedinim studijama, što je značajno veća prevalencija nego u adultnoj populaciji. Najčešće se javljaju fokalni napadi sa evolucijom u bilateralno toničko-kloničke napade. Smatra se da se epileptični napadi u okviru PedMS mogu biti dobro kontrolisani. Epileptični napadi i epilepsija se mogu pojaviti pre postavljanja dijagnoze PedMS, tokom prvog encefalopatskog ataka bolesti, kao i u kasnijem toku bolesti (Kelley et al, 2009; Waldman et al, 2016).

1.8.11 Kognitivni poremećaji

Pretpostavlja se da su kognitivni poremećaji daleko izraženiji kod dece i adolescenata sa MS, nego kod adultnih pacijenata obolelih od MS. Međutim, prema jednoj studiji koja je ispitivala kognitivne poremećaje i pre puberteta, otkriveno je da je 42% pacijenata imalo pad školskog uspeha, dok je više od 66% imalo značajnih problema sa koncentracijom (Huppke et al, 2013). Međutim, kognitivni poremećaji su do sada prijavljeni kod oko 45 do 65% odraslih pacijenata. Studije koje su se bavile kognitivnim poremećajima kod dece i adolescenata su prijavile disfunkciju kod oko 30 do 50% pacijenata sa PedMS. Smatra se da je su kod odraslih pacijenata sa MS najčešće narušeni kognitivni domeni: vizuelno prostorni, brzina obrade informacija, složena pažnja i epizodično pamćenje (Ekmekci 2017). Prema jednoj studiji više od 25% PedMS pacijenata je imalo problema sa rešavanjem matematičkih zadataka (Till et al, 2011). Amato (*Amato*) i saradnici su na osnovu neuropsiholoških baterija koje su sadržale testove za procenu koeficijenta inteligencije, koncentracije, jezika, pamćenja i pažnje pokazali da se kognitivno oštećenje javlja kod 31% PedMS pacijenata. Takođe je pokazano i da je 53% PedMS pacijenata imalo pad na najmanje dva testa. U ovoj studiji su pokazali i da su PedMS pacijenti sa ranijim početkom bolesti imali niže vrednosti koeficijenta inteligencije (Amato et al, 2008). U studiji Julian (*Julian*) i saradnika zabeleženo je da je 35% pacijenata sa PedMS imalo poremećaj kognicije, ali ono što je još značajnije, i da je 18% pacijenata sa CIS imalo kognitivni poremećaj (Julian et al, 2013)

1.8.12 Poremećaji raspoloženja

Prevalencija depresije tokom bolesti je veća od 30% u adultnoj populaciji, dok je kod PedMS pacijenata zabeležena prevalencija od oko 27%. Smatra se da anksioznost ima više od 22% odraslih pacijenata (Boeschoten et al, 2017; Storm Van's Gravesande et al, 2019). Međutim, pojedine studije su pokazale da nešto više od 45% dece i adolescenata obolelih od MS ima depresivne simptome bolesti (Lanzillo et al, 2016). Pretpostavlja se da inflamacija i demijelinizacija na nivou CNS, patofiziološkim mehanizmima uzrokuju i poremećaje raspoloženja kod obolelih od PedMS. Depresija, anksioznost i apatija značajno smanjuju kvalitet života kod dece i adolescenata obolelih od MS (Boeschoten et al, 2017; Carroll et al, 2016; Storm Van's Gravesande et al, 2019).

1.8.13 Umor/zamor

Zamor predstavlja osećaj nedostatka energije, osećaj umora i iscrpljenosti. Smatra se da se zamor javlja i kod 80% pacijenata tokom trajanja bolesti. Studije su pokazale da progresijom bolesti dolazi i do porasta prevalencije zamora. Ovaj simptom bolesti je veoma onesposobljavajući i čest je uzrok izostanka iz škole i sa posla. Smatra se da je inflamacija jedan od glavnih patofizioloških mehanizama koji pokreće procese na nivou CNS i dovode do nastanka zamora (Singhal et al, 2020). Studije u PedMS su pokazale da se zamor javlja kod 9 do 76% pacijenata. Pored poteškoća koje zamor prouzrokuje u svakodnevnom životu, značajan uticaj ima i na kvalitet života, spavanje

fizičke i emocionalne probleme. Zamor je u studijama kod dece i adolescenata najviše bio povezan sa depresijom (Carroll et al, 2016).

1.9 Dijagnoza dečje i adolescentne multiple skleroze

Dijagnoza PedMS i MS se postavlja dokazivanjem demijelinizacionog procesa i na osnovu dijagnostičkog algoritma Krup i saradnika (Krupp et al, 2013). Najnoviji dijagnostički kriterijumi za adultne pacijente sa MS (Thompson et al, 2018) su se značajno približili ovim dijagnostičkim kriterijumima, pa se kod dece starije od 12 godina u potpunosti može primeniti dijagnostički algoritam za adultnu populaciju. Kod dece mlađe od 12 godina, postoji velika verovatnoća da će prvi neurološki događaj vezan za MS imati sliku ADEM, pa je neophodno koristiti kriterijume Krup i saradnika. Dijagnostički algoritam podrazumeva integraciju svih tipičnih kliničkih i parakliničkih karakteristika u čijoj je osnovi tipična klinička slika. Glavni paraklinički pokazatelji u PedMS su MR mozga i kičmene moždine i pregled likvora (Thompson et al, 2018). Kliničke i parakliničke karakteristike treba da potvrde diseminaciju u prostoru i vremenu da bi se postavila dijagnoza PedMS, a takođe je neophodno da se isključe sve druge bolesti CNS od diferencijalno-dijagnostičkog značaja. MR u pedijatrijskoj populaciji omogućava brzu i jednostavnu potvrdu diseminacije u vremenu i u prostoru, a time i brzo postavljanje dijagnoze. Karakteristične predilekzione lokalizacije promena na MR su: periventrikularna bela masa, duboka bela masa, jukstakortikalni regioni, korpus kalozum i infratentorijalni regioni mozga (moždano stablo i cerebelum), kao i promene na kičmenoj moždini (KM), optičkom živcu i kortikalne lezije (Filippi et al, 2006; Mesaroš, Drulović 2013).

Kroz istoriju je predlagan veliki broj dijagnostičkih kriterijuma za PedMS. Međutim, prvi zvanični kriterijumi su prihvaćeni tek sa formiranjem Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Krupp et al, 2007). Najveći broj autora je do sada u svojim studijama koristio kriterijume Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata Krupove i saradnika (Alroughani, Boyko 2018; Krupp et al, 2013). Neophodno je praćenje i poštovanje dijagnostičkog protokola, da bi se postavila tačna dijagnoza oboljenja. Ovi kriterijumi su bili bazirani na Mek Donaldovim (*McDonald*) kriterijumima iz 2010. godine (Polman et al, 2010). Od kada su se prvi put pojavili dijagnostički kriterijumi Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata, značajno je povećan broj istraživanja u ovoj oblasti (Waldman et al, 2014).

Uvođenjem MR u dijagnostičke kriterijume povećana je sigurnost postavljanja dijagnoze PedMS. Međutim, i dalje su se održali osnovni Šumaherovi (*Schumacher*) kriterijumi koji podrazumevaju postojanje diseminacije u prostoru tabela br. 4 i diseminacije u vremenu (McDonald et al, 2001). Ovi kriterijum nisu više samo klinički, već su u njih pridodate i parakliničke metode kao što su nalazi MR, oligoklonalnih traka u likvoru i vizuelnih evociranih potencijala (Krupp et al, 2013; Polman et al, 2010).

Tabela br. 4. Kriterijumi za diseminaciji u prostoru u multiploj sklerozu prema promenama na magnetnoj rezonanci

Postojanje najmanje jedne hiperintenzne promene u dve od sledeće četiri lokalizacije:	
1.	≥1 Periventrikularna
2.	≥1 Jukstakortikalna/kortikalna
3.	≥1 Infratentorijalna

4. ≥ 1 Kičmena moždina

Preuzeta i modifikovana prema: Krupp et al, Multiple Sclerosis, 2013; Polman et al, Annals of Neurology, 2010; Thompson et al, Lancet Neurology, 2018.

Dijagnoza se postavlja na osnovu nalaza MR mozga i kičmene moždine i praćenjem promena u vremenu tabela br. 5, kao i na osnovu kliničkog nalaza tj. pojava novih relapsa bolesti (Gordon-Lipkin, Banwell 2017). Ukoliko deca i adolescenti imaju dva karakteristična ataka bolesti, oni ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za PedMS i nije potrebna druga potvrda, osim isključivanja oboljenja koja diferencijalno-dijagnostički mogu da imaju sličnu kliničku sliku (Krupp et al, 2013). Međutim, prema kriterijumima Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Krupp et al, 2013) i na osnovu Mek Donaldovih dijagnostičkih kriterijuma za decu i adolescente (Thompson et al, 2018) dijagnoza može da se postavi i posle prvog demijelinizacionog ataka bolesti. Međutim, ovi pacijenti moraju da imaju specifične karakteristike na MR. Deca i adolescenti moraju, tokom prvog ataka bolesti, da imaju najmanje dve hronične promene u najmanje u dve od četiri karakteristične lokalizacije (kičmena moždina, moždano stablo, juktakortikalno ili periventrikularno), kao i najmanje jednu „aktivnu” promenu, tj. promenu koja se prebojava kontrastom. Ukoliko deca i adolescenti ne ispunjavaju dijagnostičke kriterijume tokom prvog demijelinizacionog ataka bolesti, dijagnoza se može postaviti tokom drugog relapsa bolesti ili pojavom novih promena na MR mozga i kičmene moždine. Neophodno je da naredni relaps bolesti bude posle 30 dana od inicijalnog relapsa. Prisustvo olikoglonalnih traka u likvoru, uz uredan nalaz u serumu, nije neophodan kriterijum za dijagnozu PedMS prema dijagnostičkim kriterijumima Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Gordon-Lipkin, Banwell 2017; Krupp et al, 2013).

Tabela br. 5: Kriterijumi za potvrđivanje diseminacije u vremenu pomoću magnetne rezonance

Dokaz da postoji diseminacija u vremenu na magnetnoj rezonanci	
A.	Postojanje nove T2W promene i/ili promene koja se prebojava kontrastom bez obzira na vreme kada je urađen referentni snimak
B.	Istovremeno prisustvo dve promene: <ul style="list-style-type: none">- Jedna asimptomatska T2W promene koja se ne prebojava kontrastom- Druga promena treba da bude asimptomatska koja se prebojava kontrastom (dovoljna je jedna MR)

MR – magnetna rezonanca, T2W - T2 weighted. Preuzeto i modifikovano prema: Krupp et al, Multiple sclerosis, 2013 i Polman et al, Annals of Neurology, 2010.

Deca i adolescenti mogu da imaju prvu manifestaciju bolesti tj. PedMS u vidu akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM). Pojedine studije su prijavile da je i do 18% pacijenata imalo evoluciju bolesti iz ADEM u PedMS. Međutim, najveći broj studija je prijavio od 2 do 10% pacijenata kod kojih je drugi atak bolesti sugerisao dijagnozu PedMS (Krupp et al, 2013). Da bi pacijenti sa ADEM like početkom zadovoljili kriterijume za PedMS, moraju da ispune sledeće kriterijume: 1) da je naredni atak/relaps bolesti neencefalopatski, 2) naredni relaps bolesti se javlja posle tri ili više meseci posle prvog ataka bolesti i 3) nalaz na MR mora da ispunjava kriterijume za diseminaciju u prostoru (Krupp et al, 2013).

Dijagnostički kriterijumi Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Krupp et al, 2013) su prikazani u tabeli br. 6.

Tabela br. 6: Postupak za potvrđivanje dijagnoze relapsno remitentne multiple skleroze kod dece i adolescenata prema Međunarodnoj studijskoj grupi za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata

Dijagnostički kriterijumi Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata	
1.	Prisustvo ≥ 2 relapsa/ataka/egzacerbacija bolesti koji nisu encefalopatski i da se javljaju u razmaku od najmanje 30 dana. Neophodno je da zahvataju ≥ 1 tipičnog regiona mozga i kičmene moždine.
2.	Prvi neurološki atak bolesti koji je bez prisutne encefalopatije, tipičan za MS i prisustvo nalaza na MR CNS pomoću kojeg može da se potvrdi diseminacija u prostoru i vremenu i na osnovu revidiranih Mek Donaldovih kriterijumima iz 2010. godine (od 12 do 18 godina starosti)
3.	Prvi neurološki atak bolesti koji je bez prisutne encefalopatije, tipičan za MS i prisustvo nalaza na MR CNS pomoću kojeg ispunjavaju revidirane Mek Donaldove kriterijume iz 2010. godine, na osnovu kojih može da se potvrdi diseminacija u prostoru. Da bi se ispunili kriterijumi za diseminaciju u vremenu neophodno je da se detektuje najmanje jedna nova lezija koja se prebojava kontrastom ili se ne prebojava kontrastom na novom snimku koji je obavljen najmanje 30 dana u odnosu na prethodni
4.	ADEM like početak bolesti posle kojeg se javlja novi atak bolesti sa ne-encefalopatskom kliničkom prezentacijom posle 3 do 4 meseca od ADEM-like relapsa. Nalaz MR CNS ukazuje na pojavu novih lezija, na osnovu kojih su zadovoljeni Mek Donaldovi dijagnostički kriterijumi iz 2010. godine za diseminaciju u prostoru.

CNS – centralni nervni sistem, ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis, MS – multipla skleroza, MR – magnetna rezonanca. Preuzeto i modifikovano prema: Krupp et al, Mult Scler. 2013.

Alternativno, dijagnoza MS u populaciji dece i adolescenata se može postaviti i novim revidiranim Mek Donaldovim dijagnostičkim kriterijumima. Ovi kriterijumi se i dalje mogu koristiti kod starijih od 12 godina, kao i kod dece i adolescenata koja nemaju encefalopatski prvi atak bolesti (Thompson et al, 2018). Smatra se da skoro 80% PedMS ima sličnu kliničku sliku kao kod adultnih pacijenata sa MS, takođe se smatra da se nalazi na MR mozga i kičmene moždine ne razlikuju značajno kod adolescenata u odnosu na adultne pacijente. Na osnovu revidiranih Mek Donaldovih dijagnostičkih kriterijuma, dijagnostički algoritam podrazumeva implementaciju karakteristične kliničke slike i parakliničkih i kliničkih nalaza koju potvrđuju diseminaciju u prostoru i vremenu (Thompson et al, 2018). Takođe je neophodno da se u dijagnostičkom postupku isključe sva druga oboljenja mozga i kičmene moždine koja diferencijalno dijagnostički mogu da imaju sličnu kliničku sliku. Na osnovu novih kriterijuma paraklinički panel podrazumeva pregled likvora i nalaz MR mozga i kičmene moždine (Thompson et al, 2018). Revidirani Mek Donaldovi dijagnostički kriterijumi iz 2017/2018. godine (Thompson et al, 2018) su prikazani u tabeli br. 7.

Tabela br. 7: Postupak za potvrđivanje dijagnoze relapsno remitentne multiple skleroze kod dece i adolescenata starijih od 12 godina.

Broj relapsa (ataka) bolesti	Broj objektivnih lezija u kliničkom nalazu	Neophodno za definitivnu dijagnozu
≥2 relapsa bolesti	≥2	Ništa*
≥2 relapsa bolesti	1 (sigurni podaci o prethodnom relapsu koji potvrđuje zahvaćenost drugog regiona**)	Ništa*
≥2 relapsa bolesti	1	<i>Diseminacija u prostoru</i> 1. Novi relaps bolesti sa nove lokalizacije ili 2. Dokaz diseminacije u prostoru na MR
1 relaps bolesti	≥2	<i>Diseminacija u vremenu</i> 1. Novi relaps bolesti ili 2. Dokazati diseminaciju na MR ili 3. Oligoklonalne IgG trake u likvoru***
1 relaps bolesti	1	<i>Diseminacija u prostoru</i> 1. Novi relaps bolesti sa nove lokalizacije ili 2. MR diseminacija u prostoru i <i>Diseminacija u vremenu</i> 1. Novi relaps bolesti ili 2. Dokazati diseminaciju na

MR

ili

3. Oligoklonalne IgG trake u likvoru***

MR – Magnetna rezonanca, IgG – immunoglobulin G.

Kod svih pacijenata je neophodna MR mozga sa postojanjem tipičnih promena.

* Postoje dva jasno dokumentovana relapsa bolesti sa dokazom o diseminaciji u prostoru na osnovu neurološkog nalaza. Analiza likvora i nalaz MR kičmene moždine su indikovani kada ne postoji klinički i dokaz na MR mozga, takođe i kod atipične kliničke prezentacije bolesti.

** Postoji jasno dokumentovan izveštaj o ranijem događaju koji je zahvatio drugu lokalizaciju.

*** Metoda izoelektričnog fokusiranja likvora i seruma se koristi za detekciju oligoklonalnih IgG traka u likvoru.

Preuzeto i modifikovano prema: Thompson et al, Lancet Neurol 2018.

Novi, revidirani Mek Donaldovi dijagnostički kriterijumi iz 2017/2018. godine (Thompson et al, 2018) testirani su u grupi dece i adolescenata sa MS i pokazali su veću senzitivnost, specifičnost i prediktivnu vrednost u odnosu na prethodne važeće kriterijume (Krupp et al, 2013). Novi dijagnostički kriterijumi su u studijama pokazali specifičnost 0,96 (0,90–0,98), senzitivnost 0,71 (0,56–0,83), negativnu prediktivnu vrednost od 0,91 (0,86–0,95), dok je pozitivna prediktivna vrednost bila 0,82 (0,67–0,92). Međutim, ovi kriterijumi se i dalje mogu koristiti samo kod pacijenata od 12 i više godina (Fadda et al. 2018; Otallah, Banwell 2018).

Dijagnostički kriterijumi za primarno progresivnu MS (PPMS) se nisu menjali tokom prethodne revizije Mek Donaldovih dijagnostičkih kriterijuma za RRMS. PPMS je veoma retka kod dece i adolescenata, ali je značajno poznavanje kliničke slike i kriterijuma kako bi se na vreme postavila adekvatna dijagnoza. Dijagnostički kriterijumi za PPMS su prikazani u tabeli br. 8.

Tabela br. 8: Kriterijumi za primarno progresivnu multiplu sklerozu

Godinu dana progresivnog razvoja neurološkog deficita (utvrđenog retrospektivno ili prospektivno) + 2 od sledeća 3 kriterijuma:*	
1. Pozitivan nalaz na MR mozga:	Postojanje najmanje jedne hiperintenzne T2W promene u najmanje jednoj karakterističnoj regiji (jukstakortikalno i/ili kortikalno, periventrikularno ili infratentorijalno)
2. Pozitivan nalaz na MR kičmene moždine:	Postojanje najmanje dve asimptomatske hiperintenzne T2W promene
3. Pozitivan nalaz u likvoru:	Izoelektričnim fokusiranjem likvora prisustvo intratekalne sinteze oligoklonalnog IgG

MR- magnetna rezonanca, T2W – T2 weighted, IgG – immunoglobulin G. Tabela je preuzeta i modifikovana prema: Filippi et al, Nat Rev Dis Primers, 2018.

1.9.1 Paraklinički panel ispitivanja u dečjoj i adolescentnoj multiploj sklerozi

1.9.1.1 Magnetna rezonanca mozga i kičmene moždine

Sve više studija se bavi MR u okviru PedMS. MR mozga i kičmene moždine predstavlja najzajavniji dijagnostički alat za postavljanje dijagnoze PedMS. Veoma česti nalazi na MR endokranijuma kod dece i adolescenata sa MS su: više od jedne periventrikularne T2W (engl. *T2-weighted* – T2-W) lezije, periventrikularne lezije koje su perpendikularno okrenute ka korpus kalozumu, više od jedne T1W (engl. *T1-weighted* – T1W) hipointenzivne lezije, prisustvo lezija koja se prebojavaju kontrastom, kao i lezija koje se ne prebojavaju kontrastom. Takođe, čest je i manji volumen, tj. zapremina talamusa. Lezije koje se često viđaju u okviru PedMS su lokalizovane u: dubokoj beloj masi, jukstakortikalno, u korpus kalozumu, optičkomi nervu, infratentorijalno – lezije moždanog stabla ili malog mozga, kao i difuzna atrofija mozga (Waldman et al, 2014). Aktuelne preporuke savetuju da se snimanje MR radi na 6 meseci od inicijalnog snimka, kao i da se posle uvođenja imunomodulatorne terapije prvi naredni snimak uradi posle najmanje 6 meseci (Banwell et al, 2016). Međutim, i dalje postoji velika zabrinutost za akumulaciju gadolinijuma kod čestog snimanja. Snimci urađeni posle aplikacije kontrasta su od velike važnosti za postavljanje dijagnoze PedMS. Takođe, MR ima važnu ulogu i u praćenju aktivnosti bolesti kod PedMS pacijenata (Banwell et al, 2016).

Karakteristične promene na MR su multifokalne, dobro ograničene, okrugle ili jajaste, sa asimetričnim rasporedom i hiperintenzne na T2W, FLAIR (engl. *Fluid attenuated inversion recovery* - FLAIR) i PD (engl. *proton density* – PD) sekvencama. Promene se često mogu prebojavati kontrastom. Njihova veličina u prečniku može da raste od svega par milimetara (najmanje 3 mm) do promene veće od jednog centimetra koje se često javljaju u dečjem i adolescentnom dobu (Filippi et al, 2019; Mesaroš, Drulović 2013). Ovakve promene imaju dijagnostičku vrednost ukoliko se javljaju u najmanje dva od četiri regiona: značaj imaju samo promene ukoliko se na MR detektuje: jukstakortikalno ili kortikalno, periventrikularno, infratentorijalno i u kičmenoj moždini, kao i ukoliko se javlja ≥ 1 T2W lezija. Navedena podela predstavlja diseminaciju u prostoru na MR (Thompson et al, 2018).

Pored diseminacije u prostoru, na MR se može potvrditi i diseminacija u vremenu. Kriterijumi koji moraju da se ispune su: 1) Prisustvo nove T2W promene na MR i/ili nova promena koja se prebojava kontrastom na novom zapisu MR bez obzira kada je urađen prethodni snimak ili snimak sa kojim se poredi, 2) prisustvo dve promene u bilo kom trenutku od kojih se jedna prebojava kontrastom, a druga, T2W promena se ne prebojava kontrastom. Novi dijagnostički kriterijumi su omogućili i da se diseminaciju u vremenu dokaže prisustvom oligoklonalnih traka u likvoru (Thompson et al, 2018).

Jedna od osnovnih sekvenci za otkrivanje demijelinizacionih lezija na MR je T2W sekvenca, pomoću koje mogu da se detektuju i supratentorijalne i infratentorijalne lezije. Za detekciju kortikalnih lezija i lezija sive mase T2W sekvenca je manje senzitivna (Tenembaum 2017). Studije kod dece i adolescenata su pokazale da postoji korelacija između kognitivnih postignuća i obima T2W lezija (Banwell et al, 2016, Filippi et al, 2019).

T2-FLAIR sekvenca se često koristi i veoma je značajna za detektovanje lezija u regionima kao što su: periventrikularni, kortikalni, jukstakortikalni. Međutim, ova sekvenca ima nisku senzitivnost za lezije na nivou kičmene moždine, moždanog stabla, malog mozga i cerebelarnih pedunkula (Filippi et al, 2019; Tenembaum 2017).

Detekcija lezija kičmene moždine se vrši uz pomoć T2W sekvence zajedno sa PD i/ili STIR (engl. *Short tau inversion recovery* – STIR) sekvencom. STIR sekvenca može biti od velike pomoći

za detekciju diskretnih promena u ovom regionu. Pored toga, uz pomoć ove sekvence može se vršiti i supresija masti, pa ona ima i veliku senzitivnost za lezije optičkog živca (Filippi et al, 2019; Tenenbaum 2017).

T1W sekvenca posle aplikovanog kontrasta ukazuje na aktivne lezije, tj. lezije koje se prebojavaju kontrastom. Ova sekvenca je posebno dobila na značaju od kada je savetovan terapijski cilj koji podrazumeva nepostojanje aktivnosti bolesti (Filippi et al, 2019). Kod dece mlađe od 2 godine, kao i za detektovanje periventrikularnih lezija od velike koristi može biti i PD-W (engl. *Proton density-weighted* – PD-W) sekvenca (Tenenbaum 2017) .

Studije kod dece i adolescenata su pokazale pojedine razlike u snimcima MR u odnosu na odrasle. Kod dece i adolescenata se javlja veći broj lezija u regionima kao što su cerebelum i moždano stablo (Yeh et al, 2009) u odnosu na odrasle pacijente sa MS. Takođe, deca i adolescenti imaju često promene koje su slivene, veće, nejasno ograničene, kao i veći broj aktivnih promena (Chabas et al, 2008). Kod mlađih pacijenata se češće javljaju i velike tj. tumefaktivne lezije (> 2 centimetra) sa edemom (Tenenbaum 2017). Kod PedMS pacijenata se javlja atrofija talamusa, bez značajne atrofije korteksa (Mesaros et al, 2008). Studije koje su ispitivale volumen mozga kod PedMS pacijenata su pokazale da se kod dece razvija značajna atrofija i da PedMS pacijenti imaju manju zapreminu mozga. Takođe PedMS pacijenti imaju i veću atrofiju mozga u odnosu na odrasle pacijente, najizraženije u sivoj masi mozga i talamusa (Fenu et al, 2018; Kerbrat et al, 2012).

Kortikalni plakovi i njihova detekcija na MR je sve više aktuelna, kako kod dece i adolescenata tako i kod adultnih pacijenata sa MS. Na osnovu preporuke Filipija (Engl. *Filippi*) i saradnika (Filippi et al, 2019) 3D DIR (engl. *Double Inversion Recovery*) sekvenca treba da se koristi jer vrši suprimiranje signala likvora i bele mase, a pored toga omogućava adekvatnu vizuelizaciju sive mase. Kortikalne lezije se na DIR sekvenci prikazuju kao hiperintenzne. Takođe se preporučuje da se promene moraju potvrditi na još jednoj sekvenci, T1-weighted MPRAGE (Filippi et al, 2019).

Ranije se smatralo da su kortikalne lezije veoma retke kod dece i adolescenata (Absinta et al, 2011). Međutim, do sada je publikovan mali broj radova na osnovu kojih je potvrđeno postojanje kortikalnih promena u značajno većem procentu nego što se ranije mislilo (Jančić et al, 2018). Studije PedMS su pokazale da se kortikalne lezije mogu vizuelizovati kod 34% dece i adolescenata na MR 1,5T (Calabrese et al, 2012). Međutim, u studiji koja je rađena na MR 3T (Maranzano et al, 2018), kortikalne lezije su detektovane kod 79% PedMS pacijenata, ali u istraživanju Data (*Datta*) i saradnika (Datta et al, 2017) plakovi su detektovani u korteksu kod 100% bolesnika, i to veoma rano, na samom početku bolesti. Kortikalni plakovi su bili mešovito tipa (Datta et al, 2017).

1.9.1.2 Analiza likvora u dijagnostici dečje i adolescentne multiple skleroze

Novim, revidiranim, Mek Donaldovim dijagnostičkim kriterijumima pregled likvora je povratio značajnost koju je imao kroz istoriju (Thompson et al, 2018). Danas pregled likvora ima značajno mesto u kriterijumima za potvrđivanje dijagnoze i RRMS i PPMS, kao i veliki značaj u diferencijalnoj dijagnozi MS (Thompson et al, 2018). Za adekvatnu analizu je neophodno da se u istom aktu vrši i analiza seruma i likvora i to za određivanje i oligoklonalnih IgG traka i glikemije. Takođe je neophodno da se citobiohemijska analiza likvora uradi odmah, maksimalno do sat vremena od uzimanja uzorka. Ne savetuje se zamrzavanje likvora, osim, eventualno, za analizu proteina (Teunissen et al, 2009).

Kod PedMS pacijenata pleocitoza u likvoru se javlja kod 53 do 66% dece i adolescenata, a a broj ćelija u studijama je dostizao do 61 (Fisher et al, 2020; Pohl et al, 2004). Najčešće su

preovladavali limfociti, a kod dece mlađe od 11 godina neutrofilni (Chitnis et al, 2011; Fisher et al, 2020).

1.9.1.2.1 Oligoklonalne trake

Danas se detekcija oligoklonalnih IgG traka vrši uz pomoć metode izoelektričnog fokusiranja (IEF) (Andersson et al, 1994) i opisuje se:

- 1) Normalan nalaz – koji podrazumeva da IEF likvora i seruma ne detektuje oligoklonalne IgG trake (Deisenhammer et al, 2006)
- 2) Najčešći nalaz u likvoru kod bolesnika sa MS podrazumeva da postoje oligoklonalne IgG trake u likvoru uz normalan nalaz u serumu ili postojanje oligoklonalnih IgG traka u likvoru uz manji broj oligoklonalnih IgG traka u serumu (Deisenhammer et al, 2006).

Veoma je značajno da se kod pacijenata koji imaju pozitivan nalaz intratekalne sinteze oligoklonalnih IgG traka ovaj nalaz održava i posle primene različitih terapijskih modaliteta (imunomodulatorne, imunosupresivne terapije ili transplantacije matičnih ćelija hematopoeze) (Fredrikson 2010).

U do sada sprovedenim studijama, pokazano je da se oligoklonalne trake likvora ređe javljaju kod dece i adolescenata u odnosu na adultne pacijente sa MS (Ghezzi et al, 2017). Takođe, studije su pokazale i da se oligoklonalne trake u likvoru javljaju ređe kod dece mlađe od 11 godina (43%) u odnosu na stariju decu od 11 godina gde se javljaju i kod 68% (Chou et al, 2016). Međutim, autori napominju da se nakon serijske lumbalne punkcije značajno povećao broj pacijenata koji su imali pozitivne oligoklonalne trake u likvoru (Chou et al, 2016; Pfeifenbring et al, 2015). Smatra se da ukoliko deca i adolescenti ne ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za PedMS, prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru ima pozitivnu prediktivnu vrednost za kasniji relaps bolesti i potom dijagnozu PedMS, osim u azijskoj populaciji (Chou et al, 2016; Lee et al, 2015).

1.9.1.3 Vizuelni evocirani potencijali

Električna aktivnost moždanih receptora kao odgovor na spoljni stimulus može da se detektuje evociranim potencijalima (Jancic et al, 2018). U dečjoj neurologiji i neurologiji mogu da se primenjuju različiti modaliteti evociranih potencijala, sa ciljem da se detektuje promena ili lezija u senzornim sistemima. Najčešće se primenjuju vizuelni evocirani potencijali (VEP). Pored VEP, od velike koristi mogu biti i somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) i auditivni evocirani potencijali (AEP) (Giffroy et al, 2016). Evocirani potencijali imaju mogućnost da detektuju supkliničke „neme” promene u različitim senzornim sistemima, za razliku od nekih drugih dijagnostičkih metoda kojima nije moguće detektovati ovakve promene. Značaj evociranih potencijala je i u činjenici da se oni mogu koristiti kod dece i adolescenata kao neinvazivne dijagnostičke metode, koje pružaju mogućnost kvantifikacije promena i praćenje promena u vremenu i prostoru. Smatra se da se evocirani potencijali mogu koristiti i za praćenje i evaluaciju terapijskih postupaka (Hardmeier et al, 2017).

Vizuelni evocirani potencijali (VEP) predstavljaju električnu aktivnost i neinvazivnu proceduru kojom se ispituje funkcionalni integritet vizuelnog puta nakon stimulacije strukturisanim ili nestrukturisanim vizuelnim stimulusima. Patern VEP (PVEP) se koristi kod dece i adolescenata koji mogu da saraduju i fokusiraju stimulus, a fleš VEP (FVEP) se koristi kod dece i adolescenata koji ne mogu da saraduju ili imaju teško oštećenje vida. PVEP je senzitivnija metoda u odnosu na FVEP (American Clinical Neurophysiology Society 2006).

Prema do sada publikovanim studijama, VEP u PedMS može da pokaže smanjenje amplitude i/ili produženje latencije P100 talasa kod 83% pacijenata koji nisu imali epizodu ON

(Waldman et al, 2017). Patološki izmenjen VEP je od velike važnosti na početku bolesti jer predstavlja osetljiv metod za dijagnostikovanje kliničkih „nemih“ lezija vidnog puta, pored MR mozga i optičke koherentne tomografije (OCT) (Luo et al, 2019). VEP pregled sa Snellenovim (*Snellen*) testom značajno povećava objektivno postavljanje dijagnoze inflamacije optičkog puta (Chitnis et al, 2011).

Poslednjih godina VEP ponovo postaje aktuelan u MS, predlogom da se uvrsti u dijagnostičke kriterijume (Filippi et al, 2016), kao i novim publikacijama kao mogući biomarker u MS (Leocani et al, 2018).

1.9.1.4 Optička koherentna tomografija

Optička koherentna tomografija (OCT) predstavlja neinvazivnu dijagnostičku metodu kojom se vrši snimanja retine tj. mrežnjače i vidnog živca. Ovom dijagnostičkom metodom je moguće vizuelizovati poprečne preseke unutrašnje strukture, kao i topografski način prikazivanja slojeva i debljine retine i sloja nervnih vlakana. OCT u osnovi meri kašnjenje ili stepen apsorpcije svetlosti prilikom prolaska kroz tkiva. Za razliku od VEP koji ispituje funkcionalni integritet vidnog puta, OCT ispituje strukturni integritet mrežnjače i sloj nervnih vlakana. Kod pacijenata sa MS najčešće se javlja smanjenje debljine sloja ganglijskih ćelija i gubitak sloja nervnih vlakana mrežnjače (Britze, Frederiksen 2018; Costello et al, 2018).

1.10 Diferencijalna dijagnoza dečje i adolescentne multiple skleroze

Mek Donaldovi dijagnostički kriterijumi iz 2010. godine (Polman et al, 2011) su imali relativno visoku pozitivnu prediktivnu vrednost, senzitivnost od 46,8 % i specifičnost od 66,7 % kod dece starije od 12 godina. Međutim, oni nisu mogli da se koriste za postavljanje dijagnoze kod dece mlađe od 12 godina, kao ni kod dece i adolescenata koji su tokom prvog ataka bolesti imali encefalopatiju (Banwell 2014; Fisher et al, 2020; Galardi et al, 2018). Prihvatanjem kriterijuma Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Krupp et al, 2013), značajno je povećana senzitivnost i specifičnost postavljanja dijagnoze PedMS, pogotovu kod dece mlađe od 12 godina. Tokom 2017/2018. godine prihvaćeni su novi revidirani Mek Donaldovi dijagnostički kriterijumi (Thompson et al, 2018) za koje se smatra da u odnosu na prethodne Mek Donaldove kriterijume imaju veću i specifičnost (87,2%) i senzitivnost (84%). Međutim, i dalje nisu uzeta u razmatranje dece i adolescenti sa encefalopatskim početkom bolesti. Iz tog razloga se kod dece mlađe od 12 godina se i dalje koriste kriterijumi i dijagnostički protokol Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Banwell 2014; Fisher et al, 2020; Galardi et al, 2018; Krupp et al, 2013).

Smatra se da je MS jedan od najvećih „imitatora“ u neurologiji (Liedholm et al, 1995). Kontinuirani rad na novim i unapređenim dijagnostičkim kriterijuma je od velike važnosti kod dece i adolescenata zbog velikog preklapanja u kliničkim slikama PedMS i drugih oboljenja, kao što su stečeni demijelinizirajući sindromi, autoimuni poremećaji, metabolički poremećaji, vaskularna oboljenja, vaskulitisi, neuroinflamatorne bolesti i leukodistrofije. U stečena demijelinizirajuća oboljenja kod dece i adolescenata se ubrajaju: bolest iz spektra neuromijelitis optika (NMOSD), sa mijelin oligodendrocitnim glikoproteinom (MOG) povezan spektar bolesti, CIS, optički neuritis, akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM) i PedMS (Banwell 2014; Fisher et al, 2020; Galardi et al, 2018). Pored ovih oboljenja u diferencijalno-dijagnostičko razmatranje ulaze i druga oboljenja koja se javljaju kod dece i adolescenata i prikazana su u tabeli br. 9 (Banwell 2014; Rostasy et al, 2016).

Promene na MR endokranijuma, koje mogu da ukažu na drugo oboljenje, najčešće su velike promene u sivoj masi na početku bolesti, bilateralne simetrične promene, meningealno prebojavanje

kontrastom, prisustvo efekta rastuće i potiskujuće mase, prisustvo edema i krvarenja (Banwell 2014; Fisher et al, 2020).

Tabela br. 9: Diferencijalna dijagnoza PedMS

Grupa oboljenja	Primeri bolesti
Stečena demijelinizaciona oboljenja	NMOSD MOGSD ON ADEM
Inflamatorne bolesti CNS	Sarkoidoza
Glavobolje	Migrena
Vaskulopatije	SLE Primarni angitis CNS Moya Moya bolest Sistemska vaskulitis Neuro Behcet
Infekcije CNS	Neuroborelioza Groznicna Zapadnog Nila Akutna EBV infekcija HTLV1 HSV PML (u okviru AIDS)
Mitohondrijalna oboljenja	MELAS Leigh sindrom LHON
Leukodistrofije	MLD ALD Aleksandrova bolest
Akutni autoimuni encefalitis	Anti NMDA GABA-A
Tumori	Oligodendrogliom niskog gradusa Ependimom niskog gradusa Astrocitom niskog gradusa Gliom visokog gradusa Primarni limfom CNS Langerhansova histiocitoza

Diferencijalna dijagnoza PedMS: PedMS – multipla skleroza kod dece i adolescenata, CNS – centralni nervni sistem, ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis, NMOSD – bolest iz spektra neuromijelitis optika, MOG – sa mijelin oligodentocitni glikoproteinom povezan spektar bolesti, ON – optički neuritis, SLE – sistemska lupus eritematodes, EBV – Epstein-Barr virus, HTLV1 – humani limfotropni virus T-ćelija 1, HSV – Herpes simpleks virus, PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija, AIDS – Sindrom stečene imunodeficijencije, MELAS – sindrom mitohondrijalne encefalopatije, laktatne acidoze i epizoda sličnih moždanim udarima, LHON – Leberova hereditarna optička neuropatija, MLD – metahromatska leukodistrofija, ALD – adrenoleukodistrofija, Anti NMDA – anti-N-metil-D-aspartat receptor, Anti GABA A-gama-aminobuterna kiselina, A receptor. U tabeli su prikazana oboljenja koja diferencijalno-dijagnostički mogu da daju kliničku sliku koja je slična ili ista na početku bolesti, kao u PedMS. Preuzeto i

modifikovano prema: Banwell, Handbook of Clinical Neurology, 2014, Rostasy et al, Neurology, 2016.

1.10.1 Akutni transverzalni mijelitis

Akutni transverzalni mijelitis (ATM) je imunski posredovana bolest centralnog nervnog sistema (CNS) koja se javlja kod oko 20% dece kao prva epizoda stečenog demijelinizacionog sindroma (Absoud et al, 2016). Početak bolesti se karakteriše akutnim ili subakutnim simptomima. Prvi opisi datiraju iz 1882. godine, kada se opisuju slučajevi ATM i tadašnji pokušaji da se etiološki odvoje bolesti koje se manifestuju kao akutno nastala transverzalna mijelopatija (Kerr, Ayetey 2002). Akutni transverzalni mijelitis pripada grupi nekompresivnih mijelitisa i diferencijalno-dijagnostički se mora razgraničiti od drugih mijelopatija.

Akutne nekompresivne mijelopatije (ANM) se mogu klasifikovati u 6 grupa (Chakravarty 2010):

- 1) ANM u okviru multiple skleroze (MS);
- 2) ANM u sklopu sistemskih bolesti kao što su sistemski lupus eritematodes (SLE), antifosfolipidni sindrom (APS) i Sjogrenov sindrom;
- 3) Postradijacione mijelopatije;
- 4) Parainfektivne;
- 5) Vaskularne – infarkti kičmene moždine;
- 6) Idiopatske.

ATM se može inicijalno ispoljiti kao multipla skleroza (MS) ili optički neuromijelitis (NMOSD). Ishod je varijabilan, sa potencijalno izuzetno lošom prognozom (Deiva et al, 2015). Deca imaju bolju prognozu u odnosu na odrasle, polovina pacijenata se potpuno oporavi u periodu od oko dve godine.

Dijagnostički kriterijumi ustanovljeni od strane Radne grupe Konzorcijuma za transverzalni mijelitis se mogu primeniti kod dece, uz poteškoće u definisanju nivoa senzibiliteta na uzrastu mlađem od 5 godina (Transverse Myelitis Consortium Working Group 2002). Prvi simptom bolesti je obično bol u leđima, praćen razvojem motornog i senzornog deficita i poremećajem kontrole sfinktera (retencija, inkontinencija, urgencija, oklevanje, ili opstipacija) (Thomas et al, 2012).

Lezije na MR su obično centralno pozicionirane, sa povišenjem intenziteta signala na T2 sekvenci koja zahvata sivu i okolnu belu masu, obično sa longitudinalnom propagacijom (Thomas et al, 2012). Asimptomatske lezije mozga imaju prediktivni značaj u pravcu razvoja MS ili NMOSD kod oko jedne trećine pacijenata (Krupp et al, 2013).

Uloga antitela, mijelinskog oligodendrocitnog glikoproteina (MOG) kod monofaznog i relapsnog oblika ATM i njegov značaj u terapiji su nedovoljno poznati (Absoud et al, 2016).

1.10.2 Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM)

Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM) je demijelinizacioni, imunološki posredovan, najčešće monofazni poremećaj CNS, koji se obično javlja u detinjstvu, pre 10 godine života. Retko se javlja kod starijih od 18 godina i češće se javlja u muškom polu (Hardy 2018; Pohl et al, 2016). Pored monofaznog ADEM, opisuje se i rekurentni ADEM koji je definisan kao multifazni diseminovani encefalomijelitis (Hardy 2018). Najčešće nastaje kao postinfektivni proces, ali jasan uzrok do sada nije otkriven (Pohl et al, 2016).

ADEM je definisan akutnim polifokalnim neurološkim deficitima i encefalopatijom. Klinički se manifestuje kao jednostrani ili bilateralni piramidni deficit u 60 do 95% slučajeva

(Koelman, Mateen 2015). Često se javljaju: akutne hemiplegije, cerebelarna ataksija, zahvaćenost kranijalnih nerava, meningizam, epileptički napadi, optički neuritis, kao i simptomi i znaci zahvaćenosti kičmene moždine. Pored polifokalnih neuroloških deficita mora da postoji i encefalopatija, definisana kao poremećaj stanja svesti (koma ili letargija) i bihevioralne izmene (iritabilnost ili konfuznost) (Pohl et al, 2016).

MR tipično pokazuje reverzibilnu, predominantnu zahvaćenost bele mase i to: duboke bele mase, jukstakortikalno, ali može biti i periventrikularna lokalizacija. Pored bele mase često postoje promene i u sivoj masi, u talamusu i bazalnim ganglijama. Promene su velike (> 1 cm), nemaju oštre granice, bilateralne su, simetrične ili asimetrične i često se prebojavaju kontrastom. Multifokalne lezije su hiperintenzne na T2/FLAIR sekvencama MR (Koelman et al, 2017; Pohl et al, 2016).

U likvoru može postojati blaga pleocitoza, povišeni proteini i uglavnom je negativna intratekalna oligoklonalna sinteza imunoglobulina klase G. S obzirom da ne postoje specifični dijagnostički markeri, neophodno je diferencijalno-dijagnostički razmotriti i druga oboljenja koja mogu da budu „imitatori“ ADEM (Pohl et al, 2016).

1.10.3 Bolest iz spektra neuromijelitis optika (NMOSD)

Bolest iz spektra neuromijelitis optika (NMOSD) predstavlja teško autoimuno oboljenje CNS za koje su karakteristični rekurentni inflamatorni događaji koji prvenstveno zahvataju kičmenu moždinu i optički živac (Tenenbaum et al, 2016). NMO je retko oboljenje kod dece, ali je rano prepoznavanje važno za početak adekvatnog lečenja. Prvi opis ovog oboljenja dao je Ežen Devik (*Eugene Devic*) 1854. godine (Wingerchuk et al, 2015). Novi dijagnostički kriterijumi prema Međunarodnoj konsenzus grupi (Wingerchuk et al, 2015) podrazumevaju da pacijenti imaju ključne kliničke karakteristike:

- 1) Optički neuritis;
- 2) Akutni mijelitis;
- 3) Sindrom aree postreme (epizode mučnine i povraćanja ili prolongiranog štucanja, bez drugog jasnog uzroka);
- 4) Akutni sindrom moždanog stabla;
- 5) Simptomatsku narkolepsiju ili akutni diencefalički sindrom sa lezijama u diencefalonu na MR koje su tipične za NMOSD;
- 6) Simptomatske lezije u mozgu sa lezijama na MR tipičnim za NMOSD.

1.10.4 Dečji i adolescentni optički neuritis (ON)

U dečjem i adolescentom optičkom neuritisu (ON) treba primeniti premisu da deca nisu odrasli ljudi. Prvi opis ON dali su Hierons i Lile 1959. godine (Borchert et al, 2017). Optički neuritis (ON) je retko oboljenje kod dece i adolescenata (Chang, Pineles 2017), ali predstavlja jedan od najčešćih simptoma kod dece i adolescenata sa demijelinizacionim oboljenjem CNS (MS, ADEM, NMOSD), sa boljim oporavkom u odnosu na odrasle (Chang, Pineles 2017; Pérez-Cambrodí et al, 2014). Osnovne karakteristike ON podrazumevaju akutni ili subakutni gubitak vida, češću bilateralnost, malu oštrinu vida na početku bolesti i papilitis (Chang, Pineles 2017). ON može biti prva manifestacija oboljenja kao što je MS i ostale sistemske autoimune bolesti, ali se može javiti i izolovano (Pérez-Cambrodí et al, 2014). Kod dece koja imaju 10 godina i mlađih, češće će se javljati bilateralni ON, dok je kod starijih pacijenata češći jednostrani ON. Relapsi kod dece sa ON se javljaju kod više od trećine pacijenata (Yeh et al, 2016).

Dijagnostički ispitivanja koja je neophodno sprovesti kod dece sa ON su: neurooftalmološki pregled, pregled dečjeg neurologa ili neurologa, MR mozga, lumbalna punkcija, VEP, OCT i laboratorijske analize krvi kojima će se isključiti dijagnoze zaraznih ili zapaljenskih poremećaja.

Deca i adolescenti sa ON mogu imati težak pad oštine vida, zbog čega je neophodno rano postavljanje dijagnoze od strane neurooftalmologa i što ranije započinjanje adekvatne terapije od strane neurologa ili dečjeg neurologa.

1.10.5 Mijelin oligodendrocitni glikoprotein povezan spektar bolesti (MOGSD)

„Najnoviji” stečeni demijelinizacioni sindrom kod koga se autoantitela razvijaju protiv mijelin oligodendrocitnog glikoproteina. Ovo oboljenje se najčešće javlja kod dece, dok je kod odraslih veoma retko. Kod ovog oboljenja je polna distribucija skoro ujednačena. Smatra se da se MOG antitela javljaju kod oko 34% pacijenata sa stečenim demijelinizacioni sindrom. MOG antitela se najčešće javlju kod pacijenata sa NMOSD kod 25 do 100% pacijenata, ON od 10 do 67%, ADEM od 33 do 65% i u TM od 0 do 35% (Bruijstens et al, 2020). Klinički fenotip bolesti odgovara ovim oboljenjima, sa određenim specifičnostima. Tok bolesti je najčešće relapsno remitentni (Bruijstens et al, 2020; Hacohen, Banwell 2019).

Deca i adolescenti imaju najčešće dobar oporavak, tj. bolji ishod bolesti u odnosu na pacijente sa akvaporin 4 antitelima. Međutim, kod mlađe dece se može javiti i agresivniji tok bolesti. Oštećenje mijelina i mozga koji je u razvoju, može da dovede do aksonalnog gubitka, te se smatra da je ovakav tok bolesti može biti otporan na lečenje (Bruijstens et al, 2020; Hacohen, Banwell 2019).

1.11 Terapija multiple skleroze kod dece i adolescenata

Prognoza i terapija PedMS se značajno razlikuju u odnosu na adultnu, s obzirom da je mali broj lekova odobren za lečenje PedMS i da terapijski modaliteti nisu dovoljno ispitani (Waldman et al, 2016). Terapijski pristup u PedMS podrazumeva lečenje egzacerbacija bolesti, simptomatsku terapiju i neurorehabilitaciju, a poslednjih godina i primenu imunomodulatorne terapije (IMT). Terapija koja modifikuje prirodni tok bolesti, IMT, se deli na terapiju umerene efikasnosti i terapiju visoke efikasnosti i u PedMS se primenjuje po translacionom modelu adultnog protokola (Chitnis 2013). Lekovi umerene efikasnosti podrazumevaju interferonske preparate i glatiramer acetat, a lek visoke efikasnosti je fingolimod (Banwell et al, 2007). Ukoliko se radi o aktivnoj formi PedMS ili je pacijent razvio neželjene efekte na terapiju umerene efikasnosti razmatra se prelazak na terapiju visoke efikasnosti (Banwell et al, 2007; Chitnis T 2013). U terapiji relapsa/egzacerbacija se primenjuju visoke doze kortikosteroida i terapijska izmena plazme, a po potrebi i imunoglobulini (Banwell et al, 2007; Chitnis T 2013).

1.11.1 Terapija relapsa/ataka ili egzacerbacija bolesti

Inicijalno lečenje relapsa na početku XX veka se svodilo na odmaranje u krevetu. Tokom šezdesetih godina XX veka započeta je nova era u lečenju relapsa bolesti kod adultnih pacijenata sa MS. Prvi lek koji se koristio za lečenje relapsa bolesti bio je adrenokortikotropni hormon (ACTH), za koji je pokazano da ima značajan efekat na oporavak pacijenata i smanjenje stepena invaliditeta. Tokom osamdesetih godina XX veka odobren je drugi lek – metilprednizolon za lečenje relapsa (Berkovich 2016; Berkovich 2013). Nakon toga je usledio niz studija koje su pokazale da metilprednizolon ima brži inicijalni efekat u odnosu na ACTH, ali i da posle tri meseca od uvođenja terapije nema razlike u oporavku pacijenata (Abbruzzese et al, 1983; Barnes et al, 1985; Milanese et al, 1989). Metilprednizolon danas predstavlja prvu terapijsku liniju za lečenje relapsa bolesti (Sellebjerg et al, 2005).

Kortikosteroidi imaju više različitih i značajnih uloga: antinflatornue+ (stimuliše apoptozu T limfocita, što potom prouzrokuje smanjenu infiltraciju limfocita na nivou CNS), imunomodulatorne efekte, antiedematoznu, oporavak funkcije krvno-moždane barijere (dovodeći do smanjenja propustljivosti), značajno poboljšanje motornih funkcija (indukcijom promena u ekscitabilnosti kortikalnih neuronskih krugova) i neuroprotektivnu ulogu (Berkovich 2016; Berkovich 2013). Međutim, pored svih pozitivnih efekata kortikosteroida, na pretkliničkim modelima je pokazano da oni imaju i negativan efekat na remijelinizaciju (Clarner et al, 2011).

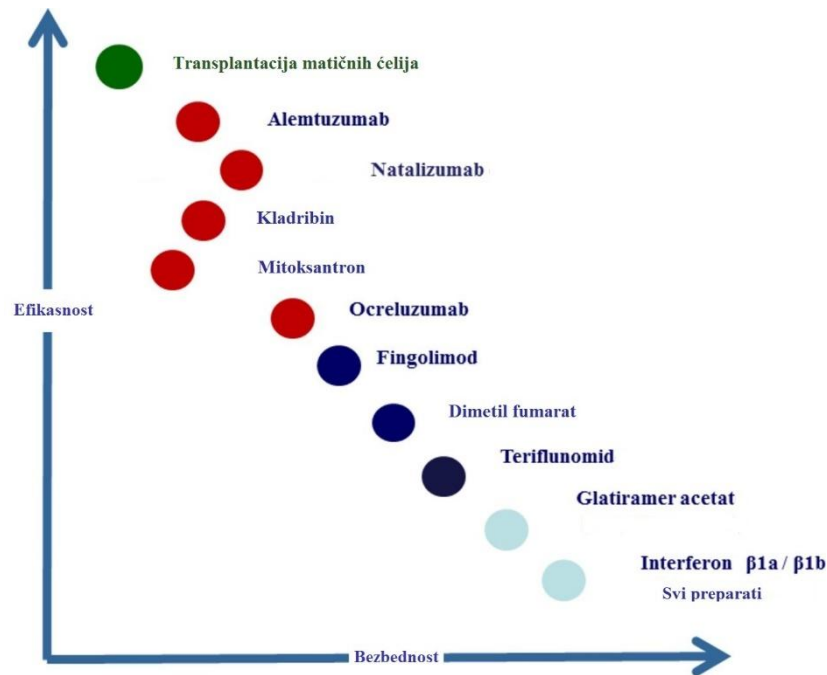
Kod dece i adolescenata relaps/atak ili egzacerbacija bolesti se leči primenom visokih doza kortikosteroida. Najčešće se ordinira metilprednizolon u dozi od 20 do 30 mg/kg, a maksimalno do 1000 mg/dan intravenski (i.v.), jednom dnevno, obično u jutarnjim časovima (Jančić et al, 2016). Primarni cilj lečenja relapsa podrazumeva oporavak pacijenta od neuroloških tegoba, kao i sprečavanje akumulacija neurološkog deficita. Ukoliko se deca i adolescenti posle primenjene intravenske kortikosteroidne terapije nisu oporavili, kao i ukoliko je stepen deficita i dalje visok, kliničarima je ostavljena mogućnost da se nastavi sa sa primenom, u opadajućim dozama, intravenske kortikosteroidne terapije ili da se se pacijent prevede na *per os* terapiju prednizonom (Pronizon) u dozi od 1 mg/kg dnevno (maksimalna doza 60 mg/dan) i ne duže od dve do četiri nedelje (Berkovich 2016; Berkovich 2013; Narula 2016; Yeshokumar et al, 2017).

Na osnovu preporuka, drugu terapijsku liniju čini terapijska izmena plazme (TIP). TIP predstavlja neselektivnu i nespecifičnu metodu i invazivnu terapijsku proceduru. U toku TIP deci i adolescenatima se uzima deo krvi bolesnika, a potom se vrši njeno razdvajanje na komponente. Tokom TIP se otklanjanja određeni volumen plazme koji sadrži cirkulišuća autoantitela, a istovremeno se vrši i reinfuzija preostalog dela krvi, uz nadoknadu tečnosti. Prema preporukama, volumen otklonjene plazme jednom procedurom TIP treba da iznosi obično od 1,1 do 1,5 litara zapremine plazme, a treba primeniti od 5 do 7 tretmana TIP (Absoud et al, 2016, Schwartz et al, 2013). Kod PedMS pacijenata TIP se koristi za lečenje egzacerbacija bolesti, ukoliko inicijalni odgovor na intravensku kortikosteroidnu terapiju nije bio povoljan, ili kod dece i adolescenata kod kojih se razvija brza progresije bolesti (Narula 2016; Schwartz et al, 2013). Pretpostavlja se da TIP može da postigne najbolji efekat kod pacijenata sa PedMS i MS kod kojih demijelinizacija nastaje posredstvom autoantitela/komplementom (Keegan et al, 2005). Ukoliko se kliničko stanje kod dece i adolescenata pogoršava, ili ukoliko se ne registruje poboljšanje neurološkog deficita, prema protokolima mogu se primeniti i.v. imunoglobulini u dozi od 0,4 g/kg/dan, tokom narednih 5 dana (Narula 2016; Yeshokumar et al, 2017). Terapija i.v. imunoglobulinima je izuzetak kod adultne MS, s obzirom da se u ovoj grupi pacijenata ne primenjuju imunoglobulini za lečenje relapsa.

Najčešći neželjeni efekti kortikosteroidne terapije kod dece i adolescenata su pojava akni, eritem obraza, povećan apetit i povećanje telesne mase, metalni ukus u ustima, poremećaj raspoloženja, nesanica, glavobolja, hiperglikemija, hipokalijemija, hipertenzijau i aritmije, kao i moguću pojavu oštećenja želuca, pa je iz tog razloga neophodna simultana, preventivna primena gastroprotektivne terapije (Berkovich 2016; Berkovich 2013; Narula S 2016; Patel et al, 2009).

1.11.2 Terapija koja modifikuje prirodni tok bolesti

Lekovi koji menjaju prirodni tok bolesti i koji se koriste za lečenje PedMS pacijenata i adultnih pacijenata sa MS su podeljeni na lekove umerene efektivnosti (interferonski preparati, dimetil fumarat, glatiramer acetat i teriflunomid) i lek visoke efektivnosti kod dece i adolescenata (fingolimod), a u okviru studija i lekovi visoke efikasnosti, kao što su: kladribin tablete, okrelizumab, natalizumab i alemtuzumab, siponimod (slika br. 4). Danas se veoma retko, uglavnom kod adultnih pacijenata primenjuju mitoksantron i ciklofosamid kod agresivnih formi ovog oboljenja (Giovannoni et al, 2017; Merkel et al, 2017; Ontaneda et al, 2019).



Slika br. 4: Lekovi i terapijske procedure koje se koriste za lečenje multiple skleroze. Slika pokazuje lekove niske efikasnosti i visoke bezbednosti i lekove visoke efikasnosti i male bezbednosti. Modifikovano i preuzeto iz: Compston et al, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2020.

Terapijski modaliteti se razlikuju, međutim, danas se primenjuju dva najčešća modela: eskalacioni i indukcionni model. Eskalaciona terapija ili „tradicionalni modalitet” je model lečenja kod kog lečenje započinjemo primenom terapije umerene efikasnosti, ali visoke bezbednosti i sa najmanje neželjenih efekata. Ukoliko kod PedMS pacijenata, kojima je uveden lek umerene efikasnosti, postoji progresija bolesti, pacijent se prevodi na lek visoke efikasnosti. Indukcionni terapijski modalitet podrazumeva da se terapija započne lekom visoke efikasnosti, barem u kratkotrajnom intervalu, a potom se u zavisnosti od procene neurologa/dečjeg neurologa može prevesti na manje potentnu terapiju održavanja u dužem vremenskom intervalu (Jančić et al, 2017; Merkel et al, 2017; Ontaneda et al, 2019).

Pored ova dva „standardna” terapijska modaliteta, kliničari su razvili i nekoliko podmodaliteta, kao što su spori eskalacioni model, brzi eskalacioni model, rana primena najefikasnije IMT, terapija prestanka primene IMT. Spori eskalacioni modalitet podrazumeva da se prelazi na lek veće efikasnosti posle dva ataka/relapsa bolesti ili više promena na MR koje se prebojavaju kontrastom. Brzi eskalacioni model terapije podrazumeva da se na terapiju veće efikasnosti prelazi posle samo jednog relapsa ili samo jedne nove promene na MR koja se prebojava kontrastom. U brzom eskalacionom modelu je neophodno da se kontrolne MR rade na 6 meseci. Terapija prestanka primene IMT podrazumeva terapijski model kod starijih pacijenata koji su dugi niz godina bili na IMT i koji su bez relapsa (Merkel et al, 2017; Ontaneda et al, 2019).

Osnovni terapijski cilj IMT je da se postigne nepostojanje očigledne aktivnosti bolesti (NEDA) (Banwell et al, 2013). NEDA podrazumeva da ne postoji ni klinička ni radiološka aktivnost bolesti, u smislu odsustva egzacerbacija bolesti, nepostojanje progresije stepena invaliditeta i neurološkog deficita, kao i bez novih lezija koje se prebojavaju kontrastom na MR i novih lezija ili uvećanih lezija na T2W svekvcama MR (Giovannoni et al, 2015). Danas se sve više autora zalaže da se NEDA kod dece i kod odraslih proširi na NEDA 3 ili NEDA 4. NEDA 3 podrazumeva da se pored kliničke i radiološke neaktivnosti bolesti uvede i nepostojanje

kognitivnog deficita. Dok NEDA 4 podrazumeva da se pored ovih parametara mora pratiti i atrofija mozga (Giovannoni et al, 2017; Margoni et al, 2020). Studije su pokazala da u CIS i na početku MS već postoji atrofija mozga, koja se brže razvija nego u zdravoj populaciji. Atrofija je u početnoj fazi subklinička. Glavni cilj je da se imunomodulatorna terapija započne na samom početku bolesti, da bi se sprečila progresija onesposobljenosti i očuvala zapremina mozga (Giovannoni et al, 2016).

Terapija PedMS i dalje predstavlja veliki izazov (Jančić et al, 2016; Jančić et al, 2017). Lekovi koji modifikuju prirodni tok bolesti (tabela br. 10) se kod dece i adolescenata koriste na osnovu rezultata ispitivanja sprovedenih kod adultnih MS pacijenata. Takođe, kod PedMS pacijenata su sprovedene retke retrospektivne studije i studije slučajeva o bezbednosti i efikasnosti interferonskih preparata i glatirimer acetata (Banwell et al, 2006; Tenenbaum et al, 2013). PedMS predstavlja visoko aktivnu bolest, sa češćim relapsima bolesti, velikim brojem promena na MR, kao i sa velikim kognitivnim deficitom u odnosu na adultnu MS (Hacohen et al, 2020). Napredovanjem bolesti, kao i sa smanjenom podnošljivošću injekcionih preparata kod dece i adolescenata, neophodna je primena i terapije visoke efikasnosti u PedMS.

Tabela br. 10: Terapija PedMS i MS

Lek	Efikasnost	Doza	Mehanizam dejstva	Način davanja	Frekvencija primene leka	Najčešći neželjeni efekti
Interferon beta-1a	Blaga do umerena	30 µg	Imunomodulatorni	i.m.	Jednom nedeljno	Simptomi slični gripu, reakcija kože na mestu injekcije, poremećaj u funkciji štitaste žlezde
		22 do 44 µg		s.c.	Tri puta nedeljno	
Interferon beta-1b	Blaga do umerena	250 µg	Imunomodulatorni	s.c.	Svaki drugi dan	Simptomi slični gripu, reakcija kože na mestu injekcije, poremećaj u funkciji štitaste žlezde
Glatiramer acetat	Blaga do umerena	20 mg	Imunomodulatorni	s.c.	Jednom dnevno	Crvenilo i osećaj toplote, tahikardija
Teriflunomid	Blaga do umerena	7 i 14 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Jednom dnevno	Glavobolja nazofaringitis, dijareja i povišenje ALT
Dimetil fumarat	Umerena	Početna doza 120 mg, terapijska doza 240 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	dva puta dnevno	Crvenilo, dijareja, mučnina, bol u trbuhu, smanje broja limfocita
Fingolimod	Umerena	0.5 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Svakog dana	Infekcije, epileptični

						napadi, leukopenija, bradikardija
Alemtuzumab	Visoko efikasna	60 mg/nedeljno, tokom godinu dana. Posle prve godine 36 mg/nedeljno naredne 3 godine	Pulsna / nekontinuirana imunosupresija	i.v.	Svakog dana	Groznica, glavobolja, mučnina, osip
Rituksimab	Visoko efikasna	500 do 1000 mg	Kontinuirana imunosupresija	i.v.	Svakih 6 do 12 meseci	Bol, nastanak modrica, krvarenje, crvenilo kože, svrab, temperature, PML
Natalizumab	Visoko efikasna	3 do 5 mg/kg	Kontinuirana imunosupresija	i.v.	Jednom mesečno	Alergijske reakcije, umor, PML
Kladribin	Visoko efikasna	3,5 mg ili 5,25 mg	Pulsna / nekontinuirana imunosupresija	p.o.	Tokom 5 uzastopnih dana u jednoj nedelji, dva meseca uzastopno, ciklus ponavlja i naredne godine	Glavobolja, nazofaringitis limfocitopenija, mučnina
Okrelizumab	Visoko efikasna	600 mg	Kontinuirana imunosupresija	i.v.	Svakih 24 nedelje	Reakcija nakon infuzije, glavobolja, nazofaringitis, infekcije urinarnog trakta
Siponimod	Umerena do visoko efikasna	1 ili 2 mg	Kontinuirana imunosupresija	p.o.	Početna doza 0,25 mg tokom 2 dana. Doza se postepno povećava dok do 6 dana. Doza održavanja iznosi 1 mg ili 2 mg dnevno.	Glavobolja, nazofaringitis, infekcije urinarnog trakta

PedMS – multipla skleroza kod dece i adolescenata; MS – multipla skleroza; μg – mikrogram; i.m.– intramuskularno; s.c. – subkotano; p.o.– per os; mg – miligram; kg – kilogram; ALT – Alanin aminotransferaza; PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Plavom bojom su obojeni lekovi koji se aktuelno koriste kod dece i adolescenata. Modifikovano prema: Jančić J et al, *Neurology and Therapy*, 2016; Hauser et al, *The American Journal of Medicine*, 2020

Lekovi umerene efektivnosti su: interferonski preparati (interferon beta-1a, interferon beta-1b, pegilovani interferon) i glatamer acetat. Prema najvećem broju autora u ovu grupu spadaju i dimetil fumarat i teriflunomid. Interferonski preparati i glatiramer acetat, prema do sada publikovanim rezultatima mogu terapijski dovesti do smanjenja egzacerbacija bolesti i do 30% (Chitnis 2013). Pored toga što dovode do smanjenja ataka bolesti i smanjenja neurološkog deficita, ovi preparati mogu imati značajan uticaj na smanjenje aktivnost bolesti i na MR mozga (Ghezzi 2010; Chitnis 2013). Pretpostavlja se da interferonski preparati ostvaruju svoj mehanizam dejstva antiinflamatornim, imunomodulatornim i antivirusnim dejstvom. Interferoni su citokini ključni za kaskadne signalizacije imunoregulacije. Pretpostavlja se da je njihov efekat ostvaruje na više različitih načina, pre svega modulacijom citokina i inhibicijom T-ćelijske aktivacija i sprečavanjem proliferacije, urzokuju apoptozu autoreaktivnih T-ćelija, takođe, oni sprečavaju i migraciju leukocita preko krvno-moždane barijere (Jančić et al, 2016; Jančić et al, 2017). Glatiramer acetat svoje antiinflamatorne i imunomodulatorne efekte ostvaruje inhibicijom T reaktivnih limfocita i produkcijom supresorskih limfocita (Ghezzi 2010; Chitnis 2013). Na osnovu studija, glatiramer acetat je dovodio do smanjenja broja relapsa slično kao i u adultnoj populaciji u opsegu od 0,2 do 0,25 (Ghezzi et al, 2005; Ghezzi et al, 2009). Do sada sprovedene studije su pokazale da se interferonski preparati i glatiramer acetat dobro podnose, sa relativno malo neželjenih efekata (Fisher et al, 2020).

Teriflunomid je lek koji se uzima oralno, jednom dnevno u dozi od 7 i 14 mg. Lek se trenutno koristi kod PedMS pacijenata u SAD, Kanadi i Engleskoj. Aktuelno se se sprovodi studija koja će proceniti bezbenost i efikasnost primene leka kod dece i adolescenata (Waubant et al, 2019). Teriflunomid dovodi do reverzibilne inhibicije dihidroorotat dehidrogenaze, što ima za posledicu smanjenje proliferacije B i T limfocita (Chitnis et al, 2016).

Dimetil fumarat se primenjuje dva puta dnevno, oralno u dozi od 120 mg i 240 mg kod adultnih pacijenata sa MS (Patti et al, 2015). Do sada nije u potpunosti poznat mehanizam dejstva, međutim, pretpostavlja se da dimetil fumarat dovodi do smanjenja citokina i broja limfocita. Pored toga smanjuje se i migracija imunskih ćelija do CNS (Gross et al, 2015). Trenutno se sprovede studije efikasnosti i bezbednosti primene dimetil fumarata kod dece i adolescenata (Waubant et al, 2019). Studija Alroughanija (*Alroughani*) i saradnika (Alroughani et al, 2018) je pokazala da dimetil fumarat može smanjiti broj novih T2W lezija.

Najveći broj PedMS i adultnih pacijenata ne reaguje na terapiju umerene efikasnosti, pa je neophodno da se u terapiju uvede terapija visoke efikasnosti (Jančić et al, 2017). Međutim, trenutno jedini lek visoke efikasnosti koji može da se koristi za lečenje dece i adolescenata je fingolimod. Lekovi koji su odobreni za lečenje adultnih pacijenata, a trenutno su u studijama kod PedMS pacijenata su natalizumab, alemtuzumab, kladribin, okrelizumab, dok se za siponimod studije očekuju (Rensel 2019).

Fingolimod tablete se koriste u dozi od 0,5 mg ili kod dece i adolescenata sa telesnom masom od ≤ 40 kg u dozi od 0,25 mg dnevno. Fingolimod je odobren za lečenje dece i adolescenata kao lek prvog izbora (Fisher et al, 2020). Velika prednost u populaciji dece i adolescenata je i oralni način primene ovog leka, jednom dnevno (Chitnis et al, 2018). Fingolimod spada u grupu preparata koji svoj efekat ostvaruju modulacijom receptora sfingozin-1-fosfata, delujući na četiri od pet

receptora. Na ovaj način fingolimod smanjuje broj limfocita na nivou CNS, sprečavajući prelazak limfocita iz limfnih žlezda (Chitnis et al 2018; Fragoso et al. 2015; Jancic et al, 2016). Studije sprovedene kod dece i adolescenata, na osnovu kojih je fingolimod postao prvi odobreni lek za lečenje PedMS pacijenta, pokazale su da je manja akumulacija lezija na MR endokranijuma, kao i da PedMS pacijenti imaju nižu stopu relapsa u odnosu na decu i adolescente koji su primali interferonom beta-1a (Chitnis et al, 2018; Jančić et al, 2018).

Natalizumab je himerizovano monoklonsko antitelo usmereno na $\alpha 4\beta 1$ -integrin, čijim vezivanjem se sprečava prolazak T i B-limfocita kroz krvno moždanu barijeru (Jančić et al, 2016). Natalizumab se primenjuje kao i.v. infuzija, jednom mesečno u dozi u dozi od 3 do 5 mg/kg (Chitnis 2013) kod PedMS pacijenata ili 300 mg kod adultnih pacijenata (Tenenbaum 2010). Sprovedene su retke studije kod dece i adolescenata, na malom broju pacijenata (Waubant E, Banwell B et al. 2019). Studije kod PedMS pacijenata su pokazale da tokom prve godine 83% pacijenata nije imalo nove T2W lezije na MR, dok je u drugoj godini praćenja 74% pacijenata bilo bez novih lezija na MR (Ghezzi A, Pozzilli C et al. 2013).

Ocrelizumab je monoklonsko antitelo i prvi odobreni lek za lečenje i PPMS kod adultnih pacijenata, ali je odobren i za lečenje RRMS kod adultnih pacijenata. Lek ostvaruje svoj efekat vezivanjem za CD20+B limfocite. Primenjuje se svake 24. nedelje u dozi 600 mg i.v (Hauser et al, 2017). Započete su studije kod PedMS pacijenata sa visoko aktivnom formom bolesti (Waubant et al, 2019). Studije sprovedene kod adultnih MS pacijenata (OPERA I i OPERA II) su pokazale smanjenja neurološkog deficita i do 40% i smanjenje stope relapse za 46 do 47% u odnosu na interferonom beta-1a (Hauser et al, 2017).

Alemtuzumab se ordinira i.v. 60 mg/nedeljno, odnosno 12 mg/dan 5 dana, tokom prve godine. Potom 36 mg/nedeljno odnosno 12 mg/dan tokom 3 dana, naredne 3 godine. Alemtuzumab predstavlja monoklonalno antitelo koje se vezuje za CD52 B limfocite i monocite. Smatra se da najbolji efekat ostvaruje tokom faze aktivne inflamacije (Dörr, Baum 2016; Kalincik et al, 2017). Lek nije odobren kod dece i adolescenata, ali se kod dece između 10 i 18 godine života sprovodi studija (Waubant et al, 2019).

Kladribin tablete se primenjuju oralno, u ukupnoj dozi od 3,5 mg/kg tokom 2 godine. Kladribin predstavlja lek koji svoj efekat ostvaruje kao analog deoksi-adenozina, smanjujući broj T i B limfocita. Kladribin je pokazao visoku efikasnost u lečenju adultnih MS pacijenata sa visoko aktivnom formom RRMS, smanjujući značajno aktivnost bolesti i broj lezija na MR (Ghezzi 2010; Sørensen et al, 2020).

Siponimod je lek koji svoj efekat ostvaruje kao modulator receptora sfingozin 1 fosfata. Na ovaj način on sprečava migraciju limfocita iz timusa i limfnih čvorova. Odobren je za lečenje adultnih pacijenata sa RRMS i visoko aktivnom formom SPMS (Rensel 2019; Scott 2020). Očekuju se studije kod dece i adolescenata sa RRMS.

Rituksimab je himerički imunoglobulinski G1 (IgG1) kappa anti CD 20 monoklonski protein, koji se koristi za lečenje B ćelijskih limfoproliferativnih bolesti, dok se poslednjih godina koristi i za lečenje poremećaja koji su posredovani B ćelijama (Jančić et al, 2017). Do sada je sprovedeno nekoliko manjih studija kod PedMS pacijenata (Waubant et al, 2019). Studija Salzera (*Salzer*) i saradnika (Salzer et al, 2016) je pokazala da deca i adolescenti nisu imali relapse bolesti od uvođenja rituksimaba u terapiju tokom skoro dve godine praćenja.

Ciklofosfamid je imunosupresivni preparat koji svoj mehanizam dejstva ostvaruje delovanjem na funkciju citokina, B i T limfocita. Smatra se da je veoma efikasan kod dece i adolescenata sa aktivnom formom bolesti (Makhani et al, 2009).

1.11.3 Terapija u fazi ispitivanja

Aktuelno se u kliničkim ispitivanjima za adultnu MS nalazi nekoliko lekova (ofatumumab, evobrutinib, temelimab, tolebrutinib, fenebrutinib i dr.) (clinicaltrials.gov) koji bi eventualnim odobrenjem od strane Američke agencije za hranu i lekove i Evropske agencije za lekove mogli da se nađu i u studijama PedMS. Na pretkliničkim modelima je razvijena i neinflamatorna mRNK vakcina za lečenje eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa (odnosno pretklinički model za MS). Ova vakcina je dovela do smanjenja efektorskih T limfocita i razvoja regulatornih T limfocita (Krienke et al, 2021). Neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti, kao i završetak pretkliničkih studija i započinjanja kliničkih studija efikasnosti i bezbednosti.

1.12 Prognoza multiple skleroze kod dece i adolescenata

Na osnovu do sada sprovedenih studija u PedMS izveden je zaključak da je klinički i radiološki najveća inflamacija kod dece i adolescenata na početku bolesti. Prve dve do tri godine od početka PedMS najveći je broj egzacerbacija bolesti, ali je u PedMS u najvećem broju slučajeva oporavak od bolesti potpun (*Restitutio ad integrum*) na početku bolesti, za razliku od adultne MS. Vremenom dolazi do akumulacije neurološkog deficita, kao i do povećanja EDSS. Stepennosposobljenosti je povezan sa nepotpunim oporavkom od egzacerbacija bolesti. Sa dužim trajanjem bolesti, javlja se i atrofija mozga. Dostizanjem EDSS 3.0 progresija bolesti do EDSS 6.0 traje isti vremenski period, bez obzira na vreme koje je bilo potrebno da se dostigne EDSS 3.0 (Leray et al, 2010). Tranzicija RRMS u SPMS, odnosno tranzicija iz relapsnog toka u progresivni tok, često može da bude veoma suptilna i inicijalno neprimetna. Faktori rizika za konverziju RRMS u SPMS su: muški pol, nepotpun oporavak od prvog ataka bolesti, veliki broj relapsa u prvoj godini bolesti, multifokalne kliničke manifestacije bolesti, veliki broj kortikalnih lezija na početku bolesti, kao i prisustvo infratentorijskih lezija i lezija u moždanom stablu, manji volumen mozga, nizak nivo vitamina D i zloupotreba cigareta (Oh et al, 2019). U studiji Paladina (*Palladino*) i saradnika praćeno je više od 12 000 osoba sa MS i pokazano je da oboleli od MS imaju veći rizik od cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti kao i smrtnog ishoda, u odnosu na zdravu populaciju (Palladino et al, 2020). Ranim uvođenjem terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti može se delovati na sprečavanje nastanka teškog neurološkog deficita, smanjenje volumena mozga, kognitivnog deficita i komorbiditeta. Svi ovi faktori mogu značajno da utiču na poboljšanje kvaliteta života dece i adolescenata obolelih od MS.

1.13 Biomarkeri u multiploj sklerozi

Smatra se da biomarker predstavlja karakteristiku koja može, na objektivan način, da se izmeri tokom fizioloških ili patofizioloških procesa u organizmu i tokom različitih terapijskih procedura. Smatra se da je idealan biomarker onaj koji se lako i neinvazivnom metodom može izmeriti, a takođe koji je prisutan samo kod obolelih osoba, a ne i kod zdravih (Ziemssen et al, 2019). Kod obolelih od PedMS i adultne MS predloženo je nekoliko biomarkera, ali do sada nijedan zvanično nije prihvaćen.

Oligoklonalne trake su inicijano smatrane za jedan od biomarkera u MS. Detekcija oligoklonalnih traka u likvoru, kao i nepostojanje traka u serumu, ukazuje na intratekalnu sintezu. Međutim, pojava traka u likvoru, uz uredan nalaz u serumu, metodom izoelektričnog fokusiranja likvora nije specifičan nalaz samo za MS. Oligoklonalne trake su danas jedan od parakliničkih dijagnostičkih parametara u MS (Ziemssen et al, 2019).

Neurofilamenti predstavljaju proteine neuronskog citoskeleta. Sastoje se od teških, lakih i intermedijarnih lanaca. Oštećenjem neurona i aksona u različitim inflamatornim i neurodegenerativnim oboljenjima dolazi do oslobađanja neurofilamenata u likvor i serum. Studije su pokazale da neurofilamenti mogu biti jedan od biomarkera u praćenju pacijenata sa MS (Sapko

et al. 2020; Ziemssen et al, 2019). Neurofilamenti lakih lanaca su u studijama pokazani kao jedan potencijalni biomarker u PedMS (Reinert et al, 2020). Međutim, neophodno je da se sprovedu studije na većem broju pacijenata kod kojih su neurofilamenti detektovani u serumu, kao i korelacija nalaza neurofilamenata iz seruma i neurološkog deficita.

Na osnovu novih studija pokazano je da bi jedan od potencijalnih biomarkera za progresiju bolesti i neurološkog deficita mogao da bude i povišena vrednost tau proteina u likvoru (Islas-Hernandez et al, 2018).

Neutralizujuća antitela na interferona beta predstavljaju terapijski marker u MS. Proizvodnjom antitela, značajno se smanjuje efikasnost samog leka. Antitela mogu da se razvijaju tokom prve ili druge godine od uvođenja u terapiju interferona beta. Ukoliko se razvijaju antitela na interferon beta, neophodna je promena terapije (Ziemssen et al, 2019).

VEP kao objektivni neurofiziološki dijagnostički metod se u studijama pokazao kao jedan od potencijalnih biomarkera u postavljanju dijagnoze MS, praćenju progresije bolesti i oporavka, kao i eventualnom praćenju remijelinizacije (Leocani et al, 2018).

Neophodne su nova istraživanja na većem broju pacijenata i duže trajanje studija, kako dece i adolescenata, tako i adultnih pacijenata sa MS, kao i moguće pronalaženje specifičnih biomarkera iz krvi/seruma ili elektrofizioloških biomarkera. Postavlja se pitanje etičnosti, kao i invazivnosti serijskih lumbalnih punkcija u dečjem i adolescentnom uzrastu. Specifični biomarker treba da ima prognostičku i prediktivna ulogu, kako na početku bolesti, tako i tokom trajanja bolesti i za vreme primene specifične terapije koja modifikuje prirodni tok bolest (Ziemssen et al, 2019).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- 1) Definisanje kohorte pacijenata sa dijagnozom multiple skleroze kod dece i adolescenata do 18. godine života;
- 2) Ispitivanje uticaja epidemioloških i dijagnostičkih parametara na stepen onesposobljenosti, korišćenjem Standardizovane Kurtzkeove proširene skale stepena invaliditeta (EDSS);
- 3) Ispitivanje povezanosti neuroimunoloških likvorskih nalaza i rezultata neuroslikanja sa kliničkom progresijom bolesti;
- 4) Ispitivanje povezanosti parametara vizuelnih evociranih potencijala sa kliničkim parametrima i evaluacija značaja ove metode za postavljanje dijagnoze;
- 5) Ispitivanje povezanosti patoloških promena na magnetnoj rezonanci mozga sa kliničkim i parakliničkim kriterijumima u cilju utrdivanja patomorfološkog i patofiziološkog supstrata multiple skleroze razvojnog doba;
- 6) Dvogodišnje praćenje primenjenih terapijskih modaliteta i utvrđivanje uticaja imunomodulatorne terapije na stepen onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja;
- 7) Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti primene različitih modaliteta imunomodulatorne terapije u cilju utvrđivanja specifičnosti imunobiološke osnove i restorativnog kapaciteta kod dece i adolescenata sa multiplom skerozom.

3. MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom studijom su obuhvaćeni pacijenti sa dijagnozom multiple skleroze uzrasta do 18 godina, koji su ispitivani, dijagnostikovani i lečeni u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu, u periodu od 1. januara 2012. godine do 31. decembra 2018. godine. U ovo istraživanje su uključeni svi pacijenti (54 pacijenata) koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata, uspostavljene od strane eksperata Internacionalne studijske grupe za multiplu sklerozu 2007. godine (Krupp et al, 2007), a potom revidirani 2013. godine (Krupp et al, 2013).

Da bi se postavila dijagnoza PedMS, urađena sva neophodna ispitivanja (Krupp et al, 2007; Krupp et al, 2013; Waldman et al, 2014), kao i dodatna ispitivanja, po modifikovanom protokolu za demijelinizaciona oboljenja Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu. Takođe, protokolom su razmatrane diferencijalne dijagnoze koje je isključile mogućnost bolesti koje mogu imati slične simptome kao što su inflamatorni, infektivni, metabolički, neurodegenerativni i vaskularni poremećaji.

Pacijenti koji nisu ispunjavali dijagnostičke kriterijume ili koji su ispunjavali kriterijume za klinički izolovani sindrom ili radiološki izolovani sindrom nisu bili uključeni u ovu studiju. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (prema revidiranoj verziji iz 1983. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Sprovođenje istraživanja je odobreno 3. 5. 2018. godine od strane Etičkog odbora Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu broj 21-3312.

3.1 Anamnestički podaci i klinički parametri

Svi podaci za ovu studiju su bili prikupljeni iz postojeće medicinske dokumentacije i kliničkog registra obolelih. Prikupljeni su anamnestički podaci o inicijalnoj kliničkoj prezentaciji, toku bolesti, neurološkim statusima i izvršenim dijagnostičkim ispitivanjima. Analizirali smo sledeće podatke: pol, starost pacijenta i simptome na početku bolesti, interval između prvog i drugog napada bolesti, ukupan broj recidiva tokom praćenja, klinički tok bolesti definisan kao relapsno-remitentni, primarno ili sekundarno progresivni tok bolesti, ličnu i porodičnu anamnezu multiple skleroze i prisustvo drugih pridruženih oboljenja, autoimunih bolesti i epilepsije kod pacijenata i njihovih porodica, telesnu visinu, telesnu masu. Takođe, tokom inicijalnog ataka bolesti u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu je izvršeno merenje visine u centimetrima i mase u kilogramima za svakog pacijenta i izračunat indeks telesne mase. Indeks telesne mase (engl. *Body Mass Index* – BMI) predstavlja metod izračunavanja uhranjenosti. Izračunava se preko formule: količnik telesne mase u kilogramima (kg) i visina u metrima na kvadrat (m^2), odnosno, $BMI = kg/m^2$. Niža telesna masa predstavlja kada je BMI $< 18,5 kg/m^2$, normalna telesna masa kada je BMI od 18,5 do 24,9 kg/m^2 , prekomerna telesna masna od 25 do 29,9 kg/m^2 , gojaznost kada je BMI 30 kg/m^2 ili više. Analizirani su dodatni i podaci kao što su stopa relapsa, nalazi magnetne rezonance mozga i cervikalne kičmene moždine, kao i prisustvo oligoklonskih traka u likvoru i nalazi vizuelnih evociranih potencijala. Istraživanje je obuhvatilo i podatke o lečenju pacijenta. Analizirani su podaci o lečenju relapsa bolesti i primenjenoj imunomodulatornoj terapiji. Tokom praćenja neželjenih efekata, pod ozbilnom neželjenom reakcijom smo podrazumavali nenamerno izazvanu reakciju na lek, koja je mogla da dovede do životne ugroženosti, bolničkog lečenja ili smrtnog ishoda. Step en onesposobljenosti je procenjen određivanjem EDSS skora primenom Kurtzkeove proširene skale stepena invaliditeta (engl. *Expanded disability status scale* – EDSS), (prilog 1) (Kappos et al, 2007; Kurtzke 1983).

3.2 Paraklinički parametri

Prikupljeni su rezultati dijagnostičkih procedura od značaja: magnetne rezonance endokranijuma, imunološkog pregleda likvora i seruma i (VEP).

3.2.1 Vizuelni evocirani potencijali (VEP)

U studiju sa VEP nisu uključeni pacijenti u trenutku relapsa ili kod kojih je ordinirana terapija kortikosteroidima 6 nedelja pre inicijalnog snimanja. Dodatni kriterijumi za uključivanje bio je da se VEP snimanje mora uraditi za sve pacijente na početku bolesti, posle neurooftalmološkog pregleda. Podaci o neurološkom pregledu, EDSS skor (Kappos et al, 2007; Kurtzke 1983) i VEP pregledu su prikupljeni za 52 pacijenta.

Kontrolnu grupu zdrave dece i adolescenata činilo je 58 ispitanika u periodu od januara 2012. do decembra 2018. godine. Kontrolnu grupu čine ispitanici sa normalnom oštrinom vida, bez neuroloških i drugih oftalmoloških poremećaja, sa negativnom ličnom i/ili porodičnom anamnezom za multiplu sklerozu i/ili druga demijelinizaciona oboljenja.

VEP je urađen prema preporukama Američkog udruženja za kliničku neurofiziologiju (American Clinical Neurophysiologists Society, Guideline 9B; Celesia et al, 1999; Schlaeger et al, 2016). VEP snimanja su urađena na aparatu Medelec – Sapphire Premiere.

VEP odgovor je bio izazvan strukturisanim svetlosnim stimulusima. Svi učesnici su snimljeni u mirnoj i zatamnjenoj prostoriji. Pre snimanja, svakom pacijentu je rečeno da sa oba oka fiksira malu crvenu tačku koja se nalazi u sredini TV ekrana. Za monookularno snimanje deci i adolescentima je prekrivano oko, koje se ne stimuliše tokom snimanja, crnim flasterom. Pažnja dece i adolescenata je tokom snimanja kontrolisana i deca i adolescenti su stimulisani i podsticani da gledaju u crvenu tačku na ekranu kao u studiji Martinovića i saradnika (Martinović et al, 1990). Strukturisani vizuelni stimulus su bile crno-bele kocke, kao na šahovskoj tabli. Da bi se izbegla zamorljivost, koja može da utiče na sposobnost ispitanika da održi fiksaciju, ispitanici su bili udaljeni od ekrana 80 cm. Učestalost obrtanja je bila 1/sekundi. Veličina kocki/kvadratića je bila 0,5 cm, dok je kontrast boja bio 100%, a vizuelni ugao je bio 20,46 minuta. Vreme analize je bilo 300 milisekundi. Signali su dobijeni sa elektroda koje su postavljene na Oz, PO7 i PO8 (5 cm bočno od Oz), odnosno Fz pozicija prema Međunarodnom sistemu (sistem 10-20). Rezultati su prikazani samo sa Oz elektrode. Izvršena je binokularna i monookularna (na nestimulisanom oku koje je prekriveno crnim flasterom) stimulacija celog vidnog polja. Sva snimanja su urađena u jutarnjim časovima (između 9 i 11 časova). Osnovni elementi strukturisanih VEP koji se koriste u kliničkoj interpretaciji su latencije vrhova talasa. Izmerene su latencije N75 talasa, P100 talasa i N145 talasa na osnovu standardnih preporuka (American Clinical Neurophysiologists Society, Guideline 9B; Celesia et al, 1999; Schlaeger et al, 2016). Merene su amplitude N1P1 talasa i P1N2 od vrha do vrha. Latencija i amplituda strukturisanih VEP, u PedMS i kontrolnoj grupi, su smatrani patološkim kada je izmerena srednja vrednost za 2,5 standardne devijacije iznad ili ispod srednje vrednosti, od po godinama sparenog kontrolnog uzorka iz zdrave populacije (American Clinical Neurophysiologists Society, Guideline 9B; Celesia et al, 1999; Schlaeger et al, 2016).

Naši rezultati VEP su skorovani prema Leokaniju (Leocani et al, 2006; Schlaeger et al, 2016) na sledeći način: 0 = uredan nalaz; 1 = produžena latencija; 2 = produžena latencija i morfološke abnormalnosti glavne komponente; 3 = odsustvo glavne komponente.

3.2.2 Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP)

U studiju sa SSEP i AEP takođe nisu uključeni pacijenti u trenutku relapsa, kao ni pacijenti kod kojih je ordinirana terapija kortikosteroidima šest nedelja pre inicijalnog snimanja. Dodatni

kriterijumi su bili isti, kao i za VEP, da se snimanje mora uraditi za sve pacijente na početku bolesti. Podaci su prikupljeni za 24 PedMS pacijenta u periodu od januara 2012. do decembra 2018. godine.

Kontrolnu grupu zdrave dece i adolescenata činilo je 24 ispitanika, bez neuroloških oboljenja kao i deca i adolescenti sa negativnom ličnom i/ili porodičnom anamnezom za multiplu sklerozu i/ili druga demijelinizaciona oboljenja.

Tokom snimanja SSEP stimulisanje nervus medianusa vršeno je 2 cm iznad ručnog zgloba leve i desne ruke sa impulsom struje 3 Hz i trajanja od 0,2 ms. Vršena je registracija SSEP sa Erbove tačke (2 do 3 cm iznad klavikule), iznad cervikalnih pršljenova C7 i C2 i sa poglavine iznad kontralateralnog somatosenzornog korteksa. Merene su apsolutne latencije za talase N9, N11, N13, N20, N35), kao i centralno i periferno vreme provođenja signala. Latencije i amplitude su smatrane patološkim kada je izmerena srednja vrednost za 2,5 standardne devijacije iznad ili ispod srednje vrednosti, od po godinama sparenog kontrolnog uzorka iz zdrave populacije (American Clinical Neurophysiology Society, Guideline 9D 2006; Chiappa 1997; Cruccu et al. 2008; Martinović et al, 2008).

3.2.3 Auditivni evocirani potencijali (AEP)

AEP snimanje je izvršeno za svako uvo posebno, stimulusom koji je izazivan za 0,1 ms i 80 dB, kao i brzinom od 12 Hz za svako uvo. Registrovani su talasi i apsolutne latencije od I do V i intertaslasni intervali između I i III talasa, III i V talasa i I i V talasa, kao i amplitude talasa. Izmerene latencije i amplitude su smatrane patološkim ukoliko je izmerena srednja vrednost odstupala za 2,5 standardne devijacije iznad ili ispod srednje vrednosti, od po godinama sparenog kontrolnog uzorka iz zdrave populacije (American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9C; Chiappa 1997; Martinović et al, 2008).

3.3 Terapijski modaliteti

Prikupljeni su podaci o primenjenim terapijskim modalitetima, njihovoj efikasnosti i profilu neželjenih dejstava u dvogodišnjem periodu praćenja. Posebno su prikupljeni podaci o efikasnosti i bezbednosti imunomodulatorne terapije umerene i visoke efikasnosti. Lekovima umerene terapijske efikasnosti smatrani su: interferonskie preparati, glatiramer acetat i dimetil fumarat, a visoke efikasnosti fingolimod.

3.4 Statistička obrada podataka

Dobijeni podaci u našoj studiji su obrađeni i prikazani opisnim, grafičkim i tabelarnim metodama. Za statističku analizu podataka korišćene su metode inferencijalne i deskriptivne statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene se mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, mod), mere varijabiliteta (standardna devijacija, interkvartilni opseg) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza primeniće se parametarski (t test) i neparametarski testovi Kruskal-Valisov H test (engl. *Kruskal-Wallis H test*) i Man Vitnijev U test (engl. *Mann-Whitney U test*), test za procenu učestalosti hi kvadrat test, Fišerov egzaktni test, a u odnosu na prirodu i način distribucije samih varijabli. Man Vitnijev U test je korišćen za testiranje razlika parametara VEP između PedMS pacijenata i kontrolne grupe. Korelacija između vrednosti parametara VEP i rezultata EDSS, dužine trajanja bolesti i zaotalog vizuelnog deficita izvršena je pomoću Spirmanovog koeficijenta korelacije. Statističke hipoteze će biti testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. U statističkoj analizi podataka koristiće se softverski paket SPSS 25.

4. REZULTATI

4.1 Demografske karakteristike

Analizirana su ukupno 54 pacijenta sa PedMS, prosečnog uzrasta $16,4 \pm 1,7$ godina. Ispitanu grupu činilo je 37 (68,5%) ženskih i 17 (31,5%) muških pacijenata. Prosečna uzrast pojave bolesti bio je $14,3 \pm 2,7$ godina. Odnos polova (ženski : muški) u našoj studijskoj grupi bio je 2,2 : 1, a kod pacijenata mlađih od 12 godina odnos polova bio je 1 : 1. Prosečni period praćenja bio je 25,1 meseci (raspon od 3 do 96 meseci). Rani početak (pre 12 godina starosti) bio je prisutan kod 10 pacijenata (18,5%), a kasni početak (≥ 12 godina) zabeležen je kod 44 pacijenta (81,5%).

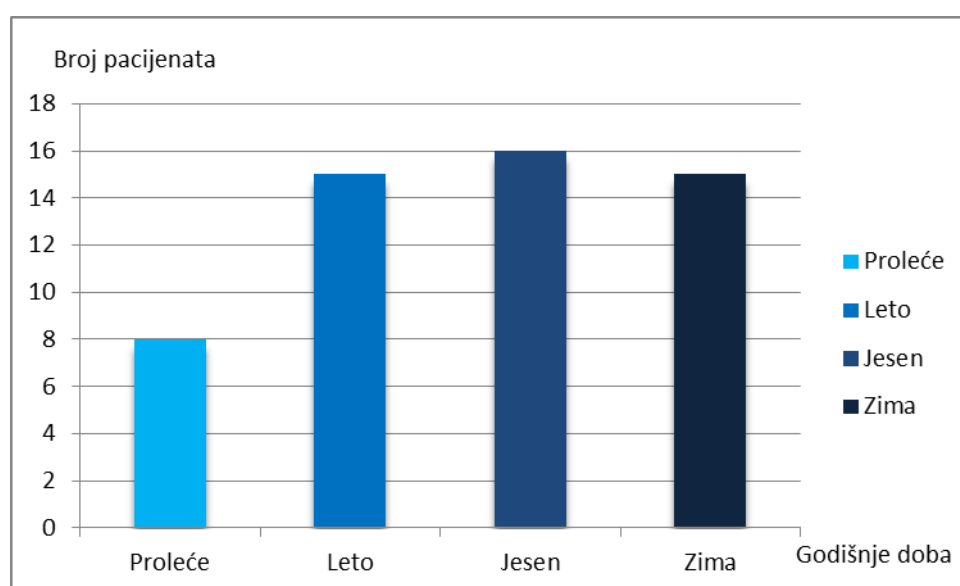
U analiziranoj grupi pacijenata bilo je 53 (98,1%) dece i adolescenata bele rase i 1 (1,9%) pacijent arapskog porekla. Pozitivna porodična anamneza za MS zabeležena je kod 5 (9,3%) pacijenata, a za autoimune bolesti kod 13 pacijenata (24,1%) i epilepsiju kod 8 pacijenata (14,8%). U ličnoj anamnezi je zabeleženo da su pridružena oboljenja, kao što su autoimune bolesti i migrena, bile prisutne kod 11 (20,4%), odnosno 4 (7,4%) pacijenta.

Prosečna visina, telesna masa i BMI analizirani su kod 53 pacijenta muškog i ženskog pola. Prosečna visina kod dečaka je bila $173,8 \pm 14,8$ cm, dok je prosečna telesna masa bila $67,1 \pm 20,1$ kg. Prosečan BMI je bio $21,9 \pm 4,8$ kg/m². Normalan BMI je imalo 13 (24,5%) dečaka, prekomeran BMI su imala 2 (3,8%) dečaka, a gojazna su bila 2 (3,8%) dečaka.

Prosečna visina kod devojčica je bila $168,97 \pm 6,59$ cm, dok je prosečna telesna masa bila $60,4 \pm 11,1$ kg. Prosečan BMI je bio $21,1 \pm 3,3$ kg/m². Normalan BMI je imala 31 (58,5%) devojčica, prekomeran BMI su imale 4 (7,5%) devojčice, a preko 30 je imala 1 devojčica (1,9%).

U seoskoj sredini je rođeno 9 (16,7%) pacijenata, dok je u gradskoj sredini rođeno 45 (83,3%) pacijenata.

Analizirali smo i vreme rođenja naših pacijenata. Tokom proleća je rođeno 8 (14,8%) pacijenata, tokom leta 15 (27,8%) pacijenata, u jesen 16 (29,6%) pacijenata, dok je u zimskom periodu rođeno 15 (27,8%) pacijenata (Grafikon br. 2).



Grafikon br. 2. Godišnje doba u kojem su rođeni pacijenti

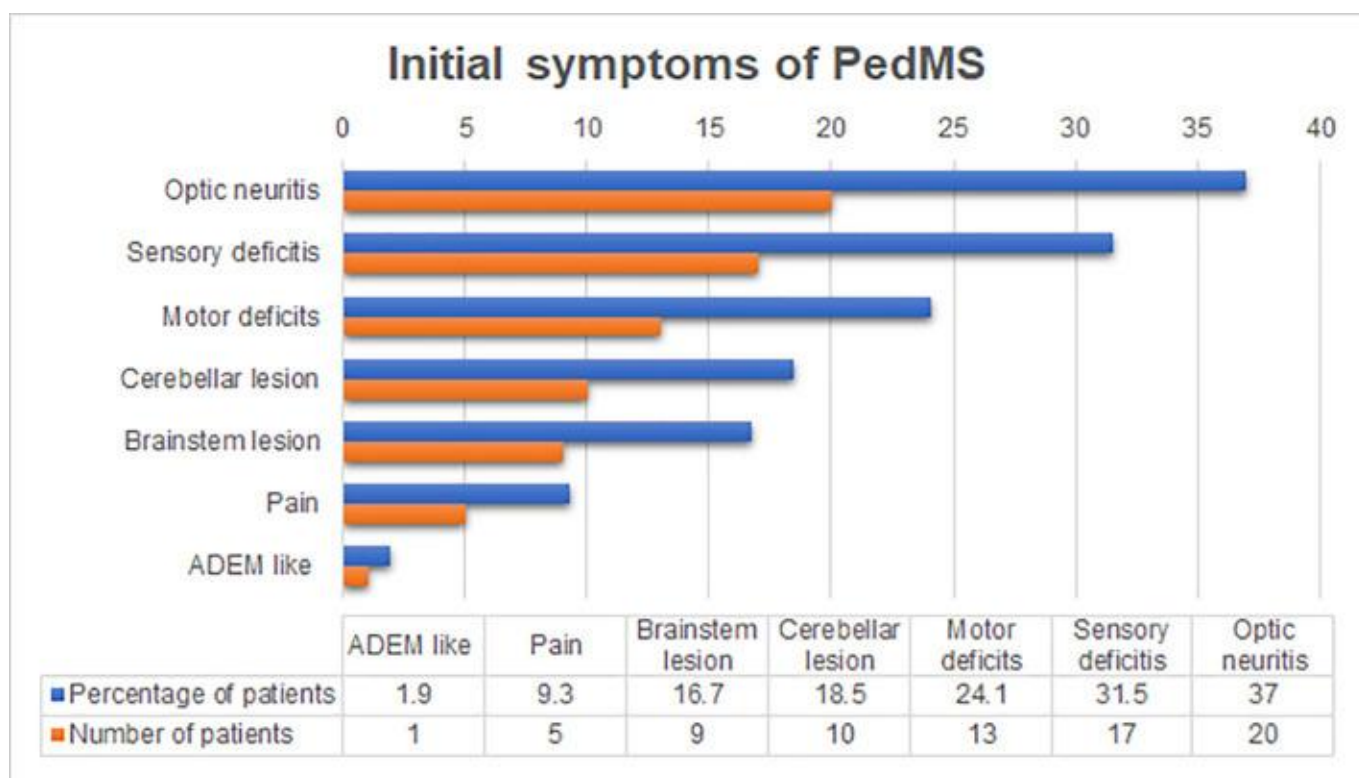
Takođe smo analizirali mesec u godini kada je najčešće počinjala PedMS, tj. u kom mesecu je bio prvi atak bolesti. U januaru je bolest počela kod 8 (14,8%) pacijenata, februaru 9 (16,7%), martu 5 (9,3%), aprilu 3 (5,6%), maju 4 (7,4%), junu kod 4 (7,4%), julu 6 (11,1%), u avgustu 2 (3,7%), septembru 3 (5,6%), u oktobru 4 (7,4%), novembru 1 (1,9%) i u decembru kod 5 (9,3%) pacijenata, (Grafikon br. 3).



Grafikon br. 3: Mesec početka bolesti kod PedMS pacijenata

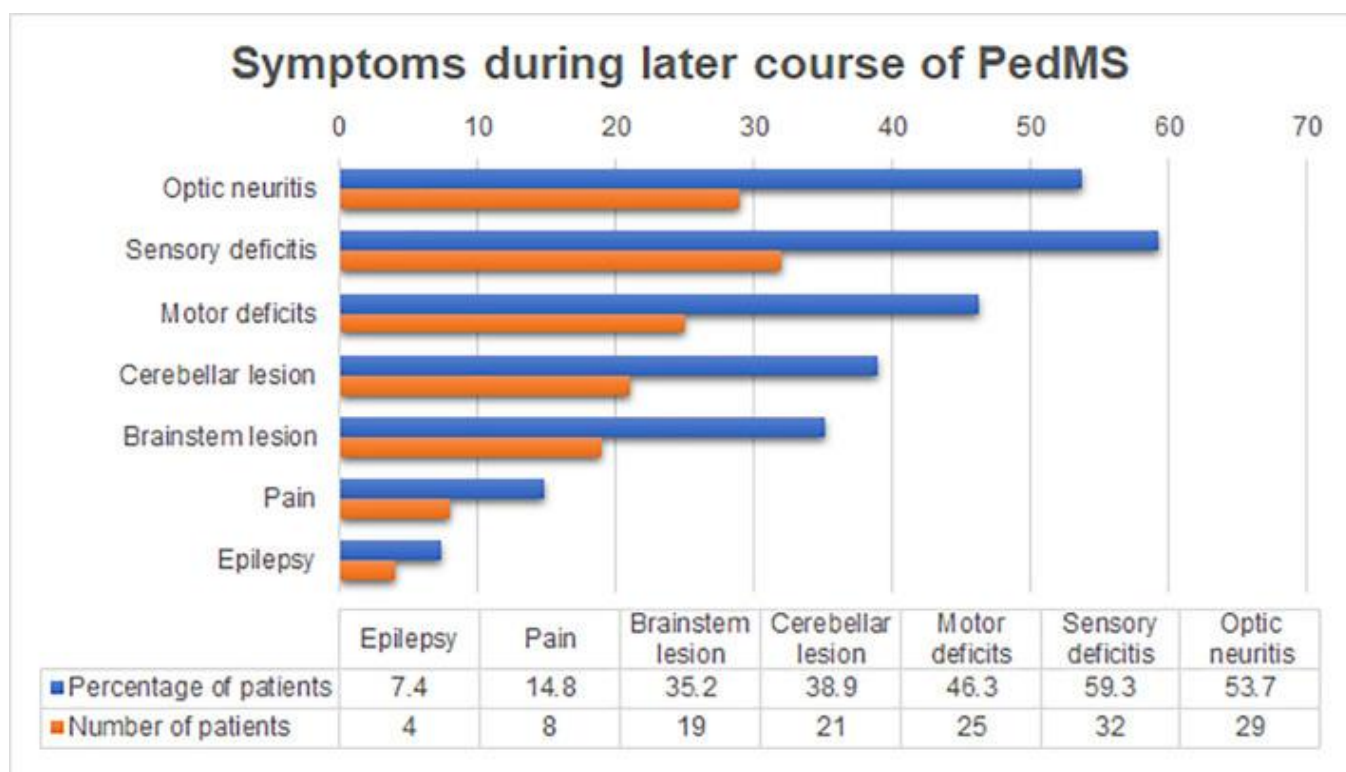
4.2 Klinički tok i simptomi

Prosečno vreme trajanja bolesti tokom praćenja bilo je $25,1 \pm 24,2$ meseci (raspon od 3 do 96 meseci). Prosečni period između prvog ataka bolesti i relapsa/egzarcerbacije bio je $13,1 \pm 18,8$ meseci (raspon: od 1 do 90), dok je prosečan broj relapsa/egzarcerbacija bolesti do 18. godine bio $3,3 \pm 1,9$ (raspon: 2 do 11 relapsa). Monofokalni početak bolesti bio je prisutan kod 42 (77,8%) pacijenta, dok je 12 (22,2%) pacijenata imalo multifokalni početak bolesti. Najčešći početni simptomi bolesti (Grafikon br. 3) bili su optički neuritis, zatim senzitivni simptomi i motorni deficit, cerebelarni simptomi i simptomi moždanog stabla, bolovi, kao i simptomi akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM like). Gubitak sluha, koji predstavlja jedan od retkih simptoma lezija moždanog stabla, primećen je kod 2 (3,7%) pacijenta.



Grafikon br. 3: Učestalost početnih simptoma kod pacijenata sa dijagnozom PedMS. Optički neuritis je bio najčešći početni simptom bolesti, i bio je prisutan u kod više od 35% dijagnostikovanih slučajeva, dok su određeni simptomi poput ADEM like početka bolesti i gubitka sluha bili prisutni u manje od 5% slučajeva. Skraćenice: PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza; ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis.

U kasnijem toku bolesti (Grafikon br. 4) dominantni simptomi bili su senzitivni simptomi, praćeni optičkim neuritisom i motornim deficitom. Gubitak sluha dogodio se kod 4 (7,4%) pacijenta sa lezijama moždanog stabla. Svi pacijenti su imali RR tok bolesti, dok progresivni tok bolesti, odnosno PPMS ili SPMS, nisu bili prisutni u našoj grupi pacijenata. Takođe, nijedan od naših pacijenata nije imao fulminantnu formu bolesti sa smrtnim ishodom.

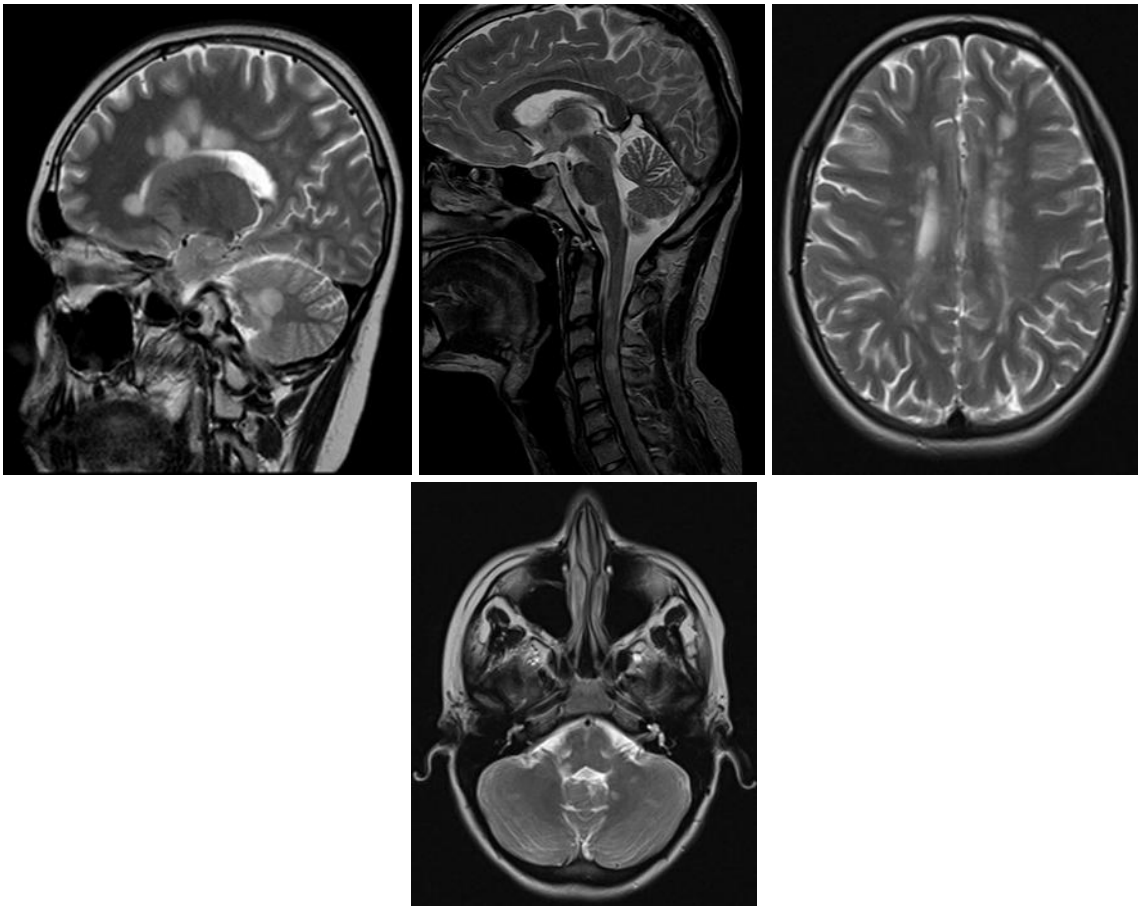


Grafikon br. 4: Učestalost simptoma u kasnijem toku PedMS. Senzitivni simptomi bili su najčešći simptomi, prisutni kod skoro 60% pacijenata. Epilepsija, koja nije bila prisutna kao početni simptom, dijagnostikovana je kod 4 pacijenta. Skraćenice: PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza.

4.3 Dijagnostički postupci

Oligoklonalne IgG trake u serumu i u likvoru su analizirane kod svih pacijenata. Pozitivne oligoklonalne trake je imalo 37 (68,5%) pacijenata, dok nijedan pacijent nije imao paralelne trake i u likvoru i u serumu.

Promene MR su praćene prema dijagnostičkim kriterijumima. Nalazi su pokazali periventrikularne lezije kod (51 pacijenta, 94,4%), infratentorijalne promene kod (42 pacijenta, 77,8%), jukstakortikalne i kortikalne promene kod (30 pacijenata, 55,6%) i promene na nivou kičmene moždine kod (18 pacijenata, 33,3%) slika br. 5. MR optikusa sa STIR sekvencom je urađen samo kod 6 (11,1%) pacijenata i svi su bili patološki.



Slika br. 5: Sagitalni i transverzalni preseki magnetnih rezonanci pacijenata sa dečjom i adolescentnom multiplom sklerozom.

EDSS je redovno praćen od prvog ataka bolesti, kao i tokom svih neuroloških kontrola.

Prosečan EDSS na početku bolesti je bio 1.0 (opseg: od 0 do 3.0) (Tabela br. 12). EDSS 0 je registrovan kod 23 (44,2%) pacijenta, dok je 25 (48,1%) pacijenata imalo EDSS manji 3.0. EDSS 3.0 je imalo 4 (7,7%) pacijenata.

Prosečna vrednost EDSS skora na kraju praćenja je bila 2.0 (opseg: od 0 do 3). Na kraju praćenja, 6 (11,1%) pacijenata imalo je EDSS skor 0 (Tabela br. 11).

Tabela br. 11: Proširena skala stepena onesposobljenosti kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom.

EDSS skor	Broj pacijenata / procenat pacijenata
0	6 (11,1%)
1	14 (25,9%)

1.5	6 (11,1%)
2	16 (29,6%)
2.5	7 (13,0%)
3	5 (9,3%)
Ukupan br.	54 (100%)

EDSS, Proširena skala stepena onesposobljenosti.

Zaostali vizuelni deficit je imalo 12 (22,2%) pacijenata, zaostali deficit funkcije moždanog stabla je imalo 13 (24,1%), zaostali piramidni deficit 29 (53,7%), zaostali cerebelarni deficit je imalo 16 (29,6%), zaostali deficit senzibiliteta je imalo 14 (25,9%), dok nijedan pacijent (0%) nije imao zaostale deficite: poremećaje funkcija sfinktera, poremećaje cerebralnih funkcija i poremećaj pokretljivosti.

Deca i adolescenti koji su imali motorni deficit statistički su imali značajno veći EDSS ($p < 0,001$). Postoji statistički značajna povezanost između EDSS skora i kliničke slike sa simptomima moždanog stabla ($p < 0,05$). Međutim, nije utvrđena statistički značajna povezanost između zaostalog vizuelnog deficita i EDSS ($p < 0,087$), kao ni povezanost između cerebelarnog deficita i EDSS ($p < 0,150$). Takođe nije utvrđena povezanost između zaostalog deficita senzibiliteta i EDSS ($p < 0,217$). Deca i adolescenti koji su imali ON su imali statistički značajno ($p < 0,05$) češće promene na optikusima na MR endokranijuma. Međutim, nije utvrđena statistički značajna povezanost između simptoma moždanog stabla i infratentorijalnih promena na MR endokranijuma ($p = 0,182$).

Nije zabeležena statistički značajna povezanost ranog početka PedMS sa EDSS skorom ($p < 0,391$), niti je kasniji početak, posle 12. godine života, bio povezan sa EDSS ($p < 0,173$). Nije zapažena statistički značajna korelacija između ukupnog broja relapsa bolesti i EDSS skora ($r = +0,257$; $p = 0,061$). Takođe, raniji početak bolesti nije statistički značajno povezan sa većim brojem relapsa ($p < 0,888$).

Nije postojala statistički značajna povezanost pozitivnog oligoklonalnog odgovora u likvoru sa EDSS skorom ($p < 0,279$), kao ni značajna povezanost između negativnog oligoklonalnog odgovora u likvoru sa EDSS skorom ($p < 0,985$). Takođe, nije pokazana statistički značajna razlika između pozitivnih oligoklonalnih traka u likvoru i ukupnog broja relapsa bolesti ($p = 0,305$), kao ni značajnost između ukupnog broj relapsa sa EDSS ($r = 0,064$; $p = 0,648$).

EDSS nije statistički značano povezan sa BMI ($x^2 = 6,651$; $p = 0,248$). Nije postojala korelacija između BMI i EDSS ($r = +0,097$; $p = 0,488$), vrednost BMI nije korelirala sa ukupnim brojem relapsa bolesti ($r = +0,064$; $p = 0,648$). Takođe, vrednosti BMI se ne razlikuju kod dece i adolescenata koji su bili na imunomodulatornoj terapiji i onih koji nisu ($U = 234$, $p = 0,591$).

Svi pacijenti su imali RRMS tok bolesti, nijedan pacijent nije imao PPMS, takođe, nijedan pacijent nije prešao u SPMS tokom 7 godina praćenja.

4.4 Vizuelni evocirani potencijali

Analizirali smo nalaze VEP kod 52 pacijenta sa PedMS, prosečnog uzrasta $15,65 \pm 1,89$ godina. Ovu grupu je činilo 16 (30,8%) muških i 36 (69,2%) ženskih pacijenata (odnos polova 1 : 2,25). Svi pacijenti su imali RR tok MS. Detaljni podaci o grupi pacijenata PedMS su prikazani u tabeli 13. Kontrolnu grupu činilo je 58 dece i adolescenata, prosečnog uzrasta $13,93 \pm 3,06$ godina, i to 26 (44,8%) muškog pola i 32 (55,2%) ženskog pola (odnos polova 1 : 1,23).

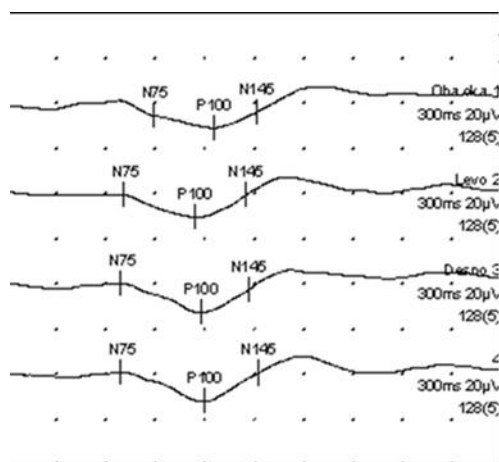
Dijagnoza ON je postavljena na osnovu: anamnestičkih podataka, neurološkim i neurooftalmološkim pregledom. Jednostrani ON je dijagnostikovao kod 26 (50%) pacijenata, dok je obostrani (bilateralni) ON dijagnostikovao kod 4 (7,7%) pacijenata. ON je u prvom (početnom) ataku bolesti dijagnostikovao kod 18 (34,6%). U prvom i u drugom ataku/relapsu bolesti ON je registrovan kod 30 (57,7%) pacijenata sa PedMS.

Tabela br. 12: EDSS na početku bolesti u grupi PedMS pacijenata sa VEP

EDSS (n (%))	PedMS pacijenti
0	23 (44,2%)
1	13 (25%)
2	12 (23,1%)
3	4 (7,7%)
Zaostali vizuelni deficit (n (%))	11 (21,2%)

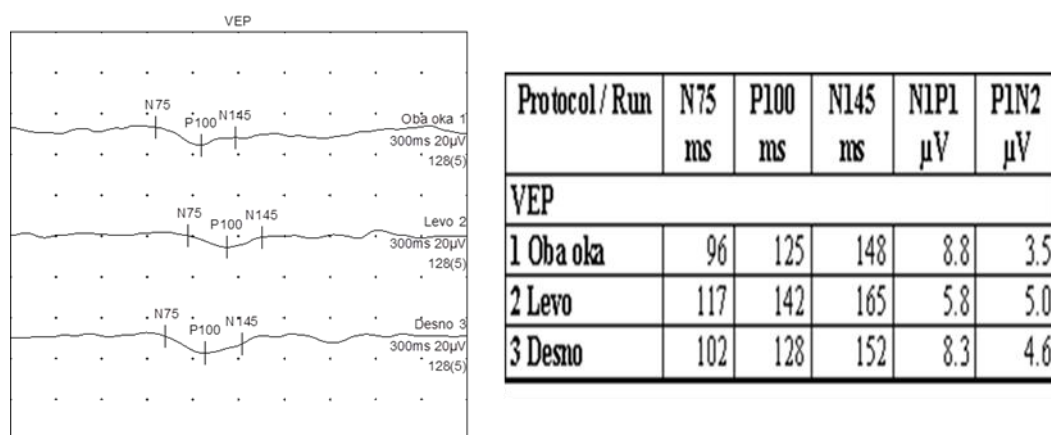
Skraćenice: PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza; EDSS – Proširena skala neurološke onesposobljenosti.

Patološki izmenjeni VEP na početku bolesti, a posle prvog ataka bolesti su registrovani kod 40 (76,9%) PedMS pacijenata slika br. 4. Na osnovu ovog rezultata je izračunato da 22 pacijenta (42,3%) imaju klinički „neme” lezije, tj. imaju patološki izmenjene VEP, a nemaju kliničku sliku ON (Slika br. 6).



Protocol / Run	N75 ms	P100 ms	N145 ms	NIP1 µV	PIN2 µV
VEP					
1 Oba oka	89	125	151	5.4	7.0
2 Levo	71	114	145	9.7	9.7
3 Desno	68	118	146	13.0	10.0
4 Desno	68	120	152	13.2	12.7

Slika br. 6: Nalaz patološki izmenjenih vizuelnih evociranih potencijala kod pacijenta koji je imao optički neuritis.



Slika br. 7: Nalaz patološki izmenjenih vizuelnih evociranih potencijala kod pacijenta koji nije imao optički neuritis.

Rezultati VEP su poređeni između pacijenata sa PedMS i zdravih kontrola za svako oko posebno, kao i za oba oka (monokularno i binokularno) (Slika 8). Statistički značajna razlika za levo oko prikazana je za sledeće parametre: N75 latencija ($p < 0,001$, $U = 674$), P100 latencija ($p < 0,001$, $U = 801$), N145 latencija ($p < 0,001$, $U = 716,5$) i N1P1 amplituda ($p < 0,001$, $U = 893,5$). Statistički značajna razlika za desno oko prikazana je za sledeće parametre: N75 latencija ($p < 0,001$, $U = 755$), P100 latencija ($p < 0,001$, $U = 762$), N145 latencija ($p < 0,001$, $U = 726,5$) i N1P1 amplituda ($p < 0,01$, $U = 968,5$). Poređenje VEP za oba oka pokazalo je statistički značajnu razliku u svim ispitivanim parametrima: latencija N75 ($p < 0,001$, $U = 784,5$), latencija P100 ($p < 0,001$, $U = 749$), latencija N145 ($p < 0,001$, $U = 837$) i amplitude N1P1 ($p < 0,001$, $U = 816$) i P1N2 ($p < 0,05$, $U = 1145$).

Tabela 13. Demografski i klinički podaci za pacijente sa PedMS i VEP

Karakteristike pacijenata VEP grupa	PedMS (n = 52)
Godine (prosečan uzrast)	15,65 ± 1.89 (opseg: 9,5 – 17,5)
Uzrast na početku bolesti (prosečan uzrast)	14,5 ± 2,54 (opseg: 7 – 17)
Početak bolesti pre 12 godine života (n (%))	9 (17,3%)
Pozitivna porodična anamneza za MS (n (%))	5 (9,6%)
Pozitivne oligoklonalne IgG trake u likvoru (n (%))	35 (67,3%)
ON – Prvi i drugi atak/relaps bolesti (n (%))	
Jednostrani	26 (50%)
Obostrani	4 (7,7%)

Skraćenice: PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza; IgG – imunoglobulin G; MS – multipla skleroza; ON – optički neuritis; VEP – Vizuelni evocirani potencijali.

Skorovanjem su dobijeni sledeći rezultati: 0 – kod 12 (23,1%), 1 – kod 32 (61,5%), 2 – kod 8 (15,4%), 3 – 0 (0%) pacijenata tabela br. 14.

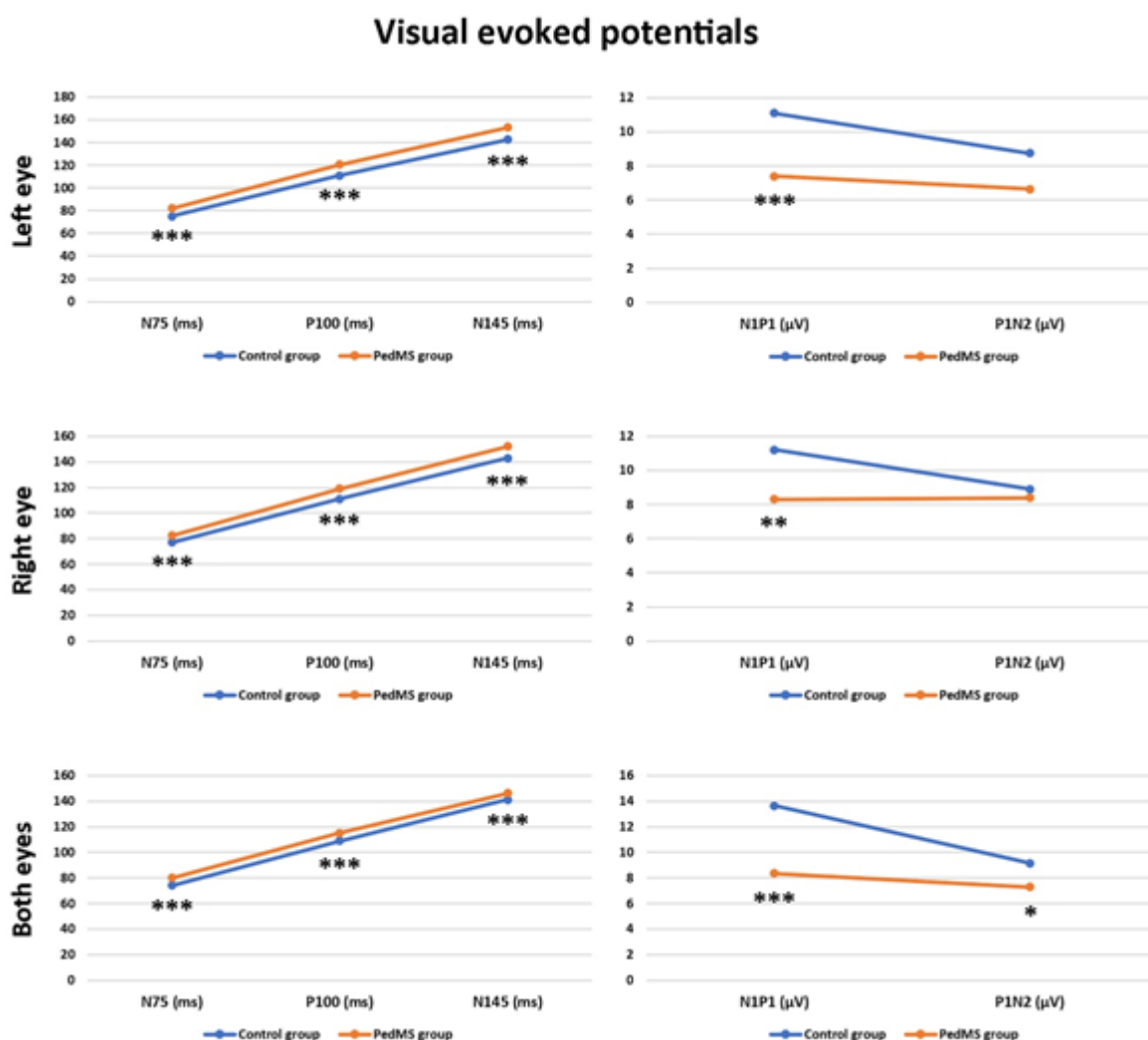
Tabela br. 14: Skorovanje VEP kod PedMS

VEP nalaz	PedMS (n = 52)
-----------	----------------

VEP (n (%))	
0 – uredan	12 (23,1%)
1 – produžena latencija	32 (61,5%)
2 – produžena latencija i morfološke abnormalnosti glavne komponente	8 (15,4%)
3 – odsustvo glavne komponente	0 (0%)

Skraćenice: PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza; VEP – Vizuelni evocirani potencijali

Nije pronađena korelacija između binokularnih vrednosti parametara VEP i rezultata EDSS i dužine trajanja bolesti. Značajna negativna korelacija od 0,42 je pronađena između N1P1 amplitude i kasnijeg zaostalog vizuelnog deficita.



Slika 8: Vizuelni evocirani potencijali kod pacijenata sa dečjom i adolescentnom multiplom sklerozom i u kontrolnoj grupi. Vrednosti parametara VEP upoređivane su za svako oko pojedinačno, kao i za oba oka i između PedMS pacijenata i kontrolne grupe. Statistički značajna razlika otkrivena je za sve praćene parametre, osim za parametar P1N2 koji je pokazao statističku

razliku samo kada su testirana oba oka. Skraćenice: PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

4.5 Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP)

Analizom rezultata SSEP 13 (54,2%) pacijenata imalo je patološki nalaz. Upoređivane su vrednosti amplituda i latencija SSEP sa levog i desnog nervusa medianusa i nijedan parametar nije dostigao statistički značajnu razliku između PedMS pacijenata i kontrolne grupe (za sve analizirane parametre dobijena je vrednost $p > 0,05$). Naši rezultati pokazuju da nije uočena korelacija između EDSS skora i patološkog SSEP nalaza ($p = 0,303$).

4.6 Auditivni evocirani potencijali

Analiza rezultata AEP je kod 11 (45,8%) PedMS pacijenata pokazala patološki nalaz. Takođe su rezultati pokazali statistički značajno produženje latencije I ($p = 0,010$), IV ($p = 0,034$) i V ($p = 0,007$) talasa kod PedMS pacijenata u odnosu na kontrolu. Kod naših PedMS pacijenata pokazano je statistički značajno produženje latencije I – V intervala ($p = 0,014$), kao i produženje latencije III – V intervala ($p = 0,035$). Pokazana je statistička značajna razlika između vrednosti EDSS i AEP nalaza ($p = 0,015$).

4.7 Terapija

Svi naši pacijenti su primali velike doze kortikosteroida (20-30 mg/kg) kao početnu terapiju za lečenje relapsa/egzacerbacija bolesti. Kod 36 (66,7%) pacijenata je nastavljeno sa primenom kortikosteroidne terapije u opadajućim dozama. Terapijska izmena plazme (TIP), kao druga terapijska linija za lečenje relapsa, je primenjena kod 5 (9,3%) pacijenata, a nakon ograničene efikasnosti i produženog davanja velikih doza kortikosteroida. Efekat primene TIP na oporavak je bio relativno dobar. Nijedan od pacijenata sa relapsom nije lečen intravenskim imunoglobulinima.

Imunomodulatorna terapija je primenjena kod 14 (25,9%) pacijenata uzrasta do 18 godina (tabela br. 15). Bila su 2 (3,7%) pacijenta na terapiji interferonom beta 1b, glatiramer acetat je ordiniran kod 1 (1,9%) pacijenta, interferon beta 1a kod 6 (11,1%), dva pacijenta su bila na terapiji dimetilfumaratom (3,7%) i fingolimod kod 4 (7,4%) pacijenta. Dva pacijenta na terapiji interferonom beta 1b i jedan pacijent na terapiji glatiramer acetatom su izgubljeni iz praćenja.

Eskalacioni modalitet terapije je primenjen kod 11 pacijenata (78,6%), a indukciono kod 3 (21,4%) pacijenta.

Tabela br. 15: Terapija kod PedMS pacijenata

N	Pol i vreme početka Th. (G)	Lek	Dozni režim	EDSS na početku IMT	EDSS na kraju IMT	Broj relapsa	Ishod	Blago neželjeno dejstvo leka	Ozbiljno neželjeno dejstvo leka	Th. Mod.
1	M (14)	INF β 1b	*	2.0	*	*	*	*	*	Esk
2	Ž (16)	INF β 1a	30 μg i.m. 1/ned	1.5	1.5	2	Stac.	Simptomi slični gripu, RMI	/	Esk
	(≥18)	DF	120 mg/240 mg p.o. 2/dn	1.5	1.5	6	Stac.	Respiratorna infekcija	/	Esk.
3	Ž (17)	INF β 1a	30 μg i.m. 1/ned	1.5	1.5	/	Stac.	Simptomi slični gripu, mialgija, RMI	/	Esk
		DF	120 mg/240 mg p.o. 2/dn	1.5	1.5	/	Stac.	Crvenilo lica, osećaj vrućine, cervicitis	/	Esk.
	(≥18)									
4	Ž (17)	INF β 1a	30 μg i.m. 1/ned	1.5	1.5	1	Stac.	Simptomi slični gripu, RMI	/	Esk
		DF	120 mg/240 mg p.o. 2/dn	1.5	2.0	1	Prog.	Crvenilo lica, osećaj vrućine, cervicitis	/	Esk.
5	Ž (17)	DF	120 mg/240 mg p.o. 2/dn	1.0	1.0	/	Stac.	Crvenilo lica, osećaj vrućine	/	Esk
6	Ž (17)	INF β 1a	30 μg i.m. 1/ned	1.5	1.5	4	Stac.	Simptomi slični gripu, RMI	/	Esk
		DF	120 mg/240 mg p.o. 2/dn	1.5	1.5	1	Stac.	Crvenilo lica, osećaj vrućine	/	Esk.
7	M (17)	INF β 1a	30 μg i.m. 1/ned	1.0	1.0	/	Stac.	Simptomi slični gripu, RMI	/	Esk
		DF	120 mg/240 mg p.o.	1.0	1.0	1	Stac.	Crvenilo lica, osećaj vrućine	/	Esk.

			2/dn							
8	Ž (16,5)	DF	120 mg/240 mg p.o. 2/dn	1.0	1.0	2		Stac.	/	Esk
9	M (17)	INF β	*	2.0	*	*	*	*	*	Esk
10	M (17)	GLA	*	1.0	*	*	*	*	*	Esk
11	M (15)	INF β 1a	30 μg i.m. 1/ned	1.0	1.0	1		Stac.	Simptomi slični gripu, RMI	/
	(≥17)	FNG	0.5 mg p.o. 1/dn	1.0	1.0	1		Stac.	leukopenija	/
12	M (16)	FNG	0.5 mg p.o. 1/dn	1.5	1.0	1		Reg.	leukopenija	/
13	Ž (16)	FNG	0.5 mg p.o. 1/dn	1.0	1.0	/		Stac.	leukopenija	/
14	Ž (17)	FNG	0.5 mg p.o. 1/dn	1.5	1.0	1		Reg.	Vulvovaginitis, leukopenija	/

N– redni broj; M– muški; Ž– ženski; ned – nedeljno; dn – dnevno; g – godina; IMT– imunomodulatorna terapija; INF β 1b –interferon beta 1b ; INF β 1a–interferon beta 1a; FNG– fingolimod; DF – dimetil fumarat; GLA–glatiramer acetat; Frek–frekvencija ordiniranja terapije; EDSS–Proširena skala neurološke onesposobljenosti; RMI–reakcija na mestu injekcije; Ishod – neurološke onesposobljenosti (stac–stacionaran, prog–progresija, reg–regresija); p.o.–per os; i.m.–intramuskularno; s.c.– subkutano; Th mod.– terapijski modalitet; Esk – eskalacini modalitet; Ind–indukcioni; * – pacijent/kinja je izgubljen/a iz praćenja (nastavljeno praćenje od strane neurologa koji je ordinirao terapiju).

Pacijenti kojima je uvedena terapija interferonom beta 1a su imali isti EDSS skor u trenutku uvođenja terapije i na kraju praćenja. Pacijenti na terapiji dimetil fumaratom su imali isti EDSS skor na početku terapije i na kraju praćenja. Dva pacijenta (2/4) na terapiji fingolimodom su imali isti EDSS skor u trenutku uvođenja terapije i na kraju praćenja, dok su dva pacijenta (2/4) na terapiji fingolimodom imala smanjenje EDSS skora.

Posmatrajući ukupan ishod IMT, stacionaran, nepromenjen ishod je zabeležen kod svih pacijenata na IMT, osim kod 2 pacijenta na terapiji fingolimodom koji su pokazali regresiju neurološke onesposobljenosti.

Tokom perioda praćenja svi pacijenti su imali blaga neželjena dejstva imunomodulatorne terapije. Nijedan pacijent nije imao ozbiljna neželjena dejstva terapije. Svi pacijenti koji su primali interferon beta 1a su imali simptome slične gripu po ordiniranju terapije i žalili su se na kratkotrajnu reakciju na mestu uboda. Pacijenti koji su bili na terapiji dimetil fumaratom imali su crvenilo lica, osećaj vrućine i cervicitis. Svi pacijenti koji su bili na terapiji fingolimodom su imali blagu leukopeniju (4/4), jedna pacijentkinja je imala vulvovaginitis (1/4).

5. DISKUSIJA

Prema našim saznanjima u Srbiji i zemljama Zapadnog Balkana do sada nisu sprovedene studije o mehanizmima uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom. Prednost ove studije je što je jedna od vrlo retkih studija sprovedenih isključivo u populaciji dece i adolescenata do 18 godina, kao i u vremenu posle uvođenja dijagnostičkih kriterijuma za PedMS (Krupp et al, 2007; Krupp et al, 2013).

Za naše istraživanje smo koristili podatke iz lokalnog registra bolesti Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu. U Srbiji ne postoji nacionalni ni regionalni registar obolelih od PedMS. Najznačajniji izvor podataka za istraživanje epidemiologije PedMS i MS jesu registri – posebna baza podataka. Pored toga što se iz registara mogu dobiti osnovni epidemiološki podaci o učestalosti i distribuciji, registri mogu da nam daju značajne podatke o lečenju relapsa i imunomodulatornoj terapiji, praćenju toku i ishodu bolesti (Pekmezović 2013). Svi ovi podaci omogućavaju detaljno prospektivno praćenje pacijenata. Registri su takođe veoma značajni za praćenje efikasnosti terapije i eventualne pojave neželjenih efekata i bezbednosti terapije u postmarketinškoj fazi (Glaser et al, 2019). Registri se formiraju na nacionalnom ili, eventualno, na regionalnom nivou (Pekmezović 2013). Studija koja se bavila registrima u okviru projekta „*EPIRARE*”, klasifikovale je registre u tri različita klastera i to: klinički i genetički registri, terapijski registri i registri javnog zdravlja (Jansen-van der Weide et al, 2018).

Neophodno je da se uloži više napora na formiranju nacionalnog registra obolelih od MS kao i od PedMS. Takođe, neophodan je i veći broj projekata koji bi finansirao dizajniranje i izradu ovakvih registara. Formiranjem nacionalnog registra obolelih od PedMS dobili bismo i savršen izvor podataka o pružanju najboljeg i najisplativijeg modela lečenja i nege za osobe obolele od PedMS, kao i za praćenje bezbednosti tretmana (Glaser A et al, 2019). Elektronski nacionalni registar obolelih od PedMS bi omogućio lakše i brže prikupljanje podataka o svim epidemiološkim podacima, terapijskim protokolima i pružio bi veoma dragocene podatke o efikasnosti, bezbednosti i neželjenim efektima primene imunomodulatorne terapije u ovoj veoma vulnerabilnoj populaciji pacijenata. Dodatni značaj objedinjenog registra, s obzirom je da PedMS – MS kontinuum, te je potrebno obezbediti bazu podataka koja bi pri prelasku pacijenta u nadležnost adultnog neurologa sadržala sve informacije iz dečjeg i adolescentnog perioda bolesti.

Ovo istraživanje je sprovedeno u periodu od 2012. godine do 2018. godine. Na osnovu našeg registra obolelih u navedenom periodu smo imali 54 pacijenta sa postavljenom dijagnozom PedMS. Ne postoje podaci o broju obolelih od PedMS u Srbiji, pre ovog perioda, sa kojim bismo mogli da uporedimo naše podatke. Takođe, nije publikovana ni jedna druga studija sa brojem obolele dece i adolescenata u navedenom periodu u Srbiji, kao ni u zemljama Zapadnog Balkana. U svetu je, prema do sada publikovanim rezultatima, veliki porast broja obolelih od PedMS. Značajan je skok od 30% ukupnog broja obolelih od MS tokom prethodnih sedam godina (od 2013. do 2020. godine) (Walton et al, 2020). Ovakvi rezultati u svetu mogu se smatrati posledicom novih dijagnostičkih kriterijuma (Wallin et al, 2019), boljim, bržim, preciznijim i validnijim prepoznavanjem bolesti, većom dostupnošću zdravstvene zaštite, kao većim brojem neurologa (Grytten et al, 2015), starenjem stanovništva i pre svega sve većim brojem lekova i osoba koje se leče terapijom koja modifikuje prirodni tok bolesti. Veliki skok broja obolelih od PedMS je posledica većeg broja zemalja koje su prijavile obolele od PedMS, pojave novih dijagnostičkih kriterijuma (Krupp et al. 2007; Krupp et al, 2013), kao i značajnog povećanja interesovanja za obolele od PedMS.

Prema Jongu i saradnicima (Jeong et al, 2019), u periodu od 1965. do 2018. objavljeno je samo 19 studija o kliničkim karakteristikama pacijenata sa PedMS. Ovo je prva studija i studija sa najvećim brojem PedMS pacijenata u Srbiji i regionu Zapadnog Balkana, sa fokusom na njihove epidemiološke, kliničke, parakliničke i terapijske karakteristike. Većina karakteristika pacijenata u našoj grupi PedMS slična je evropskim studijama; međutim, postoje važni rezultati koji razlikuju naše istraživanje od ostalih objavljenih podataka.

Prevalencija PedMS u Srbiji je 4,4/100 000, dok je prevalencija u celokupnoj populaciji 0,77/100 000. Ostale studije u PedMS su pokazale incidenciju u rasponu od 0,13/100 000 do 1,24/100 000 (Filippi, Rocca 2020) i prevalenciju od 5,5 do 26,92 (Alroughani, Boyko 2018). Naši rezultati su pokazali nižu prevalenciju u poređenju sa populacijom Sardinije (Dell'Avvento et al, 2016) i Kuvajta (Alroughani et al, 2015), a sličnu holandskoj (Ketelslegers et al, 2012) i slovenačkoj (Krajnc et al, 2018) studiji. Analizirana su 54 pacijenta tokom sedmogodišnjeg perioda. Ovo su rezultati samo jednog tercijarnog centra; međutim, ovo je i retrospektivna studija, tako da se ovi rezultati moraju razmatrati u skladu sa ovim ograničenjima.

Ukupan odnos polova bio je 2,2:1 na štetu ženskog pola, slično ostalim evropskim studijama (Renoux et al, 2007), što može ukazivati na potencijalni uticaj polnih hormona i puberteta na etiologiju PedMS (Avila et al, 2018). Međutim, studija koja je ispitivala odnos polova američkih Latinoamerikanaca otkrila je odnos polova između žena i muškaraca od 0,88/1 (Langille et al, 2016). U našem istraživanju prosečan odnos polova kod pacijenata mlađih od 12 godina bio je 1:1, što je u skladu sa podacima iz drugih objavljenih studija (Avila et al. 2018, Langille et al, 2016). Odnos polova se značajno povećao u odnosu na prethodne decenije i sada prema nekim studijama kod PedMS pacijenata dostiže 3:1 (Belman et al, 2016), dok kod adultnih pacijenata sa MS dostiže i odnos 4:1 na štetu ženskog pola (Walton et al, 2020). Ovakva polna distribucija i skok broja obolelih žena se ne može objasniti samo hormonskim uticajem, koji nije zanemarljiv, ali je moguć i uticaj drugih, za sada neotkrivenih, faktora sredine (Harbo et al, 2013). Značajno je napomenuti da osobe ženskog pola imaju sporije napredovanje bolesti i stepena invaliditeta od muškaraca, kao i nižu prevalenciju primarnog progresivnog toka bolesti (Bergamaschi, 2007).

Do sada publikovane studije kod dece i adolescenata sa MS su imale različitu gornju granicu za starosne grupe: 16 godina (Absoud et al, 2013; Boiko et al, 2016; Gorman et al, 2009; Renoux et al, 2007), 18 godina (Krajnc et al. 2018; Krupp et al, 2007; Inaloo et al, 2014; Yılmaz et al, 2017), a nedavno objavljeni sistemski pregled obuhvatio je čak i pacijente do 19 godina (Jeong et al, 2019). Zbog malog broja objavljenih studija, ove metodološke razlike mogu napraviti značajnu pristrasnost tokom analize i upoređivanja rezultata različitih istraživanja. Naša studija je sledila preporuke Međunarodne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Krupp et al, 2007) u kojoj je PedMS definisana kao bolest koja se javlja pre navršenih 18 godina. Prosečna starost na početku bolesti za naše pacijente ($16,4 \pm 1,7$ godina) odgovara ostalim studijama koje su prijavile prosečan početak bolesti od 13 do 16,5 godina (Krajnc et al, 2018; Langille et al, 2016; Yılmaz et al, 2017), iako su neke studije prijavile prosečan početak bolesti od 11. do 13. godine (Pena, Lotze 2013).

Najveći broj autora je u studijama definisao rani početak PedMS pre 12. godine života, jer se ovaj period smatra pre ili ranim pubertetskim periodom na osnovu Tanerove skale (*Tanner*) (Salpietro et al, 2018). Pojedini autori su u svojim studijama smatrali da treba da se definiše niža granica – rani početak PedMS i to sa 10 i manje godina (Achiron et al, 2012; Ruggieri et al, 2004) smatrajući da bi se na taj način bolje definisao biološki pretpubertetski period, bez obzira na pol (Salpietro et al, 2018). Mi smo se u našem istraživanju vodili i prihvatili činjenicu koju je u svojim studijama koristio najveći broj autora, da je PedMS ranog početka pre 12. godine života. Rani početak bolesti u našoj grupi pacijenata je sličan kao u drugim studijama i javlja se kod oko 15 do

20% pacijenata (McKay et al, 2019; Yılmaz et al, 2017). S druge strane, naša studija se razlikuje u odnosu na druge studije jer smo imali 5,56% dece mlađe od 10 godina, dok su druge studije prijavile samo do 1% ovih pacijenata (Boiko et al, 2016).

U našem istraživanju je bio jedan (1,85%) pacijent arapskog porekla. Ovaj podatak se može tumačiti nalazima drugih kliničkih studija da deca i adolescenti ukoliko se presele/migriraju u područje sa većom prevalencijom PedMS i MS imaju i veći rizik za razvoj ove bolesti. Međutim, za razliku od odrasle populacije kod koje se MS češće javlja kod osoba bele rase, kod dece i adolescenata postoji veća heterogenost na rasnom i etničkom nivou (Pena, Lotze 2013). Kitnisova (*Chitnis*) i saradnici (Chitnis et al, 2009) su prijavili značajno veći procenat dece afroameričkog porekla (7,4%) i težu kliničku sliku bolesti kod dece, u odnosu na odrasle pacijente sa MS, kod kojih je bilo 4,7% pacijenata afroameričkog porekla. Pored Kitnisove i drugi autori su izneli slične rezultate i zaključke, odnosno da deca i adolescenti različitog etničkog i rasnog porekla imaju veći rizik za nastanak PedMS u odnosu na odrasle pacijente (Kennedy et al, 2006). Pretpostavke drugih autora su, da pored migracija u područje sa većom prevalencijom PedMS, uticaj na nastanak ove bolesti kod migranata mogu imati i različite interakcije faktora životne sredine i genetičke osnove, kao i različiti demografski faktori i značaj gradijenta geografske širine (Chitnis et al, 2009; Pena, Lotze 2013).

Pozitivna porodična anamneza za MS postojala je kod 9,3% pacijenata, dok su druge studije zabeležile rezultate u rasponu od 6 do 8% (Ochi, 2017) ili od 2 do 19% (Krajnc et al, 2018; Nielsen et al, 2005). U našoj grupi 24,1% PedMS pacijenata je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za druge autoimune bolesti (autoimune bolesti štitaste žlezde, reumatoidni artritis, dijabetes melitus tip I i dr.). Naši rezultati pokazuju veću prevalenciju drugih autoimunih bolesti u porodici. Svi naši pacijenti su pregledani i urađena su i dopunska dijagnostička ispitivanja na druge autoimune bolesti koje mogu dovesti do sličnog kliničkog nalaza. Veći procenat pozitivne porodične anamneze u našoj kohorti može biti rezultat detaljnijeg informisanja na osnovu podataka uzetih od roditelja o drugim autoimunim bolestima u porodici, kao što su npr. autoimune bolesti štitaste žlezde, dijabetes melitus tipa I, reumatoidni artritis itd. Epilepsija je u porodičnoj anamnezi registrovana kod 14,8% članova porodice. Ovaj rezultat nismo uspeli da uporedimo ni sa jednom drugom studijom, jer aktuelno ne postoji u dostupnoj literaturi.

U pogledu lične anamneze migrena je bila prisutna kod 7,4% naših pacijenata; međutim, zbog nedostatka rezultata iz drugih studija, nismo mogli da uporedimo naše rezultate sa drugim PedMS studijama. Kod adultnih MS pacijenata migrena je registrovana kod oko 20% pacijenata (Beckmann et al, 2019).

Naše istraživanje je pokazalo da PedMS pacijenti u našoj populaciji nisu gojazni, odnosno da najveći broj dece i adolescenata nema povišen BMI. Međutim, druge studije su pokazale značajnu povezanost između gojaznosti i nastanka MS (Fisher et al, 2020). Jamamoto (*Yamamoto*) i saradnici su uradili istraživanje kod 60 PedMS pacijenata i registrovali su više stope relapsa kod dece i adolescenata koji su imali povišen BMI (Yamamoto et al, 2018).

U našem istraživanju BMI nije bio statistički povezan sa ukupnim brojem relapsa, EDSS skorom, takođe, nismo pronašli povezanost između BMI i ranog početka bolesti, kao ni povezanost BMI sa početkom bolesti posle 12. godine života, kao ni između primenjene imunomodulatorne terapije i BMI. Najnovije istraživanje koje je sprovedla Hupkeova sa saradnicima na 453 dece sa PedMS je ispitalo povezanost gojaznosti, relapsa bolesti i primenjene imunomodulatorne terapije prve i druge linije. Retrospektivnom analizom su pokazali da gojazna deca, u poređenju sa decom i adolescentima koja su imala normalan indeks telesne mase, imaju statistički značajno veći stepen relapsa bolesti i kod terapije prve linije i kod terapije druge linije (Hupke et al, 2019). Kvistad

(Kvistad) i saradnici smatraju da gojaznost pretstavlja stanje hroničnog sistemskog zapaljenja niskog stepena, što može da dovode kod MS i PedMS pacijenata do veće aktivnosti bolesti (Kvistad et al, 2015). Međutim, ne smemo da zaboravimo ni uticaj farmakokinetičkih faktora koji mogu biti značajno povezani sa odgovorom na lečenje gojaznih PedMS pacijenata.

Najmanji broj pacijenata u našoj studiji je rođen tokom proleća, dok je najveći broj pacijenata rođen tokom jeseni i zime. S obzirom da je tokom jeseni i zime mali broj sunčanih dana na teritoriji Srbije, ovi rezultati pokazuju da deca rođena krajem leta i tokom jeseni i zime nisu izložena ultraljubičastom zračenju u najranijem periodu života. Rezultati našeg istraživanja se ne poklapaju sa rezultatima drugih studija. U studiji sprovedenoj u Norveškoj je pokazano da je najveći broj obolelih od PedMS rođen tokom proleća, tj. u aprilu mesecu (Torkildsen et al, 2014). Autori ovih studija smatraju da je kod trudnica u zimskom periodu smanjen uticaj sunčevog ultraljubičastog zračenja, a samim tim i smanjena produkcija vitamina D. Rezultati našeg istraživanja bi mogli da ukažu na smanjeno sunčevo ultraljubičasto zračenje u najranijem periodu života i posledično na nedostatak vitamina D kod novorođenčadi i odojčadi.

Sve do sada publikovane studije koje pokazuju značajan uticaj gojaznosti, sniženog nivoa vitamina D, zloupotrebe cigareta, smanjene fizičke aktivnosti i alkohola na nastanak PedMS i lošiji ishod bolesti (Huppke et al, 2019; Munger et al, 2017), govore u prilog neophodnosti stimulisanja zdravih stilova života kod dece i adolescenata. U našoj studiji nije ispitivan uticaj vitamina D, zloupotrebe cigareta, alkohola i smanjene fizičke aktivnosti.

U našem istraživanju, prvi atak bolesti se najčešće javljao tokom zimskog perioda u decembru, januaru, februaru i delom u martu. Nema dostupnih studija kod dece i adolescenata sa kojima bismo uporedili naše podatke. Međutim, prema jednoj studiji koja je tokom 10 godina pratila relapse kod adultnih pacijenata sa RR, PP i SPMS, zaključeno je da bolest najčešće počinje i da se najveći broj relapsa bolesti javlja tokom proleća (Harding et al, 2017).

Razlike između PedMS i adultne MS postoje i u toku bolesti. Svi naši PedMS pacijenti (100%) su imali RRMS tok bolesti. U drugim studijama, kod dece i adolescenata je najčešća RRMS kod skoro 97%, dok se u adultnom obliku RRMS javlja kod 85% pacijenata (Renoux et al, 2007).

U našoj studiji nije bilo pacijenata (0%) sa SPMS, ali nismo pratili tok bolesti posle 18. godine života. Ni u drugim studijama, do sada nisu prijavljeni slučajevi SPMS u dečjem i adolescentnom uzrastu (do 18. godine života). Na osnovu istraživanja koja su sprovedena u pojedinim centrima, praćenjem pacijenata i nakon 18. godine života zaključeno je da PedMS pacijenti imaju sporije napredovanje invaliditeta tokom vremena. Smatra se da je PedMS pacijentima u odnosu na odrasle pacijente potrebno i do 10 godina duže da bi dostigli SPMS (Alroughani, Boyko 2018; Chitnis et al, 2011). Renu (Renoux) i saradnici su utvrdili da u SPMS progredira i do 28% dece i adolescenata posle nešto više od 28 godina (Renoux et al, 2007). Zaključak i pretpostavka je da je ovako sporo napredovanje bolesti, tj. neurološkog invaliditeta najverovatnije posledica boljeg plasticiteta mozga kod PedMS pacijenata. Međutim, svim PedMS pacijentima će početak SPMS biti u ranijoj životnoj dobi u odnosu na početak bolesti u adultnom dobu (Alroughani, Boyko 2018; Chitnis et al, 2011). S obzirom da su naši pacijenti sa PedMS izgubljeni iz praćenja, nakon 18. godine, nismo u mogućnosti da uporedimo ove rezultate.

U našem istraživanju nije bio ni jedan pacijent (0%) sa PPMS formom bolesti. Pojedini autori su prijavili, kao i u našoj studiji, isključivo RRMS tok bolesti (Krajnc et al, 2018; Yilmaz et al, 2017). Renu (Renoux) i saradnici su dijagnostikovali 2,3% dece i adolescenata sa PPMS (Renoux et al, 2007). Takođe u studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji retrospektivno je utvrđeno da je šestoro pacijenata (pet muškog pola i jedna ženskog pola) pacijenata imalo PPMS (Abdel-

Mannan et al, 2021). Na osnovu švedskog registra, zabeleženo je 11 (2%) pacijenata sa PPMS (McKay et al, 2019).

Rezultati su pokazali da su naši pacijenti tokom praćenja imali prosečno 3,3 (raspon od 2 do 11) relapsa/ataka/egzarcerbacija bolesti do 18. godine. Ovi rezultati pokazuju veliki broj relapsa bolesti kod naših pacijenata i nešto više relapsa nego u Slovenčkoj studiji u kojoj su pacijenti imali oko 0,95 relapsa godišnje (Krajnc et al, 2018). Prema drugim studijama deca i adolescenti imaju veći broj relapsa bolesti, odnosno relapsni indeks je nešto manje od 3 puta veći u odnosu na adultne MS pacijente (Gorman et al, 2009). Deca i adolescenti koji su imali veći broj relapsa tokom prvih pet godina trajanja bolesti, imali su veći rizik za razvoj SPMS i veći stepen invaliditeta u odnosu na one pacijente sa PedMS koji su imali potpunu remisiju posle prvog ataka bolesti. Ovo je još jedan pokazatelj značaja ranog otkrivanja i dijagnostikovanja PedMS, kao i ranog uvođenja terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti (Fisher et al, 2020; McKay et al, 2019). Na osnovu ovog pokazatelja, naši pacijenti su u visokom riziku od razvoja SPMS forme bolesti. U studiji Hupkeove (*Huppke*) i saradnika utvrđeno je da deca i adolescenti imaju prosečno veći broj relapsa bolesti u odnosu na adultne pacijente. Oni su analizirali 47 pacijenata mlađih od 11 godina i 41 pacijenta mlađeg od 16 godina sa PedMS i utvrdili su da su pacijenti imali najveći broj relapsa u prvoj i drugoj godini trajanja bolesti i to 2,2 relapsa kod PedMS pacijenata mlađih od 11 godina i 1,8 relapsa godišnje kod dece mlađe od 16 godina, u prvoj godini bolesti. Takođe, utvrdili su da je broj relapsa tokom godinu dana u petoj godini bolesti 0,79 za grupu pacijenata kod koje je bolest počela pre 11. godine života, kao i 0,42 u grupi kojoj je bolest počela pre 16. godine života. Istraživači su napomenuli da su imunomodulatornom terapijom lečili u proseku skoro 85% pacijenata iz obe grupe. Pored toka bolesti, ova studija je pokazala i značajan uticaj terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti na broj relapsa na godišnjem nivou (Huppke et al, 2014). Naši pacijenti su tokom 25 meseca praćenja imali prosečno 3,3 relapsa bolesti, što je više nego u studiji Hupkeove (*Huppke*) i saradnika. U našem istraživanju je imunomodulatornom terapijom lečeno 3,3 puta manje pacijenata u odnosu na studiju Hupkeove (*Huppke*) i saradnika. Takođe, naši pacijenti su praćeni kraći vremenski period. Poređenje rezultata naše studije i studije Hupkeove (*Huppke*) i saradnika ukazuje na značaj ranog uvođenja imunomodulatorne terapije kod svih pacijenata. Ranim uvođenjem imunomodulatorne terapije se značajno smanjuje broj relapsa bolesti, napredovanje bolesti i sprečavanje progresije bolesti u SPMS. Ovi pokazatelji su veoma značajni, jer deca i adolescenti imaju nešto duži period trajanja bolesti pre ulaska u sekundarnu progresiju u odnosu na osobe kod kojih je bolest počela posle 18. godine. PedMS pacijenti će biti u proseku za 10 godina mlađi u odnosu na adultne pacijente u vreme dostizanja SPMS (Waldman et al, 2014).

Razlika između prvog i drugog ataka/relapsa bolesti u našem istraživanju je 13,1 (raspon od 1 do 90) mesec. Ovi rezultati su slični rezultatima studije (Chitnis et al, 2020) u kojoj je od prvog do drugog relapsa bolesti u proseku prolazilo 263 dana.

Monofokalni početak bolesti u našoj studiji (77,8%) je u skladu sa drugim studijama, koje su prijavile monofokalni početak bolesti kod 54 do 90% pacijenata, i to obično posle puberteta (Banwell et al, 2007; Waldman et al, 2016). Međutim, brojna istraživanja su prijavila multifokalni početak bolesti u 50 do 70% slučajeva, i to uglavnom pre puberteta (Ochi 2017). U našoj studiji je multifokalni početak bolesti bio prisutan kod (22,2%) pacijenata. Najčešći inicijalni simptomi bolesti su slični sa drugim studijama (Gorman et al, 2009; Reinhardt et al, 2014; Voitenkov et al, 2015), koje su takođe prijavile senzitivne tegobe, zatim gubitak vida, motorni deficit, lezije malog mozga i moždanog stabla (Krupp et al, 2007; Renoux et al, 2007; Waldman et al, 2016). Bol je registrovan tokom inicijalnog ataka bolesti kod 9,3% pacijenata, a 3,7% pacijenata je imalo gubitak sluha kao početni simptom, što je ranije prijavljeno u samo jednom slučaju kod dece i adolescenata (Rodriguez-Casero et al, 2005). Dijagnoza epilepsije je postavljena kod 7,4% pacijenata, dok je 1,9% pacijenata imalo epileptične napade, koji nisu ispunjavali dijagnostičke kriterijume za

dijagnozu epilepsije. Ovaj rezultat je sličan drugim studijama koje su prijavile da se epilepsija javlja u 5 do 16% slučajeva (Etemadifar et al, 2012, Renoux et al, 2007). Naše istraživanje je imalo manju incidenciju ADEM like početka bolesti (1,9%), u odnosu na neke druge studije (od 8,51% do 11%) (Neuteboom et al, 2008; Peche et al, 2013; Yilmaz et al, 2017).

U našem ispitivanju je detektovan nešto veći procenat pozitivnih oligoklonalnih traka IgG u likvoru (68,5%), u poređenju sa većinom studija gde se procenat pozitivnog nalaza bio od 40 do 60%, a samo nekoliko studija je prijavilo do 80% pacijenata sa pozitivnim oligoklonalnim trakama (Alroughani, Boyko 2018; Heussinger et al, 2015; Krajnc et al, 2018; Yilmaz et al, 2017). Prema Međunarodnoj studijskoj grupi za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata (Krupp et al, 2007; Krupp et al, 2013), oligoklonalne trake još uvek nisu uključene u trenutne dijagnostičke kriterijume za PedMS, mada je pozitivan nalaz oligoklonalnih traka u likvoru važan za dijagnozu PedMS (Ghezzi et al, 2017). Studije PedMS su pokazale da su pozitivni nalazi oligoklonalnih traka u likvoru ređi kod dece nego kod odraslih pacijenata sa MS (Alroughani, Boyko 2018; Ghezzi et al, 2017). Lumbalna punkcija i određivanje oligoklonalnih traka u likvoru izvršeni su na početku bolesti kod svih naših pacijenata i to samo tokom prvog ataka bolesti. U kasnijim fazama bolesti i kod relapsa/egzarcerbacija bolesti nismo radili ponavljaju lumbalnu punkciju, kao ni serijske lumbalne punkcije, zbog invazivnosti dijagnostičke metode u detinjstvu. U drugim studijama PedMS, razlike u procentu oligoklonalnih traka variraju u zavisnosti od uzrasta pacijenata na početku bolesti (Chabas et al, 2010). Kod pacijenata sa PedMS koji nisu imali pozitivan nalaz oligoklonalnih traka u likvoru na početku bolesti, treba razmotriti i ponavljanje analize likvora u kasnijem u toku bolesti. Zbog invazivnosti dijagnostičke procedure, neophodno je inicijalno razmotriti etičnost serijske lumbalne punkcije u ovom uzrastu. Pozitivne oligoklonalne trake u likvoru nisu bile povezane sa većim brojem relapsa bolesti u našem istraživanju. Takođe, nismo pronašli povezanost pozitivnog oligoklonalnog odgovora u likvoru sa EDSS skorom, kao ni značajnu povezanost između pacijenata koji nisu imali oligoklonalne trake u likvoru sa EDSS. Ovi podaci za decu i adolescente nisu prikazani u drugim studijama, ali je u studiji u adultnoj populaciji pokazano da pacijenti koji imaju pozitivne oligoklonalne trake u likvoru imaju viši EDSS skor u kasnijim fazama bolesti (Rojas et al, 2012).

Ni jedan (0%) naš pacijent u ovom istraživanju nije imao pozitivan titar antitela na MOG encefalitis. Testiranje naših pacijenata na encefalomijelitis/encefalitis povezan sa MOG antitelima sprovodi se od 2017. godine. Inicijalno kod pacijenata sa encefalopatskim početkom bolesti, a sada je deo ispitivanja svih pacijenata na početku bolesti kod kojih postoji sumnja na demijelinizaciono oboljenje CNS. Pre 2017. godine, diferencijalna dijagnoza je ukazivala na mogućnost da su neki pacijenti možda imali antitela na MOGSD, ali nismo uspeali da izvršimo adekvatno testiranje. Imajući u vidu činjenicu da kod pacijenata prethodno nisu rađena antitela na MOGSD, moguće je da su neki pacijenti bili pozitivni, ali je klinički tok bolesti kod naših pacijenata bio najkonzistentniji sa PedMS.

Da bi se postavila adekvatna dijagnoza bolesti, napravili smo modifikovani protokol ispitivanja za demijelinizaciona oboljenja. Naš modifikovani protokol sadrži nešto širi panel ispitivanja od preporučenih, ali na taj način smanjujemo mogućnost da se postavi pogrešna dijagnoza i omogućavamo brže postavljanje dijagnoze. Protokol ispitivanja koji se sprovodio u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu do 2018, godine i u ovom istraživanju je prikazan u tabeli br. 16. Protokol ispitivanja se nakon 2018. godine modifikuje, u skladu sa novim saznanjima.

Tabela br. 16: Protokol ispitivanja dece i adolescenata kod sumnje na demijelinizaciono oboljenje CNS.

Osnovni protokol za ispitivanje dece i adolescenata sa sumnjom na multiplu sklerozu

1.	Laboratorijske analize (biohemija, KKS, koagulacioni status)
2.	LP: Citobiohemijski pregled likvora Izoelektrično fokusiranje likvora i seruma
3.	MR endokranijuma i/ili C kičme (po potrebi)
4.	Imunološke analize krvi: ANA, VDRL, antikardiolipinska At, ENA screen, ANA-HEP2, Hitotriozidaza, ACE
5.	Virusologija krvi: HIV, HbsAg, antiHCV, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
6.	Borrelia burgdorferi u likvoru i serumu
7.	Neurooftalmološki pregled
8.	VEP, SSEP, AEP
9.	At na aquaporin 4 u krvi (u slučaju sumnje na NMOSD, LETM, recidivantni optički neuritis, transferzalni mijelitis)
10.	MOG antitela (od 2017/2018 godine)
11.	EDSS
12.	Indeks telesne mase (<i>Body Mass Index</i> – BMI)

KKS – Kompletna krvna slika; LP – lumbalna punkcija; MR – magnetna rezonanca; C – cervikalna; ANA – Antinuklearna antitela; VDRL – laboratorijsko istraživanje veneričnih bolesti, At – antitela, ENA – Ekstraktibilni nuklearni antigeni; ANA-HEP2 – antinuklearna antitela na HEP-2; ACE – angiotenzin konvertujući enzim; HIV – Virus humane imunodemicijencije; HbsAg – Hepatitis B antigen; HCV – Hepatitis C virus; VEP – vizuelni evocirani potencijali; SSEP – Somatosenzorni evocirani potencijali; AEP – auditivni evocirani potencijali; NMOSD – neuromijelitis optika spektra bolesti; LETM – longitudinalno ekstenzivni transverzalni mijelitis; MOG – mijelin olikodendrocitni glikoprotein; EDSS – Proširena skala neurološke onesposobljenosti; BMI – indeks telesne mase. * *Mycoplasma pneumoniae* – kod optičkog neuritisa ili sumnje na optički neuritis

Prosečan EDSS na početku bolesti je bio 1.0. Ukupno 44,2 % pacijenata je imalo EDSS: 0 posle prvog ataka bolesti. Studije su pokazale da deca i adolescenti sa većim brojem relapsa u toku prvih pet godina trajanja bolesti, imaju veoma visok rizik za progresiju u SPMS, kao i veći neurološki deficit u odnosu na decu i adolescente sa PedMS koji su imali potpunu remisiju posle prvog ataka bolesti. U našoj studiji posle prvog ataka bolesti 44,2 % pacijenata je imao potpunu remisiju bolesti, dok je 55,8% imao nekompletni oporavak. Naši rezultati su slični rezultatima studija koje su prijavile nepotpuni oporavak: Lublina (*Lublin*) kod 42% (*Lublin FD et al, 2003*), Hirsta (*Hirsta*) kod 49,9% (*Hirst C et al 2008*) i Vesta (*West*) i saradnika kod 59,6% pacijenata (*West T et al, 2006*). Rezultati našeg istraživanja su bolji u odnosu na Menaskua (*Menascu*) i saradnike kod kojih je nepotpuni oporavak zabeležen kod 79,2% pacijenata (*Menascu S et al, 2021*). Naši rezultati pokazuju značaj adekvatnog i pravovremenog lečenja relapsa bolesti za oporavak pacijenata. Adekvatnim lečenjem prvog ataka bolesti i potpunom remisijom kod dece i adolescenata sprečava se progresija bolesti i odlaže razvoj SPMS. Rezultati naše studije između ostalog su i pokazatelj značaja ranog otkrivanja i dijagnostikovanja PedMS, kao i adekvatnog lečenja relapsa bolesti i ranog uvođenja terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti, što je zabeleženo i od strane drugih autora (*Fisher et al, 2020; McKay et al, 2019*). Modifikovanim terapijskim modalitetima prikazanim na šemi br. 1, koje smo primenjivali u našem istraživanju, adekvatno se utiče na kliničke parametre bolesti, sprečava se nastanak onesposobljenosti i progresija moždanog oštećenja. Ovi rezultati su posebno značajni, imajući u vidu činjenicu da pacijenti tokom prvog i drugog ataka bolesti nisu lečeni imunomodulatornom terapijom i naglašavaju značaj adekvatnog lečenja relapsa bolesti.

Na kraju praćenja, najveći broj pacijenata 90,7% (n=49) je imao EDSS skor od 0 do 2.5, odnosno normalan neurološki nalaz ili sa minimalnim neurološkim znacima, bez onesposobljenosti. Samo 9,3% (n=5) je imalo EDSS 3.0, što ukazuje na to da su pacijenti u potpunosti pokretni, ali da imaju umereni neurološki deficit. Naši rezultati su slični rezultatima Turske studije, u kojoj je u drugoj godini praćenja EDSS bio 0.65 ± 1.41 , ali je opseg bio (od 0 do 6) i Slovenačke studije u kojoj je prosečan EDSS na kraju praćenja bio 2.5 opseg (od 0 do 6.5) (Krajnc et al, 2018; Yılmaz et al, 2017). Mi nismo imali ni jednog pacijenta sa EDSS većim od 3.0, kao u ovim studijama, što govori u prilog adekvatnom lečenju naših pacijenata tokom trajanja bolesti. Vest (West) i saradnici (West T et al. 2006) su kategorisali EDSS kod dece i adolescenata kao blagi (EDSS 0-1.5), umereni (EDSS 2.0-2.5), i težak (EDSS >2.5). Međutim, u drugim studijama nije korišćena ovakva kategorizacija i autori su za težinu relapsa imali različite definicije. Naši rezultati pokazuju da deca i adolescenti sa adekvatnim lečenjem imaju dobar klinički oporavak od relapsa bolesti, meren EDSS skalom. Pored toga ovi rezultati mogu da ukažu na pretpostavku da je veća otpornost mozga u razvoju, kao i veći stepen remijelinizacije kod dece i adolescenata (Chitnis et al, 2020).

Iako smo imali adekvatno lečenje relapsa bolesti, kod naših pacijenata je tokom vremena došlo do prosečnog porasta EDSS sa 1.0 na 2.0, kao i smanjenja procenta pacijenata sa EDSS: 0 sa 44,2 % na 11,1 %. U studiji Hupkeove i saradnika imunomodulatornom terapijom je lečeno skoro 85% pacijenata i rezultati su pokazali prosečno manji EDSS tokom dužeg trajanja bolesti u odnosu na naše pacijente. Naši rezultati, u poređenju sa rezultatima Hupkeove, pokazuju veliki značaj primene imunomodulatorne terapije na samom početku bolesti, pored adekvatnog lečenja relapsa, u sprečavanju nastanka onesposobljenosti i progresije moždanog oštećenja (Hupke et al, 2014).

Naši rezultati su pokazali značajan uticaj kliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti kod dece i adolescenata. PedMS pacijenti koji su imali motorni deficit statistički su imali značajno veći EDSS ($p < 0,001$). Takođe, pokazali smo da postoji i statistički značajna povezanost između EDSS skora i kliničke slike sa simptomima moždanog stabla ($p < 0,05$). Ovaj rezultat je od posebnog značaj, s obzirom da su infratentorijalne lezije, prema do sada publikovanim studijama, češće u PedMS u odnosu na adultnu MS (Ghassemi et al, 2014; Waubant et al, 2009). Naši rezultati su slični rezultatima velike studije Kitnisove (*Chitnis*) i saradnika (Chitnis et al, 2020), koja je takođe pokazala značaj uticaja piramidnog deficita i kliničke slike sa simptomima moždanog stabla na neurološku onesposobljenost.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između zaostalog vizuelnog deficita i EDSS ($p < 0,087$), a takođe ni povezanost između cerebelarnog deficita i EDSS ($p < 0,150$), kao ni između zaostalog deficita senzibiliteta i EDSS ($p < 0,217$). Ovi rezultati se poklapaju sa najnovijom studijom (Chitnis et al, 2020) u kojoj takođe nije postojala povezanost između EDSS i vizuelnog, cerebelarnog i deficita senzibiliteta.

Našim istraživanjem nije pokazan statistički značajan uticaj ranog početka PedMS na EDSS skor ($p < 0,391$). Međutim, naši pacijenti nisu poređeni sa adultnim pacijentima, kao u drugim studijama (Chitnis et al, 2020), pa samim tim nije pokazan ni značajan uticaj ranijeg početka bolesti.

Nismo pronašli značajnu korelaciju između broja relapsa bolesti i EDSS ($r = +0,257$, $p = 0,061$). Ovaj rezultat pokazuje da je u našoj grupi dece i adolescenata dobar oporavak i lečenje relapsa bolesti, kao i da je nizak stepen neurološke onesposobljenosti. Međutim u studiji Mek Kaja (*McKay*) i saradnika koji su nastavili praćenje PedMS pacijenata i posle 18. godine života, pokazano je da su PedMS pacijenti koji su imali veliki broj relapsa bolesti tokom prvih 5 godina, imali statistički veći rizik za razvoj invaliditeta i bržeg dostizanja EDSS 3, EDSS 4 i EDSS 6, u adultnom dobu (McKay et al, 2019). U našoj grupi pacijenata kod kojih je bolest počela pre 12. godine života nije primećen veći broj relapsa ($p < 0,888$), što se poklapa sa literaturnim podacima

(Waldman et al, 2016). Međutim, u drugim studijama je primećeno da je raniji početak PedMS povezan sa većom aktivnošću bolesti (Yılmaz et al, 2017). Neophodno je napomenuti da je u svim studijama veoma mali broj pacijenata mlađih od 12 godina da bi se izveli značajniji zaključci.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da se periventrikularne lezije javljaju kod 94,4% pacijenata, dok se infratentorijalne promene javljaju kod 77,8%, jukstakortikalne i kortikalne promene kod 55,6% i promene na nivou cervikalnog dela kičmene moždine kod 33,3% pacijenata. Rezultati nalaza na MR su slični nedavno publikovanim studijama (Renoux et al, 2007; Yılmaz et al, 2017). Kortikalne promene se u drugim studijama javljaju kod 34% (Calabrese et al, 2012) pacijenata, 79% PedMS pacijenata (Maranzano et al, 2018) ili kod svih pacijenata (100%) u istraživanju Data (Datta) i saradnika (Datta et al, 2017). Manji procenat kortikalnih i jukstakortikalnih promena kod naših pacijenata možemo objasniti činjenicom da u našem istraživanju nije rađena specifična DIR sekvenca, koja bolje diferencira kortikalne promene. Takođe, naša studija je pokazala značajne rezultate vezane za infratentorijalne promene (77,8%) i potvrdila je rezultate drugih studija kod dece i adolescenata kod kojih se ove promene javljaju u 75,9%, odnosno 68,3%, češće nego kod adultnih pacijenata (Ghassemi et al, 2014; Waubant et al, 2009). U našem istraživanju se promene na nivou kičmene moždine javljaju u 33,3%, ređe nego u drugim istraživanjima (od 62% do 81%) (Dębska et al, 2017; Verhey et al, 2010), ali je ograničenje naše studije što nismo imali podatke za sve pacijente za cervikalni deo kičmene moždine. U našem istraživanju je postojala statistički značajna povezanost između ON i promena na optikusu na MR endokranijuma, kao i u drugim studijama (Kale 2016).

U ispitivanoj grupi pacijenata tokom početnog ataka bolesti ON je bio prisutan kod 34,6% (n = 18) pacijenata. Tokom prvog i drugog relapsa bolesti ON je bio prisutan kod 57,7% (n = 30) pacijenata. Ovi rezultati pokazuju da je ON veoma česta inicijalna klinička manifestacija PedMS. Rezultati našeg istraživanja su slični rezultatima drugih studija koje su pokazale značajan procenat (37,9% i 26,4%) ON kao početnog ataka PedMS (Reinhardt et al, 2014; Yılmaz et al, 2017).

U našoj studiji ukupno je 30 pacijenata imalo ON, od čega je 50% (n = 26) imalo jednostrani, a 7,7% (n = 4) bilateralni ON. Većina pacijenata imala je jednostrani ON - 26 (86,7%), dok je 4 (13,3%) imalo bilateralni ON tokom prvog i drugog ataka bolesti. U pojedinim studijama je prijavljen jednostrani ON u 58% slučajeva, a bilateralni u 42% pacijenata sa ON (Wilejto et al, 2006). Međutim, druge studije su prijavile do 70% pacijenata sa jednostranim ON kod PedMS pacijenata starijih od 10 godina (Waldman et al, 2011). Takođe, kod dece i adolescenata je pokazano da razlika u početnoj prezentaciji bilo da se radi o jednostranom ON ili bilateralnom ON nije faktor rizika za progresiju u PedMS (Waldman et al, 2011).

VEP je bio patološki na početku bolesti kod 76,9% (n = 40) pacijenata, što odgovara drugim objavljenim studijama kod pacijenata sa MS i PedMS (Waldman et al, 2017; Waldman et al, 2020; Vidal-Jordana et al, 2021; Voitenkov et al, 2015). Ove studije su pokazale da se patološki VEP često javlja i u grupi pacijenata koja nije imala anamnestički i/ili klinički podatak o oštećenju optičkog puta. Ovi podaci pokazuju da je 34,6% (n = 18) pacijenata imalo kliničku prezentaciju ON u prvom ataku bolesti, dok je 42,3% (n = 22) asimptomatskih pacijenata imalo patološki izmenjen VEP. Podaci o patološki izmenjenim VEP mogu ukazivati na klinički „neme” lezije kod ovih pacijenata i na DIS. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su VEP pregledom detektovane lezije optičkog nerva kod dece i adolescenata i kod asimptomatskih i kod pacijenata sa ON, što je potvrđeno u drugim studijama (Leocani et al, 2018; Vidal-Jordana A et al, 2021).

Eksperti iz grupe *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis* (MAGNIMS) su 2016. godine publikovali rad u kome su sugerisali da se kod pacijenata sa CIS između ostalog uključi i optički nerv u kriterijume za DIS (Filippi et al, 2016). Grupa MAGNIMS je kasnije objavila rezultate u kojima su pratili pacijente sa CIS više od 21 godine (Filippi et al, 2018). Na osnovu

njihovih rezultata, kod pacijenata sa CIS, zahvaćenost optičkog nerva može se otkriti uz pomoć sekvenci MR, potvrđivanjem istanjivanja papilarnog sloja nervnih ćelija mrežnjača pomoću OCT, oftalmološkim pregledom na kojem se može detektovati bledilo ili atrofija optičkog nerva, ali i neurofiziološkom metodom – VEP (Filippi et al, 2016; Filippi et al, 2018). Ponekad postavljanje dijagnoze ON od strane oftalmologa može predstavljati izazov (Stunkel et al, 2018). Iz tog razloga, primena parakliničke – neurofiziološke metode VEP može biti izuzetno važna, kao objektivna procena u dijagnostici MS.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali da su pacijenti koji su kasnije imali zaostali vizuelni deficit, u korelaciji imali niže amplitude N1P1 na VEP. Ovaj rezultat je važan jer bi mogao da ima prediktivni značaj u oporavku vida, kao i da bude jedan od parakliničkih parametara kojim bi mogao da se prati primenjeni terapijski modalitet i oporavak kod PedMS pacijenata. Rezultati su u korelaciji sa drugim studijama koje su pokazale vezu između amplitude VEP i oštine vida (Jeon et al, 2012; Odom et al, 1983). Međutim, do sada nije postignut konsenzus o vezi između amplitude VEP i oštine vida, kao i zaostalog vizuelnog deficita, a rezultati pojedinih studija su kontradiktorni (Emmerson-Hanover et al, 1994; Jeon et al, 2012).

Elektrofiziološki dokaz demijelinizacionog procesa na VEP je produžena latencija sa očuvanom morfologijom talasa (Comi et al, 1999). Rezultati ove studije pokazuju da je latencija P100 talasa na levom oku značajno većih vrednosti kod pacijenata sa PedMS u poređenju sa kontrolnom grupom. Analiza latencija P100 talasa na desnom oku takođe je ukazala na produženu latenciju kod pacijenata sa PedMS u poređenju sa zdravim kontrolama. Stimulacija oba oka u ove dve grupe je pokazala statistički značajnu razliku, ali srednje latencije nisu bile patološki produžene kod pacijenata sa PedMS. Ovi rezultati potvrđuju podatke prethodnih studija koji sugerišu da produženje latencije P100 talasa može ukazivati na ON (Waldman et al, 2017). Ukoliko je kod pacijenta koji je upućen sa dijagnozom ON nalaz VEP u fiziološkim granicama i ukoliko su normalne latencije P100 talasa, dijagnoza ON se mora ponovo razmotriti.

Vizuelni sistem i optički trakt su često oštećeni kod PedMS pacijenata, i klinički i supklinički. Pored neurooftalmoloških pregleda, pokušali smo da kod naših pacijenata dobijemo i objektivan dokaz oštećenja vida. Tokom razmatranja rezultata VEP, uzete su u obzir sledeće patološke vrednosti: produžena latencija, produžena latencija sa morfološkim abnormalnostima glavne komponente, odsustvo glavne komponente odgovora i niže amplitude. U ovom istraživanju, svi pacijenti koji su imali optički neuritis (34,6%) na početku bolesti su takođe imali patološki izmenjen VEP. Pored toga, 42,3% pacijenata koji nisu imali u ličnoj anamnezi, toku bolesti i kliničkoj slici ON, su imali patološki izmenjen VEP nalaz. Dakle, nalaz patološki izmenjenih VEP kod značajnog broja pacijenata sa PedMS – više od 40%, predstavlja dobar paraklinički dijagnostički parametar i kandiduje ovu metodu za ponovno uvođenje u dijagnostičke kriterijume za DIS u PedMS i ranije postavljanje dijagnoze, što je pokazano i u drugim studijama (Filippi et al, 2016). Naši nalazi patološki izmenjenih VEP kod asimptomatskih pacijenata i nalazi nižih amplitude N1P1 kod pacijenata koji su kasnije imali zaostali vizuelni deficit ukazuju na značaj parakliničkih parametara u postavljanju dijagnoze PedMS i praćenju nastanka onesposobljenosti i primenjenih terapijskih modaliteta.

ON je jedna od najčešćih karakteristika PedMS (Datta et al, 2019), pa su stoga pravovremena dijagnoza i rana terapija od velike važnosti za oporavak dece i adolescenata. Nova studija je pokazala da bi se uključivanjem optičkog nerva – kod simptomatskih i asimptomatskih pacijenata sa CIS, u dijagnostičke kriterijume povećala senzitivnost i tačnost dijagnoze, a bez smanjenja specifičnosti (Vidal-Jordana et al, 2021).

Naši rezultati pokazuju da je značajno veći broj asimptomatskih pacijenata, više od 40%, koji imaju patološki VEP. Preporučujemo da se VEP koristi kao objektivna metoda ispitivanja

funkcije vizuelnog sistema u PedMS u postavljanju dijagnoze i praćenju toka bolesti. S obzirom da VEP može da otkrije značajan procenat klinički „nemih” lezija u poređenju sa magnetnom rezonancom mozga, kao i u odnosu na OCT, neophodno bi bilo da se razmotri uključivanje VEP u revidirane dijagnostičke kriterijume za PedMS (Krupp et al, 2013).

Naši rezultati nisu pokazali da PedMS pacijenti imaju statistički značajno produženje latencija SSEP u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim, iako je više od 54% pacijenata imalo patološki SSEP nalaz, nijedan analizirani parametar SSEP nije dostigao statističku značajnost. Publikacije o značaju SSEP u PedMS su retke, ali se naši rezultati poklapaju sa rezultatima studije Pola i saradnika (Pohl et al, 2006).

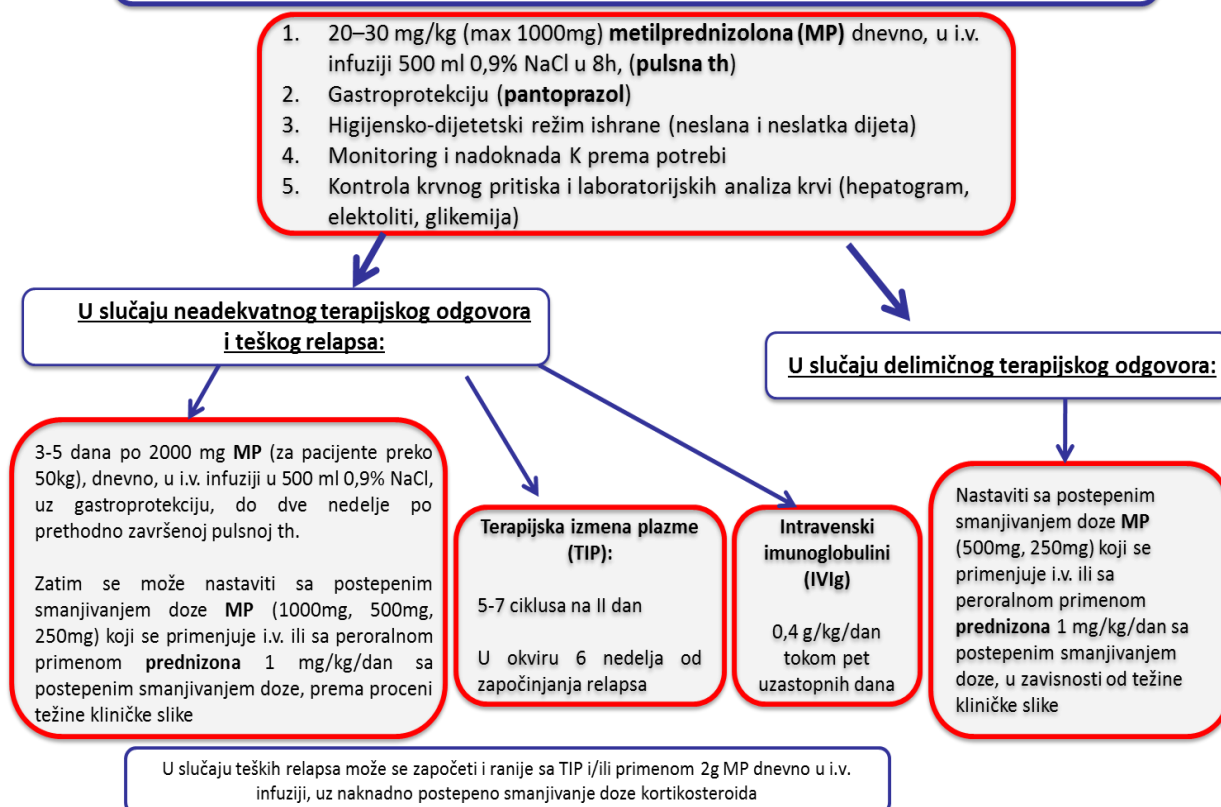
Analizom nalaza AEP pokazali smo značajno produženje latencije I, IV i V talasa, kao i produženje I–V i III–V intervala. Rezultati naše studije su slični rezultatima studija kod PedMS pacijenata i adultnih pacijenata sa MS (Peñaloza et al, 2020; Pohl et al, 2006).

Lečenju naših pacijenata sa PedMS smo pristupili multidisciplinarno, pored dečjeg neurologa i neurologa učestvovali su i klinički farmakolog, neurooftalmolog, psiholog, a po potrebi i dečji psihijatar i logoped.

Relapsi bolesti kod svih pacijenata su lečeni visokim dozama kortikosteroida tokom 3-5 dana, a kod 66,7% pacijenata je nastavljeno sa primenom kortikosteroida u opadajućim dozama, prema shemi br. 1. Ovi rezultati odgovaraju drugim studijama koje su publikovale dokaze o lečenju visokim dozama kortikosteroidne terapije, kao i nastavku terapije kortikosteroidima u opadajućim dozama (Hamdy et al, 2018; Yamamoto et al, 2018). TIP je primenjena posle neadekvatnog odgovora na primenjenu terapiju visokim dozama kortikosteroida kod 5 (9,3%) pacijenata, sa povoljnim ishodom. U nemačkoj retrospektivnoj studiji, od 2007. do 2011. godine, kod 5 pacijenata je primenjena TIP sa povoljnim terapijskim odgovorom (Koziolek et al, 2013). Neke studije (Narula et al, 2015) su sugerisale da se relapsi bolesti kod pacijenata sa PedMS mogu takođe lečiti i primenom i.v. imunoglobulina, ali u ovoj studiji, tokom praćenja, nismo imali nijedan slučaj ordiniranja i.v. imunoglobulina.

U ovom istraživanju smo koristili naš modifikovani protokol za lečenje relapsa bolesti (Berkovich 2013; Berkovich 2016; Jančić et al. 2016; Jančić et al. 2017). Novi terapijski protokol za lečenje relapsa/egzarcerbacija bolesti koji se koristi u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu je prikazan na shemi br. 1. Ovaj modifikovani terapijski protokol implementira nekoliko protokola za lečenje relapsa/egzarcerbacija bolesti. Primenom ovakvog terapijskog protokola, omogućava se brz i efikasan odgovor nakon primene metilprednizolona, kao i retka pojava egzarcerbacija u okviru istog ataka bolesti. Lečenje kortikosteroidima u periodu od 3 dana do 14 dana, omogućava kod najvećeg broja dece i adolescenata oporavak u potpunosti (Berkovich 2013; Berkovich 2016). Potpunim oporavkom se sprečava nagomilavanje neurološkog deficita i odlaže progresija bolesti u SPMS. Takođe, ovakvim protokolom lečenja se značajno smanjuje mogućnost pojave neželjenih dejstava terapijskih procedura i podiže bezbednost primene lekova i terapijskih procedura za lečenje relapsa (Berkovich 2013; Berkovich 2016). Pored činjenice da je potpuni oporavak cilj terapije, neophodno je uzeti u obzir invazivnost procedure TIP kod dece i adolescenata.

TERAPIJA RELAPSA KOD DECE I ADOLESCENATA SA MULTIPLIM SKLEROZOM



Shema br. 1: Terapija relapsa/ataka/egzaracerbacija bolesti kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom. Skraćenice: mg – miligram, kg – kilogram, ml – mililitar, g – gram, MP – metilprednizolon, i.v. – intravenska, NaCl – natrijum hlorid, K – kalijum, TIP – terapijske izmene plazme. Modifikovano prema (Jančić et al. 2016; Jančić et al. 2017; Berkovich 2013; Berkovich 2016)

Većina naših pacijenata (74,1%) imala je prirodni tok bolesti, dok je manji broj pacijenata (25,9%) bio na imunomodulatornoj terapiji. Mali procenat pacijenata na imunomodulatornoj terapiji je posledica kasnog uvođenja imunomodulatorne terapije zbog ranijih regulatornih prepreka u Srbiji. Naime, pre 2018. godine, najveći broj pacijenata je imunomodulatornu terapiju dobijao samo u kliničkim ispitivanjima. Tokom poslednje tri godine, pacijenti sa PedMS imali su prioritet za primenu imunomodulatorne terapije o trošku Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje.

PedMS pacijenti lečeni imunomodulatornom terapijom, u našem istraživanju, praćenjem EDSS skora, nisu imali progresiju bolesti. Slični rezultati, koji govore u prilog značaju imunomodulatorne terapije, su dobijeni i u drugim studijama (Iaffaldano et al, 2017; Huppke et al, 2019). Ove sudije su pokazale stabilan EDSS skor tokom dužeg perioda praćenja u odnosu na naše istraživanje. Pacijenti koji su lečeni terapijom visoke efikasnosti – fingolimodom, imali su čak i smanjenje EDSS skora u našem istraživanju, što ukazuje na regresiju neurološke onesposobljenosti i potencijalnu remijelinizaciju. Slični podaci su publikovani i u drugim studijama, u kojima je fingolimod dovodio do smanjenja EDSS tokom praćenja (Deiva et al, 2020; Fragoso et al, 2015). Na osnovu naših rezultata ispitivanja, koji su sprovedeni na malom broju pacijenata, dva pacijenta su imala smanjenje stepena invaliditeta, tj. EDSS skora, dok je drugo dvoje pacijenata imalo stacionaran EDSS tokom perioda praćenja primene fingolimoda. Ovi rezultati pokazuju da je fingolimod potencijalna terapija izbora za dostizanje cilja, tj. nepostojanje aktivnosti bolesti

(NEDA). Međutim, potrebna su nova multicentrična ispitivanja efikasnosti primene fingolimoda, kao i drugih lekova (interferonski preparati i glatiramer acetat). Posebno je značajno ispitati efikasnost ovih preparata u sprečavanju kognitivnog deficita i atrofije mozga kod dece i adolescenata, kao i postizanje krajnjeg cilja NEDA 4.

U ovom istraživanju, PedMS pacijenti su imali blage neželjene efekte primene imunomodulatorne terapije i nijedan pacijent nije odustao od primene iste. Nijedan pacijent nije imao ozbiljnu neželjenu reakciju na primenu imunomodulatorne terapije. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima studije Fragosa i saradnika (Fragoso et al, 2015). Međutim, u studiji Fenga i Rensela zabeleženo je odustajanje od primene imunomodulatorne terapije – interferonskih preparata (Feng, Rensel 2019). Takođe su prijavljeni i ozbiljni neželjeni efekti primene fingolimoda kod PedMS pacijenata u vidu epileptičnih napada, gastrointestinalne nekroze i agranulocitoze (Feng, Rensel 2019). U našem istraživanju su prijavljeni retki neželjeni efekti fingolimoda, kao što su leukopenija i infekcije (Chitnis et al, 2018; Jančić et al. 2018). Dosadašnje studije kod PedMS pacijenata su prikazale rezultate praćenja tokom kratkog vremenskog perioda. Nephodan je veći broj studija, sa većim brojem pacijenata koji će ispitati dugoročnu bezbednost primene imunomodulatorne terapije kod PedMS, kao i stepen odustajanja od primene iste.

Nedavno publikovani rezultati ukazuju da je neophodno da se terapija kod PedMS pacijenata započne lekovima visoke efikasnosti, koji imaju manju bezbednost. Rezultati studija su pokazali da ovi lekovi imaju bolju kontrolu bolesti, kao i manju mogućnost napredovanja u SPMS (Hacohen et al, 2020; Krysko et al, 2020).

Uzimajući u obzir prethodno navedeno, važno je poznavanje mehanizama uticaja kliničkih i parakliničkih parametara PedMS na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u cilju ranog postavljanja dijagnoze, adekvatnog i pravovremenog lečenja relapsa i modifikovanja prirodnog toka bolesti imunomodulatornom terapijom, kao i da bi se sprečila teška fizička onesposobljenost, atrofija mozga, kognitivni deficit i komorbiditeti dece i adolescenata obolelih od MS.

6. ZAKLJUČCI:

- 1) Ovo je prvo istraživanje o PedMS u Srbiji i na Zapadnom Balkanu.
- 2) Većina kliničkih karakteristika je slična ostalim evropskim studijama; međutim, naša se kohorta značajno razlikuje od podataka iz literature u češćoj pojavi optičkog neuritisa, gubitku sluha kao prvim simptomom i čestom pojavom migrene.
- 3) Naša grupa pacijenata je imala česte relapse/atake/egzarcerbacije bolesti.
- 4) Relapsno-remitentni tok bolesti je prisutan kod svih pacijenata. Nijedan pacijent nije imao primarno-progresivni tok bolesti. Nijedan pacijent nije prešao u sekundarno-progresivnu formu bolesti tokom praćenja.
- 5) Rani početak bolesti je bio češći u odnosu na druge studije.
- 6) Monofokalni početak bolesti je zabeležen kod većine pacijenata.
- 7) U porodičnoj anamnezi je češća pojava epilepsije i drugih autoimunih bolesti u odnosu na druge studije.
- 8) Pacijenti su imali dobar oporavak od relapsa bolesti i nizak stepen neurološke onesposobljenosti tokom praćenja.
- 9) Pacijenti sa motornim deficitom i sa deficitom praćenim simptomima moždanog stabla imaju veći stepen neurološke onesposobljenosti, odnosno moždanog oštećenja.
- 10) Nije utvrđena povezanost između pozitivnog oligoklonalnog odgovora u likvoru i neurološke onesposobljenosti.
- 11) Produžena latencija P100 talasa VEP je glavni pokazatelj optičkog neuritisa.
- 12) VEP amplituda N1P1 može imati prediktivni značaj u oporavku vida kod pacijenata sa PedMS.
- 13) VEP je značajan paraklinički parametar u detekciji klinički nemih lezija, a samim tim važan u ranom postavljanju dijagnoze PedMS i pravovremenom lečenju ovih pacijenata.
- 14) Infratentorijalne promene su veoma česte na MR mozga, ali nisu direktno povezane sa neurološkom onesposobljenošću.
- 15) Ranim započinjanjem imunomodulatorne terapije i adekvatnom terapijom relapsa bolesti može da se očuva mali stepen neurološke onesposobljenosti, a samim tim i da se spreči progresija u sekundarno-progresivnu formu bolesti.
- 16) Imunomodulatorna terapija dovodi do sprečavanja progresije moždanog oštećenja.
- 17) Fingolimod, kao terapija visoke efikasnosti, dovodi do regresije neurološke onesposobljenosti.
- 18) Imunomodulatorna terapija pokazuje povoljan bezbedonosni profil, sa malim brojem blagih neželjenih dejstava.

7. LITERATURA

- Abbruzzese G, Gandolfo C, Loeb C. "Bolus" methylprednisolone versus ACTH in the treatment of multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci.* 1983;2:169–172. doi: 10.1007/BF02043900.
- Abdel-Mannan O, Cortese R, Wassmer E, Hemingway C, Thompson A, Brownlee W, Ciccarelli O, Hacohen Y. Primary progressive multiple sclerosis presenting under the age of 18 years: Fact or fiction? *Mult Scler.* 2021 Feb;27(2):309-314. doi: 10.1177/1352458520910361.
- Absinta M, Rocca MA, Moiola L, Copetti M, Milani N, Falini A, Comi G, Filippi M. Cortical lesions in children with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011 Mar 8;76(10):910-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e69.
- Absoud M, Greenberg BM, Lim M, Lotze T, Thomas T, Deiva K. Pediatric transverse myelitis. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S46-52. doi: 10.1212/WNL.0000000000002820.
- Absoud M, Lim MJ, Chong WK, De Goede CG, Foster K, Gunny R, Hemingway C, Jardine PE, Kneen R, Likeman M, Nischal KK, Pike MG, Sibtain NA, Whitehouse WP, Cummins C, Wassmer E; UK and Ireland Childhood CNS Inflammatory Demyelination Working Group. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler.* 2013 Jan;19(1):76-86. doi: 10.1177/1352458512445944.
- Achiron A, Garty BZ, Menascu S, Magalashvili D, Dolev M, Ben-Zeev B, Pinhas-Hamiel O. Multiple sclerosis in Israeli children: incidence, an clinical, cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging findings. *Isr Med Assoc J.* 2012 Apr;14(4):234-9.
- Ahmed SI, Aziz K, Gul A, Samar SS, Bareeqa SB. Risk of Multiple Sclerosis in Epstein-Barr Virus Infection. *Cureus.* 2019;11(9):e5699. Published 2019 Sep 19. doi:10.7759/cureus.5699
- Alroughani R, Akhtar S, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Abkal J, Al-Hashel J. Incidence and prevalence of pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait: 1994-2013. *J Neurol Sci.* 2015;353(1-2):107-10. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.025.
- Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol.* 2018;18(1):27. Published 2018 Mar 9. doi:10.1186/s12883-018-1026-3
- Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol.* 2018 Jun;83:19-24. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, Moiola L, Falautano M, De Caro MF, Lopez M, Patti F, Vecchio R, Pozzilli C, Bianchi V, Roscio M, Comi G, Trojano M; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008 May 13;70(20):1891-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000312276.23177.fa.
- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9B: Guidelines on visual evoked potentials. *J ClinNeurophysiol.* 2006 Apr;23(2):138-56. Erratum in: *J ClinNeurophysiol.* 2006 Aug;23(4):preceding 281. DOI: 10.1097/00004691-200604000-00011
- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9C: Guidelines on short-latency auditory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Apr;23(2):157-67. doi: 10.1097/00004691-200604000-00012. Erratum in: *J Clin Neurophysiol.* 2006 Aug;23(4):preceding 281.
- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9D: Guidelines on short-latency somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Apr;23(2):168-79. doi:

- 10.1097/00004691-200604000-00013. Erratum in: *J Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;23(4):preceding 281.
- Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report [published correction appears in *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jul;82(7):826]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(8):897-902. doi:10.1136/jnnp.57.8.897
 - Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN. The Role of Sex Hormones in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):93-99. doi: 10.1159/000494262.
 - Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018 Feb 21;97(4):742-768. doi:10.1016/j.neuron.2018.01.021
 - Banwell B, Arnold DL, Tillema JM, Rocca MA, Filippi M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Sormani MP. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S88-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000002787.
 - 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 Oct;6(10):887-902. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70242-9.
 - Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, Lublin F. Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Apr;2(2):65-7. doi: 10.1016/j.msard.2012.12.001.
 - Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, Pohl D, Freedman M, Schelensky L, Antonijevic I. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):472-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000198257.52512.1a.
 - Banwell BL, Chapter 19 - Multiple sclerosis in children, Editor(s): Douglas S. Goodin, *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Volume 122, 2014, Pages 427-441, ISSN 0072-9752, ISBN 9780444520012, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00018-2>.
 - Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, Saunders M, Tilley PJ. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 Feb;48(2):157-9. doi: 10.1136/jnnp.48.2.157.
 - Becklund BR, Severson KS, Vang SV, DeLuca HF. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Apr 6;107(14):6418-23. doi: 10.1073/pnas.1001119107.
 - Beckmann Y, Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:112-116. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.022.
 - Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Graves J, Harris Y, Lotze T, Ness J, Rodriguez M, Tillema JM, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Casper TC; US Network of Pediatric MS Centers. Characteristics of Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160120. doi: 10.1542/peds.2016-0120.
 - Bergamaschi R. Prognostic factors in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:423-47. doi: 10.1016/S0074-7742(07)79019-0. PMID: 17531853.
 - Berkovich R. Treatment of acute relapses in multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):97-105. doi: 10.1007/s13311-012-0160-7.
 - Berkovich RR. Acute Multiple Sclerosis Relapse. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016 Jun;22(3):799-814. doi: 10.1212/CON.0000000000000330.
 - Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitdehaag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:331-341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067.

- Boesen MS, Jensen PEH, Born AP, Magyari M, Nilsson AC, Hoei-Hansen C, Blinkenberg M, Sellebjerg F. Incidence of pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Denmark 2008–2018: A nationwide, population-based cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Aug;33:162-167. doi: 10.1016/j.msard.2019.06.002.
- Boesen MS, Magyari M, Born AP, Thygesen LC. Pediatric acquired demyelinating syndromes: a nationwide validation study of the Danish National Patient Register. *Clin Epidemiol*. 2018;10:391-399. Published 2018 Apr 10. doi:10.2147/CLEP.S156997
- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D; University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10. doi: 10.1212/wnl.59.7.1006.
- Boiko AN, Gusev EI, Sudomoina MA, Alekseenkov AD, Kulakova OG, Bikova OV, Maslova OI, Guseva MR, Boiko SY, Guseva ME, Favorova OO. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2(15) in Russians. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):658-60. doi: 10.1212/wnl.58.4.658.
- Borchert M, Liu GT, Pineles S, Waldman AT. Pediatric Optic Neuritis: What Is New. *J Neuroophthalmol*. 2017 Sep;37 Suppl 1:S14-S22. doi:10.1097/WNO.0000000000000551.
- Bove R, Musallam A, Healy BC, et al. Low testosterone is associated with disability in men with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(12):1584-1592. doi:10.1177/1352458514527864
- Brenton JN, Engel CE, Sohn MW, Goldman MD. Breastfeeding During Infancy Is Associated With a Lower Future Risk of Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatr Neurol*. 2017 Dec;77:67-72. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.007.
- Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):884-888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2.
- Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, Wassmer E; E.U. paediatric MOG consortium. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:2-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006.
- Brynedal B, Duvefelt K, Jonasdottir G, Roos IM, Akesson E, Palmgren J, et al. HLA-A confers an HLADRB1 independent influence on the risk of multiple sclerosis. *PLoS One* 2007 Jul 25;2(7):e664. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000664>
- Calabrese M, Seppi D, Romualdi C, Rinaldi F, Alessio S, Perini P, Gallo P. Gray matter pathology in MS: a 3-year longitudinal study in a pediatric population. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1507-11. doi: 10.3174/ajnr.A3011.
- Cappa R, Theroux L, Brenton JN. Pediatric Multiple Sclerosis: Genes, Environment, and a Comprehensive Therapeutic Approach. *Pediatr Neurol*. 2017 Oct;75:17-28. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.07.005.
- Carroll S, Chalder T, Hemingway C, Heyman I, Moss-Morris R. Understanding fatigue in paediatric multiple sclerosis: a systematic review of clinical and psychosocial factors. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Mar;58(3):229-39. doi: 10.1111/dmcn.12964.
- Celesia GG, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:53–67.
- Chabas D, Castillo-Trivino T, Mowry EM, et al. Vanishing MS T2-bright lesions before puberty: a distinct MRI phenotype? *Neurology*. 2008 Sep;71(14):1090-1093. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326896.66714.ae.
- Chabas D, Ness J, Belman A, Yeh EA, Kuntz N, Gorman MP, Strober JB, De Kouchkovsky I, McCulloch C, Chitnis T, Rodriguez M, Weinstock-Guttman B, Krupp

- LB, Waubant E; US Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):399-405. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ce5db0.
- Chakravarty A. The Challenge of Acute Non-Compressive Transverse Myelopathies. *Frontiers in Neurology*. 2010;1:6. doi:10.3389/fneur.2010.00006.
 - Chang MY, Pineles SL. Pediatric Optic Neuritis. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 May; 24(2): 122-128. doi: 10.1016/j.spen.2017.04.004.
 - Chiappa K. Evoked potentials in clinical medicine. 3rd ed. Raven Press; 1997.
 - Chitnis T, Aaen G, Belman A, Benson L, Gorman M, Goyal MS, Graves JS, Harris Y, Krupp L, Lotze T, Mar S, Ness J, Rensel M, Schreiner T, Tillema JM, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Roalstad S, Rose J, Weiner HL, Casper TC, Rodriguez M; US Network of Paediatric Multiple Sclerosis Centers. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain*. 2020 Sep 1;143(9):2733-2741. doi: 10.1093/brain/awaa199.
 - Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostásy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gärtner J; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1017-1027. doi: 10.1056/NEJMoa1800149.
 - Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S103-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002884.
 - Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009 May;15(5):627-31. doi: 10.1177/1352458508101933.
 - Chitnis T, Krupp L, Yeh A, Rubin J, Kuntz N, Strober JB, Chabas D, Weinstock-Guttman B, Ness J, Rodriguez M, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):481-505. doi: 10.1016/j.ncl.2011.01.004.
 - Chitnis T, Yeh A, Rubin J, Kuntz N, Strober JB, Chabas D, Weinstock-Guttman B, Ness J, Rodriguez M, Waubant E. Pediatric multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):481-505. doi: 10.1016/j.ncl.2011.01.004.
 - Chitnis T. Disease-modifying therapy of pediatric multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013 Jan;10(1):89-96. doi: 10.1007/s13311-012-0158-1.
 - Chou IJ, Wang HS, Whitehouse WP, Constantinescu CS. Paediatric Multiple Sclerosis: Update on Diagnostic Criteria, Imaging, Histopathology and Treatment Choices. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jul;16(7):68. doi: 10.1007/s11910-016-0663-4.
 - Clarner T, Parabucki A, Beyer C, Kipp M. Corticosteroids impair remyelination in the corpus callosum of cuprizone-treated mice. *J Neuroendocrinol*. 2011 Jul;23(7):601-11. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02140.x.
 - Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung HP, Montalban X, Sørensen PS, Hohlfeld R, Hauser SL; Expert Panel of the 27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021 Jan;89(1):13-23. doi: 10.1002/ana.25927.
 - Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *MultScler*. 1999 Aug;5(4):263-7. doi: 10.1177/135245859900500412
 - Compston A. Occasional essay: Multiple sclerosis in the digital age: 'seeing through a glass darkly' *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020;91:1017-1023.

- Conradi S, Malzahn U, Paul F, Quill S, Harms L, Then Bergh F, Ditzenbach A, Georgi T, Heuschmann P, Rosche B. Breastfeeding is associated with lower risk for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 Apr;19(5):553-8. doi: 10.1177/1352458512459683.
- Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, Barro C, Edan G, Freedman MS, Hartung HP, Montalbán X, Foley FW, Penner IK, Hemmer B, Fox EJ, Schippling S, Wicklein EM, Kappos L, Kuhle J, Ascherio A; BENEFIT Study Group. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology.* 2020 May 5;94(18):e1950-e1960. doi: 10.1212/WNL.0000000000009371.
- Costello F, Burton JM. Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis?. *Eye Brain.* 2018;10:47-63. Published 2018 Jul 31. doi:10.2147/EB.S139417
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede RD, Garcia-Larrea L. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2008 Aug; 119(8):1705-1719. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.016.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2020 Feb;19(2):179-194. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30356-4.
- Dačković J, Stojsavljević N, Mesaroš Š. Simptomi i znaci multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*, urednik: Jelena Drulović, prvo izdanje. Beograd: Medicinski fakultet; 2013.str. 77-97
- Datta R, Sethi V, Ly S, Waldman AT, Narula S, Dewey BE, Sati P, Reich D, Banwell B. 7T MRI Visualization of Cortical Lesions in Adolescents and Young Adults with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2017 Sep;27(5):447-452. doi: 10.1111/jon.12465.
- Datta R, Sollee JR, Lavery AM, Ficerai-Garland G, Karoscik K, Liu G, Banwell BL, Waldman AT. Effects of Optic Neuritis, T2 Lesions, and Microstructural Diffusion Integrity in the Visual Pathway on Cortical Thickness in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2019 Nov;29(6):760-770. doi: 10.1111/jon.12654.
- Davenport CB. Multiple sclerosis: from the standpoint of geographic distribution and race. *Arch Neuropsych.* 1922;8(1):51-58. doi:10.1001/archneurpsyc.1922.02190130054008
- Dębska J, Kotulska-Józwiak K, Pawliszak P, Bilska M, Chmielewski D, Puzio I, Jurkiewicz E. Spinal cord lesions in children and adolescents with multiple sclerosis - Magnetic resonance imaging. *Neurol Neurochir Pol.* 2017 Jan-Feb;51(1):77-81. doi: 10.1016/j.pjnns.2016.11.008.
- Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2006 Sep;13(9):913-22. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x.
- Deiva K, Absoud M, Hemingway C, Hernandez Y, Husson B, Maurey H, Niotakis G, Wassmer E, Lim M, Tardieu M; United Kingdom Childhood Inflammatory Demyelination (UK-CID) Study and French Kidbiosep Study. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. *Neurology.* 2015 Jan 27;84(4):341-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001179.
- Deiva K, Huppke P, Banwell B, Chitnis T, Gärtner J, Krupp L, Waubant E, Stites T, Pearce GL, Merschhemke M. Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN β -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from

- PARADIGMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jan;91(1):58-66. doi: 10.1136/jnnp-2019-321124.
- Del Río JP, Alliende MI, Molina N, Serrano FG, Molina S, Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health*. 2018 May 23;6:141. doi: 10.3389/fpubh.2018.00141.
 - Dell'Avvento S, Sotgiu MA, Manca S, Sotgiu G, Sotgiu S. Epidemiology of multiple sclerosis in the pediatric population of Sardinia, Italy. *Eur J Pediatr*. 2016 Jan;175(1):19-29. doi: 10.1007/s00431-015-2588-3.
 - Dendrou C, McVean G. & Fugger L. Neuroinflammation — using big data to inform clinical practice. *Nat Rev Neurol* 12, 685–698 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.171>
 - Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58. doi: 10.1038/nri3871.
 - Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819.
 - Dörr J, Baum K. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: patient selection and special considerations. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:3379-3386. Published 2016 Oct 18. doi:10.2147/DDDT.S97956
 - Dujmović-Bašuroski I, Drulović J, Pekmezović T. Prirodni tok i prognoza multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*, urednik: Jelena Drulović, prvo izdanje. Beograd: Medicinski fakultet; 2013.str. 32-46
 - Ekmekci O. Pediatric Multiple Sclerosis and Cognition: A Review of Clinical, Neuropsychologic, and Neuroradiologic Features. *Behav Neurol*. 2017;2017:1463570. doi:10.1155/2017/1463570
 - Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ, Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;92(2):93–101. doi: 10.1016/0168-5597(94)90049-3.
 - Etemadifar M, Abtahi SH, Tabrizi N. Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis. *Arch Iran Med*. 2012 Jun;15(6):381-3. PMID: 22642251.
 - Fadda G, Brown RA, Longoni G, Castro DA, O'Mahony J, Verhey LH, Branson HM, Waters P, Bar-Or A, Marrie RA, Yeh EA, Narayanan S, Arnold DL, Banwell B; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Mar;2(3):191-204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9.
 - Feng J, Rensel M. Review Of The Safety, Efficacy And Tolerability Of Fingolimod In The Treatment Of Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Forms Of Multiple Sclerosis (RRMS). *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:141-146. Published 2019 Nov 12. doi:10.2147/PHMT.S220817
 - Fenu G, Loreface L, Loi L, Sechi V, Contu F, Coghe G, Frau J, Spinicci G, Barracciu MA, Marrosu MG, Cocco E. Adult brain volume in multiple sclerosis: The impact of paediatric onset. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Apr;21:103-107. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.004.
 - Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, Rocca MA. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 8;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Nov 22;4(1):49. PMID: 30410033.
 - Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-1875. doi:10.1093/brain/awz144

- Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, Frederiksen J, Enzinger C, Barkhof F, Gasperini C, Brownlee W, Drulovic J, Montalban X, Cramer SP, Pichler A, Hagens M, Ruggieri S, Martinelli V, Miszkiel K, Tintorè M, Comi G, Dekker I, Uitdehaag B, Dujmovic-Basuroski I, Rocca MA. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):133-142. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30469-6.
- Filippi M, Rocca M.A. Pediatric Multiple Sclerosis In: *White Matter Diseases*. Springer, Cham: 2020; Online ISBN 978-3-030-38621-4
- Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, DeStefano N, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 313–325
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintorè M, Frederiksen JL, Gasperini C, Palace J, Reich DS, Banwell B, Montalban X, Barkhof F; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292-303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
- Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2020 Mar 28;8(4):71. doi: 10.3390/biomedicines8040071.
- Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, Weill A. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol.* 2017 Jun;264(6):1185-1192. doi: 10.1007/s00415-017-8513-0.
- Fragoso YD, Alves-Leon SV, Barreira AA, Callegaro D, Brito Ferreira ML, Finkelsztejn A, Gomes S, Magno Goncalves MV, Moraes Machado MI, Marques VD, Cunha Matta AP, Papais-Alvarenga RM, Apostolos Pereira SL, Taul CB. Fingolimod Prescribed for the Treatment of Multiple Sclerosis in Patients Younger Than Age 18 Years. *Pediatr Neurol.* 2015 Aug;53(2):166-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.024.
- Fragoso YD, Ferreira ML, Morales Nde M, Arruda WO, Brooks JB, Carneiro DS, Carvalho Mde J, Comini-Frota ER, Correa EC, Damasceno CA, Domingues RB, Finkelsztejn A, Gama PD, Gomes S, Gonçalves MV, Grzesiuk AK, Khouri JM, Kaimen-Maciel DR, Mendes MF, Morales Rde R, Ribeiro SB, Ribeiro TA, Albuquerque LB, Anacleto A, Finkelsztejn J, Gama RA, Lopes J, Oliveira CL, Oliveira FT, Pires LA, Saldanha PC, Souza AH, Silva AE. Multiple sclerosis starting before the age of 18 years: the Brazilian experience. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013 Oct;71(10):783-7. doi: 10.1590/0004-282X20130122.
- Fredrikson S. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid evaluation. *Int MS J.* 2010 Jan;17(1):24-7.
- Galardi MM, Gaudioso C, Ahmadi S, Evans E, Gilbert L, Mar S. Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Children (Basel).* 2019;6(6):75. Published 2019 Jun 3. doi:10.3390/children6060075
- García-Valdecasas-Campelo Elena, Emilio González-Reimers, Francisco Santolaria-Fernández, María José De La Vega-Prieto, Antonio Milena-Abril, María José Sánchez-Pérez, Antonio Martínez-Riera, Eva Rodríguez-Rodríguez, Brain atrophy in alcoholics: Relationship with alcohol intake; liver disease; nutritional status, and inflammation, *Alcohol and Alcoholism*, Volume 42, Issue 6, November 2007, Pages 533–538, <https://doi.org/10.1093/alcalc/aggm065>
- Gavrić-Kezić M, Rakić D, Pekmezović T, Drulović J. Prevalence of multiple sclerosis in the Zlatibor district, Serbia. *Mult Scler* 2007; 13 (Suppl 2): 102.

- Ghassemi R, Narayanan S, Banwell B, Sled JG, Shroff M, Arnold DL; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Quantitative determination of regional lesion volume and distribution in children and adults with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e85741. doi: 10.1371/journal.pone.0085741.
- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, Marrosu MG, Martinelli V, Milani N, Muiola L, Patti F, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; ITEMS (Immunomodulatory Treatment of Early-onset MS) Group. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009 Jun;30(3):193-9. doi: 10.1007/s10072-009-0083-1.
- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, Milani N, Milanese C, Muiola L, Patti F, Pilato V, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G; Immunomodulatory Treatment of Early onset MS Group. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):420-4. doi: 10.1191/1352458505ms1206oa.
- Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M, Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2017;2, doi: 10.1186/s40893-017-0022-6
- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, Muiola L, Brescia-Morra V, Lugaresi A, Lus G, Rinaldi F, Rocca MA, Trojano M, Bianchi A, Comi G, Filippi M; Italian MS Study Group. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. 2013 Jul;19(8):1106-12. doi: 10.1177/1352458512471878.
- Ghezzi A. Therapeutic strategies in childhood multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010 Jul;3(4):217-28. doi: 10.1177/1756285610371251.
- Ghomari AM, Abi Ghanem C, Asbelaoui N, Schumacher M, Hussain R. Roles of Progesterone, Testosterone and Their Nuclear Receptors in Central Nervous System Myelination and Remyelination. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 30;21(9):3163. doi: 10.3390/ijms21093163.
- Gianfrancesco MA, Stridh P, Rhead B, Shao X, Xu E, Graves JS, Chitnis T, Waldman A, Lotze T, Schreiner T, Belman A, Greenberg B, Weinstock-Guttman B, Aen G, Tillema JM, Hart J, Caillier S, Ness J, Harris Y, Rubin J, Candee M, Krupp L, Gorman M, Benson L, Rodriguez M, Mar S, Kahn I, Rose J, Roalstad S, Casper TC, Shen L, Quach H, Quach D, Hillert J, Bäärnhielm M, Hedstrom A, Olsson T, Kockum I, Alfredsson L, Metayer C, Schaefer C, Barcellos LF, Waubant E; Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Evidence for a causal relationship between low vitamin D, high BMI, and pediatric-onset MS. *Neurology*. 2017 Apr 25;88(17):1623-1629. doi: 10.1212/WNL.0000000000003849. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28356466; PMCID: PMC5405763.
- Giffroy X, Maes N, Albert A. et al. Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 16, 83 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0608-1>
- Gilmour H, Ramage-Morin PL, Wong SL. Multiple sclerosis: Prevalence and impact. *Health Rep*. 2018 Jan 17;29(1):3-8.
- Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, Hobart J, Kobelt G, Pepper G, Sormani MP, Thalheim C, Traboulsee A, Vollmer T. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Sep;9 Suppl 1:S5-S48. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.003.
- Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. "No evident disease activity": The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(9):1179-1187. doi:10.1177/1352458517703193

- Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33. doi: 10.1016/j.msard.2015.04.006.
- Glaser A, Stahmann A, Meissner T, Flachenecker P, Horáková D, Zaratin P, Bricchetto G, Pugliatti M, Rienhoff O, Vukusic S, de Giacomoni AC, Battaglia MA, Broia W, Butzkueven H, Casey R, Drulovic J, Eichstädt K, Hellwig K, Iaffaldano P, Ioannidou E, Kuhle J, Lycke K, Magyari M, Malbaša T, Middleton R, Myhr KM, Notas K, Orologas A, Otero-Romero S, Pekmezovic T, Sastre-Garriga J, Seeldrayers P, Soilu-Hänninen M, Stawiarz L, Trojano M, Ziemssen T, Hillert J, Thalheim C. Multiple sclerosis registries in Europe - An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:171-178. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.032.
- Gordon-Lipkin E, Banwell B. An update on multiple sclerosis in children: diagnosis, therapies, and prospects for the future. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2017, 13(10), 975–989. doi:10.1080/1744666x.2017.1360135
- Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Jan;66(1):54-9. doi: 10.1001/archneurol.2008.505.
- Gracia F, Castillo LC, Benzádon A, Larreategui M, Villareal F, Triana E, Arango AC, Lee D, Pascale JM, Gomez E, Armien B. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Panama (2000-2005). *Neuroepidemiology*. 2009;32(4):287-93. doi: 10.1159/000204912.
- Graves JS, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Maternal and Perinatal Exposures Are Associated With Risk for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Pediatrics*. 2017;139(4):e20162838. doi:10.1542/peds.2016-2838
- Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Klinsing S, Posevitz-Fejfar A, Wiendl H, Klotz L. Dimethyl fumarate treatment alters circulating T helper cell subsets in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Dec 10;3(1):e183. doi: 10.1212/NXI.0000000000000183.
- Grytten N, Torkildsen Ø, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29-36. doi:10.1111/ane.12428
- Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regen Res*. 2019;14(3):373-386. doi:10.4103/1673-5374.245462
- Hacohen Y, Banwell B, Ciccarelli O. What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era? *Mult Scler*. 2020 Jul 7:1352458520937644. doi: 10.1177/1352458520937644.
- Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jan 22;21(1):2. doi: 10.1007/s11940-019-0541-x.
- Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shalaby NM, Elmazny A, Girgis M, Nada MA, Hassan A, Mourad HS, Hegazy MI, Abdelalim A, Kishk NA, Abokrysha NT, Genedy SA, Essawy EA, Shehata HS. Pediatric-onset multiple sclerosis in Egypt: a multi-center registry of 186 patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Feb 23;14:631-640. doi: 10.2147/NDT.S160060.
- Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: a short history of a long story. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S3-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000259419.96311.54.
- Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(4):237-248. doi:10.1177/1756285613488434

- Harding K, Tilling K, MacIver C, Willis M, Joseph F, Ingram G, Hirst C, Wardle M, Pickersgill T, Ben-Shlomo Y, Robertson N. Seasonal variation in multiple sclerosis relapse. *J Neurol*. 2017 Jun;264(6):1059-1067. doi: 10.1007/s00415-017-8485-0.
- Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler*. 2017 Sep;23(10):1309-1319. doi: 10.1177/1352458517707265.
- Hardy TA. How should we diagnose acute disseminated encephalomyelitis? *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jun 21. doi: 10.1111/dmcn.13940.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoal601277.
- Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.
- Hawkes CH. Are multiple sclerosis patients risk-takers? *QJM*. 2005 Dec;98(12):895-911. doi: 10.1093/qjmed/hci135.
- Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Sep 1;73(9):696-701. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b59c40.
- Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Apr;3(4):291-301. doi: 10.1038/nrn784.
- Herden L, Weissert R. The Impact of Coffee and Caffeine on Multiple Sclerosis Compared to Other Neurodegenerative Diseases. *Front Nutr*. 2018;5:133. Published 2018 Dec 21. doi:10.3389/fnut.2018.00133
- Heussinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Kornek B, Herkenrath P, Schimmel M, Wenner K, Häusler M, Lutz S, Karenfort M, Blaschek A, Smitka M, Karch S, Piepkorn M, Rostasy K, Lücke T, Weber P, Trollmann R, Klepper J, Häussler M, Hofmann R, Weissert R, Merckenschlager A, Buttman M; for GRACE-MS (German-speaking Research Alliance for ChildrEn with Multiple Sclerosis). Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol*. 2015 Jun;77(6):1076-82. doi: 10.1002/ana.24409.
- Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S67-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000002881.
- Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008 Feb;255(2):280-7. doi: 10.1007/s00415-008-0743-8.
- Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919-939. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.016.
- <https://clinicaltrials.gov/>
- https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/events/special-features/world-rare-diseases-day_en
- <https://www.orpha.net/>
- Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017;13(6):3163–3166. doi:10.3892/etm.2017.4410
- Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, Stark W, Röbl M, Gärtner J, Huppke P. Association of Obesity With Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease

- Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurol.* 2019 Jul 15;76(10):1157–65. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1997.
- Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):441-6. doi: 10.1111/ene.12327.
 - Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, Ghezzi A, Coniglio G, Brescia Morra V, Salemi G, Patti F, Lugaresi A, Izquierdo G, Bergamaschi R, Cabrera-Gomez JA, Pozzilli C, Millefiorini E, Alroughani R, Boz C, Pucci E, Zimatore GB, Sola P, Lus G, Maimone D, Avolio C, Cocco E, Sajedi SA, Costantino G, Duquette P, Shaygannejad V, Petersen T, Fernández Bolaños R, Paolicelli D, Tortorella C, Spelman T, Margari L, Amato MP, Comi G, Butzkueven H, Trojano M; Italian iMedWeb Registry and the MSBase Registry. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol.* 2017 May;81(5):729-739. doi: 10.1002/ana.24938.
 - Inaloo S, Haghbin S, Moradi M, Dashti H, Safari N. Acquired CNS Demyelinating Syndrome in Children Referred to Shiraz Pediatric Neurology Ward. *Iran J Child Neurol.* 2014 Spring;8(2):18-23. PMID: 24949046; PMCID: PMC4058060.
 - Inaloo S, Haghbin S. Multiple sclerosis in children. *Iran J Child Neurol.* 2013;7(2):1-10.
 - Islas-Hernandez A, Aguilar-Talamantes HS, Bertado-Cortes B, Mejia-del Castillo GJ, Carrera-Pineda R, Cuevas-Garcia CF, Garcia-delaTorre P. BDNF and Tau as biomarkers of severity in multiple sclerosis. *Biomark Med.* 2018 Jul;12(7):717-726. doi: 10.2217/bmm-2017-0374.
 - Jancic J, Ivancevic N, Nikolic B, Popovic M, Martinovic Z, Stevanovic D, et al. Visual evoked potentials-current concepts and future perspectives Vizuelni evocirani potencijali - sadašnji koncepti i buduće perspektive. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(5):496-503.
 - Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, Peric S, van den Anker JN, Samardzic J. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. *Neurol Ther.* 2016 Dec;5(2):131-143. doi: 10.1007/s40120-016-0052-6.
 - Jančić J, Nikolić B, Ivančević N, Henčić B, Samardžić J. Multiple Sclerosis Therapies in Pediatric Patients: Challenges and Opportunities. In: Zagon IS, McLaughlin PJ, editors. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Nov 27. Chapter 3. doi:10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch3
 - Jančić J, Nikolić B, Mesaroš S, Stojković MM, Pekmezović T, Drulović J. Multiple sclerosis in children and adolescents Multipla skleroza kod dece i adolescenata. *Medicinska istraživanja*, VOL.52 SV.3, 2018:7-13
 - Jansen-van der Weide, M.C., Gaasterland, C.M.W., Roes, K.C.B. et al. Rare disease registries: potential applications towards impact on development of new drug treatments. *Orphanet J Rare Dis* 13, 154 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0836-0>
 - Jeon J, Oh S, Kyung S. Assessment of visual disability using visual evoked potentials. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:36. Published 2012 Aug 6. doi:10.1186/1471-2415-12-36
 - Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2019 Oct;34(12):705-712. doi: 10.1177/0883073819845827.
 - Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E, Brown T, O'Donnell E, Parrish J, Preston T, Zaccariello M, Belman A, Chitnis T, Gorman M, Ness J, Patterson M, Rodriguez M, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Yeh A, Krupp LB; Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J Child Neurol.* 2013 Jan;28(1):102-7. doi: 10.1177/0883073812464816.

- Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016;8:195-202 <https://doi.org/10.2147/EB.S54131>
- Kalincik T, Brown JW, Robertson N, Willis M, Scolding N, Rice CM, Wilkins A, Pearson O, Ziemssen T, Hutchinson M, McGuigan C, Jokubaitis V, Spelman T, Horakova D, Havrdova E, Trojano M, Izquierdo G, Lugesesi A, Prat A, Girard M, Duquette P, Grammond P, Alroughani R, Pucci E, Sola P, Hupperts R, Lechner-Scott J, Terzi M, Van Pesch V, Rozsa C, Grand'Maison F, Boz C, Granella F, Slee M, Spitaleri D, Olascoaga J, Bergamaschi R, Verheul F, Vucic S, McCombe P, Hodgkinson S, Sanchez-Menoyo JL, Ampapa R, Simo M, Csepány T, Ramo C, Cristiano E, Barnett M, Butzkueven H, Coles A; MSBase Study Group. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2017 Apr;16(4):271-281. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30007-8.
- Kappos L, Lechner-Scott J, Wu S. *Neurostatus.net*. 2007. Available at: <<http://www.neurostatus.net>>.
- Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, Panitch H, Lassmann H, Weinshenker B, Rodriguez M, Parisi J, Lucchinetti CF. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):579-82. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67102-4.
- Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2009;23(10):805–815. doi:10.2165/11310900-000000000-00000
- Kennedy J, O'Connor P, Sadovnick AD, Perara M, Yee I, Banwell B. Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):162-7. doi: 10.1159/000091658.
- Kerbrat A, Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Sled JG, Arnold DA, Banwell B, Collins DL. Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS. *Neurology*. 2012 Jan 17;78(3):194-201. doi: 10.1212/WNL.0b013e318240799a.
- Kerr D, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Current Opinion in Neurology*. July 2002 15(3):339-47. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00019
- Ketelslegers IA, Catsman-Berrevvoets CE, Neuteboom RF, Boon M, van Dijk KG, Eikelenboom MJ, Gooskens RH, Niks EH, Overweg-Plandsoen WC, Peeters EA, Peeters-Scholte CM, Poll-The BT, de Rijk-van Andel JF, Samijn JP, Snoeck IN, Stroink H, Vermeulen RJ, Verrips A, Vles JS, Willemsen MA, Rodrigues Pereira R, Hintzen RQ. Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J Neurol*. 2012 Sep;259(9):1929-35. doi: 10.1007/s00415-012-6441-6.
- Koch-Henriksen N, Hyllested K. Epidemiology of multiple sclerosis: incidence and prevalence rates in Denmark 1948-64 based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Acta Neurol Scand*. 1988 Nov;78(5):369-80. doi: 10.1111/j.1600-0404.1988.tb03672.x.
- Koch-Henriksen N, Magyari M, Laursen B. Registers of multiple sclerosis in Denmark. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):4-10. doi: 10.1111/ane.12424.
- Koelman DL, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol*. 2015 Sep;262(9):2013-24. doi: 10.1007/s00415-015-7694-7.
- Koelman DLH, Benkeser DC, Klein JP, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: prognostic value of early follow-up brain MRI. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1754-1762. doi: 10.1007/s00415-017-8563-3.

- Koziolok M, Mühlhausen J, Friede T, Ellenberger D, Sigler M, Huppke B, Gärtner J, Müller GA, Huppke P. Therapeutic apheresis in pediatric patients with acute CNS inflammatory demyelinating disease. *Blood Purif.* 2013;36(2):92-7. doi: 10.1159/000354077.
- Krajnc N, Oražem J, Rener-Primec Z, Kržan MJ. Multiple sclerosis in pediatric patients in Slovenia. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Feb;20:194-198. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.026.
- Krienke C, Kolb L, Diken E, Streuber M, Kirchhoff S, Bukur T, Akilli-Öztürk Ö, Kranz LM, Berger H, Petschenka J, Diken M, Kreiter S, Yogev N, Waisman A, Karikó K, Türeci Ö, Sahin U. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science.* 2021 Jan 8;371(6525):145-153. doi: 10.1126/science.aay3638.
- Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013 Sep;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
- Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A, Aaen G, Belman A, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Goyal MS, Harris Y, Krupp L, Lotze T, Mar S, Moodley M, Ness J, Rodriguez M, Rose J, Schreiner T, Tillema JM, Waltz M, Casper TC, Waubant E; US Network of Pediatric MS Centers. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020 Jul;88(1):42-55. doi: 10.1002/ana.25737.
- Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clin Med Res.* 2011;9(1):46-49. doi:10.3121/cmr.2009.883
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
- Kvistad SS, Myhr KM, Holmøy T, Šaltytė Benth J, Wergeland S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, Lilleås F, Midgard R, Pedersen T, Bakke SJ, Michelsen AE, Aukrust P, Ueland T, Sagen JV, Torkildsen Ø. Body mass index influence interferon-beta treatment response in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2015 Nov 15;288:92-7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.09.008.
- Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology.* 2011;77(12):1143-1148. doi:10.1212/WNL.0b013e31822facdd
- Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Multiple Sclerosis in Hispanic Americans. *J Child Neurol.* 2016 Jul;31(8):1068-73. doi: 10.1177/0883073816638754.
- Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *Adv Pediatr.* 2019 Aug;66:209-229. doi: 10.1016/j.yapd.2019.03.003.
- Lanzillo R, Chiodi A, Carotenuto A, Magri V, Napolitano A, Liuzzi R, Costabile T, Rainone N, Freda MF, Valerio P, Brescia Morra V. Quality of life and cognitive functions in early onset multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Jan;20(1):158-63. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.08.005.

- Lee CG, Lee B, Lee J, Lee M. The natural course of clinically isolated syndrome in pediatric patients. *Brain Dev.* 2015;37(4):432–8. doi: 10.1016/j.braindev.2014.07.005.
- Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2018 Sep;38(3):350-357. doi: 10.1097/WNO.0000000000000704.
- Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, Amadio S, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2006;77:1030–5.
- Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133(Pt 7):1900-1913. doi:10.1093/brain/awq076
- Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010;67(6):824-830. doi:10.1002/ana.21978
- Liang P, Le W. Role of autophagy in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neurosci Bull.* 2015;31(4):435-444. doi:10.1007/s12264-015-1545-5
- Liedholm LJ, Gard A, Binzer M, Fredrikson S. Multipel skleros--det finns imitatörer! [Multiple sclerosis--the great imitator!]. *Nord Med.* 1995;110(6-7):184-7, 199. Swedish.
- Louapre C, Papeix C, Lubetzki C, Maillart E. Multiple sclerosis and aging. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2017 Dec 1;15(4):402-408. English. doi: 10.1684/pnv.2017.0685.
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003 Dec 9;61(11):1528-32. doi: 10.1212/01.wnl.0000096175.39831.21.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
- Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol* 2014;72(suppl 1):1-5. doi: 10.1159/000367614
- Maghzi AH, Etemadifar M, Heshmat-Ghahdarjani K, Nonahal S, Minagar A, Moradi V. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Apr;18(4):468-71. doi: 10.1177/1352458511424904.
- Makhani N, Banwell B, Tellier R, Yea C, McGovern S, O'Mahony J, Ahorro JM, Arnold D, Sadovnick AD, Marrie RA, Bar-Or A; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Viral exposures and MS outcome in a prospective cohort of children with acquired demyelination. *Mult Scler.* 2016 Mar;22(3):385-8. doi: 10.1177/1352458515595876.
- Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 Jun 16;72(24):2076-82. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a8164c.
- Maranzano J, Till C, Assemlal HE, Fonov V, Brown R. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Detection and clinical correlation of leukocortical lesions in pediatric-onset multiple sclerosis on multi-contrast MRI. *Mult Scler.* 2018 May 1;1352458518779952. doi: 10.1177/1352458518779952.
- Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol.* 2020 Jan;267(1):100-105. doi: 10.1007/s00415-019-09554-z.
- Marrie RA, O'Mahony J, Maxwell C, Ling V, Yeh EA, Arnold DL, Bar-Or A, Banwell B; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Incidence and prevalence of MS

- in children: A population-based study in Ontario, Canada. *Neurology*. 2018 Oct 23;91(17):e1579-e1590. doi: 10.1212/WNL.0000000000006395.
- Martinović Ž, Božić K, Ilić TV, Jančić J, Jankeš-Ribarić K, Mikić B. et al. Guideline for clinical neurophysiology II. Evoked potentials. Belgrade: Association for Clinical Neurophysiology of Serbia and Montenegro; Belgrade 2008; 9-111. (Serbian)
 - Martinović Ž, Ristanović D, Đokić-Ristanović D, Jovanović V. Pattern-Reversal Visual Evoked Potentials Recorded in Children with Generalized Epilepsy. *Clinical Electroencephalography*. 1990;21(4):233-243. doi:10.1177/155005949002100412
 - Massa J, O'Reilly EJ, Munger KL, Ascherio A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(1):53-58. doi:10.1177/1352458512448108
 - Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, et al. Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(14):5150-5155. doi:10.1073/pnas.0408995102
 - Matthews PM. Chronic inflammation in multiple sclerosis - seeing what was always there. *Nat Rev Neurol*. 2019 Oct;15(10):582-593. doi: 10.1038/s41582-019-0240-y.
 - McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 Jul;50(1):121-7. doi: 10.1002/ana.1032.
 - McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Jun 11;92(24):e2764-e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647.
 - Menascu S, Khavkin Y, Zilkha-Falb R, Dolev M, Magalashvili D, Achiron A, Gurevich M. Clinical and transcriptional recovery profiles in pediatric and adult multiple sclerosis patients. *Ann ClinTransl Neurol*. 2021 Jan;8(1):81-94. doi: 10.1002/acn3.51244.
 - Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Jun;16(6):658-665. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.010.
 - Mesaros S, Rocca MA, Absinta M, Ghezzi A, Milani N, Moidola L, Veggiotti P, Comi G, Filippi M. Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13 Pt 2):1107-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000291010.54692.85.
 - Mesaroš Š, Drulović J. Dijagnoza multiple skleroze: Uloga magnetne rezonance. U: *Multipla skleroza (u Drulović i sar)*. Beograd: Medicinski fakultet, 2013: 49–73.
 - Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S; KIDSEP study group. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007 Oct;130(Pt 10):2589-95. doi: 10.1093/brain/awm198.
 - Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Eoli M, Scaioli V, Nespolo A, Corridori F. Double-blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. Clinical, cerebrospinal fluid and neurophysiological results. *Eur Neurol*. 1989;29(1):10-4. doi: 10.1159/000116368.
 - Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A387-94. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.010.
 - Misrielal C, Mauthe M, Reggiori F, Eggen BJL. Autophagy in Multiple Sclerosis: Two Sides of the Same Coin. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:603710. Published 2020 Nov 20. doi:10.3389/fncel.2020.603710
 - Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, Shah TS, Patsopoulos NA, Alfredsson L, Anderson CA, Attfield KE, Baranzini SE, Barrett J,

- Binder TMC, Booth D, Buck D, Celius EG, Cotsapas C, D'Alfonso S, Dendrou CA, Donnelly P, Dubois B, Fontaine B, Fugger L, Goris A, Gourraud PA, Graetz C, Hemmer B, Hillert J; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Kockum I, Leslie S, Lill CM, Martinelli-Boneschi F, Oksenberg JR, Olsson T, Oturai A, Saarela J, Søndergaard HB, Spurkland A, Taylor B, Winkelmann J, Zipp F, Haines JL, Pericak-Vance MA, Spencer CCA, Stewart G, Hafler DA, Ivinson AJ, Harbo HF, Hauser SL, De Jager PL, Compston A, McCauley JL, Sawcer S, McVean G. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2015 Oct;47(10):1107-1113. doi: 10.1038/ng.3395.
- Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world. Multiple Sclerosis International Federation, 2013. Available from: <http://www.msif.org/wpcontent/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (Accessed 19 January 2015).
 - Munger KL, Hongell K, Aivo J, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology.* 2017 Oct 10;89(15):1578-1583. doi: 10.1212/WNL.0000000000004489.
 - Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 17, 10 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0336-z>
 - Narula S. New Perspectives in Pediatric Neurology-Multiple Sclerosis. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016 Feb;46(2):62-9. doi: 10.1016/j.cppeds.2015.11.002.
 - Neuteboom RF, Boon M, Catsman Berrevoets CE, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, Vermeulen RJ, Rotteveel JJ, Ketelslegers IA, Peeters E, Poll-The BT, De Rijk-Van Andel JF, Verrips A, Hintzen RQ. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology.* 2008 Sep 23;71(13):967-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000316193.89691.e1.
 - Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, Lundqvist M, Simonsen J, Jess T, Cohen A, Stenager E, Ascherio A. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology.* 2017 Jan 3;88(1):44-51. doi: 10.1212/WNL.0000000000003454.
 - Nielsen NM, Westergaard T, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, Melbye M. Familial risk of multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Am J Epidemiol.* 2005 Oct 15;162(8):774-8. doi: 10.1093/aje/kwi280.
 - Nikolić B, Ivančević N, Zaletel I, Rovčanin B, Samardžić J, Jančić J. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: A tertiary referral center study. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243031. Published 2020 Dec 2. doi:10.1371/journal.pone.0243031
 - Nomura S, Shimakawa S, Kashiwagi M, Tanabe T, Fukui M, Tamai H. Acute abdominal pain as the only symptom of a thoracic demyelinating lesion in multiple sclerosis. *Brain Dev.* 2015 Nov;37(10):983-7. doi: 10.1016/j.braindev.2015.03.006.
 - Ochi H. Clinical features, diagnosis and therapeutic strategies in pediatric multiple sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology.* 2017. 8, 33–39.
 - O'Connell K, Tubridy N, Hutchinson M, McGuigan C. Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: A prospective population-based study. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Apr;13:75-80. doi: 10.1016/j.msard.2017.02.010.
 - Odom JV, Maida TM, Dawson WW, Romano PE. Retinal and cortical pattern responses: a comparison of infants and adults. *Am J OptomPhysiol Opt.* 1983;60(5):369–375. doi: 10.1097/00006324-198305000-00005.
 - Oh J, Alikhani K, Bruno T, Devonshire V, Giacomini PS, Giuliani F, Nakhaipour HR, Schecter R, Larochelle C. Diagnosis and management of secondary-progressive multiple

- sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag.* 2019 Dec;9(6):301-317. doi: 10.2217/nmt-2019-0024.
- Olson JK, Croxford JL, Calenoff MA, Dal Canto MC, Miller SD. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 2001 Jul;108(2):311-8. doi: 10.1172/JCI13032.
 - Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2019 Oct;18(10):973-980. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30151-6.
 - Orphan Drug Act. PUBLIC LAW 97-414-JAN. 4, 1983
 - Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med.* 2005;98(6):289.
 - Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Sep 18;18(11):76. doi: 10.1007/s11910-018-0886-7.
 - Pakpoor J, Schmierer K, Cuzick J, Giovannoni G, Dobson R. Estimated and projected burden of multiple sclerosis attributable to smoking and childhood and adolescent high body-mass index: a comparative risk assessment. *Int J Epidemiol.* 2021 Jan 23;49(6):2051-2057. doi: 10.1093/ije/dyaa151.
 - Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the Risk of Macrovascular Events and Mortality Among People With Multiple Sclerosis in England. *JAMA Neurol.* 2020 Jul 1;77(7):820-828. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0664.
 - Patel Y, Bhise V, Krupp L. Pediatric multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(4):238-245. doi:10.4103/0972-2327.58281
 - Patti F, Leone C, Zappia M. Clinical and radiologic rebound after discontinuation of natalizumab therapy in a highly active multiple sclerosis patient was not halted by dimethyl-fumarate: a case report. *BMC Neurol.* 2015 Dec 7;15:252. doi: 10.1186/s12883-015-0512-0.
 - Peche SS, Alsheklee A, Kelly J, Lenox J, Mar S. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol.* 2013 Nov;49(5):329-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.023.
 - Pekmezović T, Jarebinski M, Drulović J, Stojavljević N, Lević Z. Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:353-7.
 - Pekmezović T. Epidemiologija multiple skleroze. U: *Multipla skleroza*, urednik: Jelena Drulović, prvo izdanje. Beograd: Medicinski fakultet; 2013.str. 3-20
 - Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:673947. doi: 10.1155/2013/673947.
 - Peñaloza Y, Valdivia M, Poblano A. Lateralization of the Dichotic Digits Test, Central Auditory Processes, and Evoked Potentials in Multiple Sclerosis. *J Audiol Otol.* 2020;24(1):48-52. doi:10.7874/jao.2019.00150
 - Pérez-Cambrodí RJ, Gómez-Hurtado Cubillana A, Merino-Suárez ML, Piñero-Llorens DP, Laria-Ochaita C. Optic neuritis in pediatric population: A review in current tendencies of diagnosis and management. *Journal of Optometry.* 2014;7(3):125-130. doi:10.1016/j.optom.2013.12.008.
 - Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, Röver C, Huppke P, Gärtner J, Lucchinetti CF, Brück W. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 2015 Apr;77(4):655-67. doi: 10.1002/ana.24364.
 - Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S38-45. doi: 10.1212/WNL.0000000000002825.

- Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristics in early-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1966-7. doi:10.1212/01.wnl.0000144352.67102.bc.
- Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, Brockmann K, Gärtner J, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):125-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.003.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Rae-Grant AD. Unusual symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):992-1006. doi: 10.1212/01.CON.0000433287.30715.07.
- Rana J, Kharel P, Basu S. Identification of oxidized mitochondrial mRNA in human neurons under oxidative stress. *The FASEB Journal*. 2019 33: 651.21-651.21. https://doi.org/10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.651.21
- Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012 Sep;12(9):623-35. doi: 10.1038/nri3265.
- Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis-a quiet revolution [published correction appears in *Nat Rev Neurol*. 2015 May;11(5):246]. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(3):134-142. doi:10.1038/nrneurol.2015.14
- Reinert MC, Benkert P, Wuerfel J, Michalak Z, Ruberte E, Barro C, Huppke P, Stark W, Kropshofer H, Tomic D, Leppert D, Kuhle J, Brück W, Gärtner J. Serum neurofilament light chain is a useful biomarker in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 13;7(4):e749. doi: 10.1212/NXI.0000000000000749.
- Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol*. 2014 Apr;21(4):654-9. doi: 10.1111/ene.12371.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Roullet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2603-13. doi: 10.1056/NEJMoa067597.
- Rensel M. Long-Term Treatment Strategies of Pediatric Multiple Sclerosis, Including the use of Disease Modifying Therapies. *Children (Basel)*. 2019;6(6):73. Published 2019 May 31. doi:10.3390/children6060073
- Rodriguez-Casero MV, Mandelstam S, Kornberg AJ, Berkowitz RG. Acute tinnitus and hearing loss as the initial symptom of multiple sclerosis in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005 Jan;69(1):123-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.08.006.
- Rojas JI, Tizio S, Patrucco L, Cristiano E. Oligoclonal bands in multiple sclerosis patients: worse prognosis? *Neurol Res*. 2012 Nov;34(9):889-92. doi: 10.1179/1743132812Y.00000000088.
- Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S, Hemingway C, Tardieu M. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S28-37. doi: 10.1212/WNL.0000000000002878.
- Ruggieri M, Iannetti P, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LM; Italian Society of Paediatric Neurology Study Group on Childhood Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis in children

- under 10 years of age. *Neurol Sci.* 2004 Nov;25 Suppl 4:S326-35. doi: 10.1007/s10072-004-0335-z.
- Salpietro V, Polizzi A, Recca G. et al. The role of puberty and adolescence in the pathobiology of pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Demyelinating Disord* 3, 2 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0032-4>
 - Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol.* 2016 Feb;263(2):322-326. doi: 10.1007/s00415-015-7979-x.
 - Sapko K, Jamroz-Wiśniewska A, Marciniak M, Kulczyński M, Szczepańska-Szerej A, Rejdak K. Biomarkers in Multiple Sclerosis: a review of diagnostic and prognostic factors. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(3):252-258. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0037.
 - Schaeffer J, Cossetti C, Mallucci G, Pluchino S. Chapter 30 - Multiple Sclerosis, Editor(s): Michael J. Zigmond, Lewis P. Rowland, Joseph T. Coyle. *Neurobiology of Brain Disorders.* Academic Press. 2015. Pages 497-520. ISBN 9780123982704. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398270-4.00030-6>.
 - Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant.* 2019;28(12):1507-1527. doi:10.1177/0963689719873890
 - Schlaeger R, Hardmeier M, D'Souza M, Grize L, Schindler C, Kappos L, Fuhr P. Monitoring multiple sclerosis by multimodal evoked potentials: Numerically versus ordinally scaled scoring systems. *Clin Neurophysiol.* 2016 Mar;127(3):1864-71. doi: 10.1016/j.clinph.2015.11.041.
 - Schmierer K, McDowell A, Petrova N, Carassiti D, Thomas D.L, Miquel M.E, Quantifying multiple sclerosis pathology in post mortem spinal cord using MRI, *NeuroImage*, Volume 182, 2018, Pages 251-258, ISSN 1053-8119, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.052>.
 - Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher.* 2013 Jul;28(3):145-284. doi: 10.1002/jca.21276.
 - Scott LJ. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2020 Nov;34(11):1191-1200. doi: 10.1007/s40263-020-00771-z.
 - Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, Selmaj K, Visser LH, Sørensen PS; EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol.* 2005 Dec;12(12):939-46. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x.
 - Sicotte NL, Liva SM, Klutch R, Pfeiffer P, Bouvier S, Odesa S, Wu TC, Voskuhl RR. Treatment of multiple sclerosis with the pregnancy hormone estriol. *Ann Neurol.* 2002 Oct;52(4):421-8. doi: 10.1002/ana.10301.
 - Singhal T, Cicero S, Pan H, Carter K, Dubey S, Chu R, Glanz B, Hurwitz S, Tauhid S, Park MA, Kijewski M, Stern E, Bakshi R, Silbersweig D, Weiner HL. Regional microglial activation in the substantia nigra is linked with fatigue in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Aug 7;7(5):e854. doi: 10.1212/NXI.0000000000000854.
 - Sørensen PS, Centonze D, Giovannoni G, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420935019. Published 2020 Jun 24. doi:10.1177/1756286420935019

- Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front Neuroendocrinol.* 2020 Nov 12;60:100889. doi: 10.1016/j.yfrne.2020.100889.
- Spronk I, Korevaar JC, Poos R. et al. Calculating incidence rates and prevalence proportions: not as simple as it seems. *BMC Public Health* 19, 512 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6820-3>
- Steiner G. Multiple sclerosis. The etiological significance of the regional and occupational incidence. *J Nerv Ment Dis* 1938; 88:42-66.
- Storm Van's Gravesande K, Blaschek A, Calabrese P, Rostásy K, Huppke P, Kessler J J, Kalbe E, Mall V; MUSICADO Study group. Fatigue and depression predict health-related quality of life in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov;36:101368. doi: 10.1016/j.msard.2019.08.010.
- Stunkel L, Kung NH, Wilson B, McClelland CM, Van Stavern GP. Incidence and Causes of Overdiagnosis of Optic Neuritis. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(1):76-81. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.5470
- Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med.* 1952 May 8;246(19):722-8.
- Tedeholm H, Lycke J, Skoog B, Lisovskaja V, Hillert J, Dahle C, Fagius J, Fredrikson S, Landtblom AM, Malmeström C, Martin C, Piehl F, Runmarker B, Stawiarz L, Vrethem M, Nerman O, Andersen O. Time to secondary progression in patients with multiple sclerosis who were treated with first generation immunomodulating drugs. *Mult Scler.* 2013 May;19(6):765-74. doi: 10.1177/1352458512463764. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23124789; PMCID: PMC3652599.
- Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, Rostasy K. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S59-66. doi: 10.1212/WNL.0000000000002824. Review. PubMed PMID: 27572863.
- Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, Lehr L, Rocak S, Cantogno EV, Moraga MS, Ghezzi A; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol.* 2013 Jul;28(7):849-56. doi: 10.1177/0883073813488828.
- Tenenbaum SN. Pediatric Multiple Sclerosis: Distinguishing Clinical and MR Imaging Features. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017 May;27(2):229-250. doi: 10.1016/j.nic.2016.12.007.
- Tenenbaum SN. Therapy of multiple sclerosis in children and adolescents. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Sep;112(7):633-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.04.015.
- Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, Franciotta D, Frederiksen JL, Fleming JO, Furlan R, Hintzen RQ, Hughes SG, Johnson MH, Krasulova E, Kuhle J, Magnone MC, Rajda C, Rejdak K, Schmidt HK, van Pesch V, Waubant E, Wolf C, Giovannoni G, Hemmer B, Tumani H, Deisenhammer F. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology.* 2009 Dec 1;73(22):1914-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c47cc2.
- Thomas T, Branson HM, Verhey LH, Shroff M, Stephens D, Magalhaes S, Banwell B. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children. *J Child Neurol.* 2012 Jan;27(1):11-21. doi: 10.1177/0883073811420495.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L,

- Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinschenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Till C, Deotto A, Tipu V, Sled JG, Bethune A, Narayanan S, Arnold DL, Banwell BL. White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport.* 2011 Dec 21;22(18):1005-9. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834dc301.
 - Tončev G, Miletić-Drakulić S, Knežević Z, Bošković-Matić T, Gavrilović A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Šumadija. *Neuroepidemiology* 2011; 37:102-6.
 - Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E, Celius E, Holmøy T, Kampman MT, Løken-Amsrud K, Midgard R, Myhr KM, Riise T, Grytten N. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Feb;1(2):141-4. doi: 10.1002/acn3.37.
 - Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology.* 2002 Aug 27;59(4):499-505. doi: 10.1212/wnl.59.4.499.
 - van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, Butzkueven H, Kilpatrick T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ.* 2003 Aug 9;327(7410):316. doi: 10.1136/bmj.327.7410.316.
 - Vargas-Lowy D, Chitnis T. Pathogenesis of pediatric multiple sclerosis. *J Child Neurol.* 2012 Nov;27(11):1394-407. doi: 10.1177/0883073812456084.
 - Verhey LH, Branson HM, Makhija M, Shroff M, Banwell B. Magnetic resonance imaging features of the spinal cord in pediatric multiple sclerosis: a preliminary study. *Neuroradiology.* 2010 Dec;52(12):1153-62. doi: 10.1007/s00234-010-0755-9.
 - Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, Nos C, Castelló J, Galan I, Cabello S, Moncho D, Rahnema K, Thonon V, Rodríguez-Acevedo B, Zabalza A, Midaglia L, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X, Tintoré M. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology.* 2021 Jan 26;96(4):e482-e490. doi: 10.1212/WNL.00000000000011339.
 - Voitenkov V, Skripchenko N, Klimkin A. Visual pathways involvement in clinically isolated syndrome in children. *Int J Ophthalmol* 2015;8:382–384. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.30
 - Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(2):123-134. doi:10.1177/1756285611398702
 - Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):936-948. doi:10.1016/S1474-4422(14)70093-6
 - Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000003028.
 - Waldman AT, Liu GT, Lavery AM, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials in pediatric MS. *NeurolNeuroimmunolNeuroinflamm.* 2017;4(4):e356. Published 2017 Jun 5. doi:10.1212/NXI.0000000000000356

- Waldman AT, Sollee JR, Datta R, Lavery AM, Liu G, Aleman TS, Banwell BL, Gaetz WC. Structural correlates of atypical visual and motor cortical oscillations in pediatric-onset multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2020 Jul 10;41(15):4299–313. doi: 10.1002/hbm.25126.
- Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis: meta-analysis of observational studies. *J AAPOS.* 2011 Oct;15(5):441-6. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.05.020.
- Wallace J, Brownlee, Katherine A, Miszkiel, Carmen Tur, Frederik Barkhof, David H. Miller, Olga Ciccarelli *Neurology* Sep 2018, 91 (12) e1130-e1134; DOI: 10.1212/WNL.0000000000006207
- Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, Cutter GR, Kaye WE, Wagner L, Tremlett H, Buka SL, Dilokthornsakul P, Topol B, Chen LH, LaRocca NG; US Multiple Sclerosis Prevalence Workgroup. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology.* 2019 Mar 5;92(10):e1029-e1040. doi: 10.1212/WNL.0000000000007035.
- Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841.
- Waubant E, Banwell B, Wassmer E, Sormani MP, Amato MP, Hintzen R, Krupp L, Rostásy K, Tenenbaum S, Chitnis T; IPMSSG. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology.* 2019 May 28;92(22):e2538-e2549. doi: 10.1212/WNL.0000000000007572.
- 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 Aug;66(8):967-71. doi: 10.1001/archneurol.2009.135.
- Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2011;76(23):1989-1995. doi:10.1212/WNL.0b013e31821e552a
- West T, Wyatt M, High A, Bostrom A, Waubant E. Are initial demyelinating event recovery and time to second event under differential control? *Neurology.* 2006 Sep 12;67(5):809-13. doi: 10.1212/01.wnl.0000234031.30756.a0.
- Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology.* 2006 Jul 25;67(2):258-62. doi: 10.1212/01.wnl.0000224757.69746.fb.
- Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(37):616-626. doi:10.3238/arztebl.2015.0616
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: .1212/WNL.0000000000001729.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.

- Yamamoto E, Ginsberg M, Rensel M, Moodley M. Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Single Center Study. *J Child Neurol.* 2018 Jan;33(1):98-105. doi: 10.1177/0883073817739789.
- Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, Ness J, Chabas D, Kuntz N, Waubant E; US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2009 Nov;5(11):621-31. doi: 10.1038/nrneurol.2009.158.
- Yeh EA, Graves JS, Benson LA, Wassmer E, Waldman A. Pediatric optic neuritis. *Neurology.* 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S53-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002822.
- Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2017 Jun;30(3):216-221. doi: 10.1097/WCO.0000000000000452.
- Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 Nov;21(6):864-872. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.06.004.
- Ziaei A, Lavery A, Adams C, et al. Evidence for an interaction between ozone pollution and HLA-DRB1*15 alleles in pediatric multiple sclerosis. *MS Virtual 2020 Abstract PS04.04.*
- Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):272. Published 2019 Dec 23. doi:10.1186/s12974-019-1674-2

PRILOG 1

Standardizovana Kurtzkeova proširena skala stepena invaliditeta (engl. *Kurtzke Expanded disability status scale*) (EDSS) (Modifikovano prema: Kurtzke 1983, Kappos L et al. 2007).

Funkcionalni sistemi:

1. Vizuelni
2. Piramidni
3. Cerebelarni
4. Moždano stablo
5. Senzorni
6. Gastrointestinalni trakt i mokraćna bežika
7. Cerebralni/intelektualne funkcije
8. Drugi

EDSS ukupni skor:

0	Normalan neurološki nalaz
1.0	Nema neuroloških ispada, ali postoje minimalni znaci poremećaja u jednom funkcionalnom sistemu
1.5	Nema neuroloških deficita, ali postoje minimalni znaci poremećaja u više funkcionalnih sistema
2.0	Vrlo mali neurološki deficit u jednom funkcionalnom sistemu
2.5	Blag deficit u jednom ili minimalan deficit u dva funkcionalna sistema
3.0	Umereni deficit u jednom funkcionalnom sistemu ili blaga oštećenja u 3-4 funkcionalna sistema. Pacijent je u potpunosti pokretan.
3.5	Potpuno pokretni sa umerenim ispadom u jednom funkcionalnom sistemu i više od minimalnih znakova u ostalim funkcionalnim sistemima.
4.0	Potpuno pokretni bez pomoći, samostalan tokom 12 časova dnevno uprkos relativno teškom deficitu. U mogućnosti su da hodaju bez pomoći ili odmora barem 500 m.
4.5	Potpuno pokretni bez pomoći, skoro veći deo dana, sposobni da rade ceo dan, ali mogu imati neka ograničenja pune aktivnosti ili da traže minimalnu pomoć. Relativno težak deficit. U mogućnosti su da hodaju bez pomoći 300 m.
5.0	Pokretni uz pomoć ili uz odmor nakon hoda od oko 200 m. Deficit smanjuje svakodnevnu aktivnost.

5.5	Pokretni do 100 m, deficit onemogućava potpunu dnevnu aktivnost
6.0	Pokretni uz povremenu ili jednostranu, stalnu pomoć (štaka, štap ili oslonac) koja je potrebna za šetnju do 100 m sa ili bez odmaranja. Neurološki deficit je prisutan u više od 2 funkcionalna sistema
6.5	Pokretni uz stalnu obostranu pomoć (štap, štaka ili oslonac) koja je potrebna za hod do 20 m bez odmora(obično postoji neurološki deficit u više od 3 funkcionalna sistema)
7.0	Nesposobni su da hodaju preko 5 m čak i uz tuđu pomoć, neophodna su im kolica. Sposobni su sami da ih voze, obavljaju svakodnevne aktivnosti. U kolicima provode oko 12 h dnevno
7.5	Nesposobni su da hodaju više od nekoliko koraka. Ograničeni su na upotrebu invalidskih kolica, potrebna im je pomoć za premeštanje iz invalidskih kolica i za obavljanje aktivnosti. Mogu da upravljaju kolicima, ali ne mogu da brinu o sebi tokom celog. Imaju potrebu za motorizovanim kolicima tokom dnevnih aktivnosti
8.0	Potpuno su ograničeni na invalidska kolica, stolicu ili krevet. Mogu samostalno da obavljaju negu, uglavnom koristeći funkciju ruku
8.5	Veći deo dana su ograničeni na krevet, imaju minimalnu sposobnost da koriste ruke ili ruku, ličnu negu mogu da obavljaju samo delimično
9.0	Pacijent je bespomoćan u krevetu, može samostalno da jede
9.5	Pacijnt je potpuno bespomoćan u krevetu, nije sposoban da guta, jede i komunicira
10	Smrt kao posledica multiple skleroze

Kategorizacija EDSS skora:

EDSS 0 - 2.5 normalan neurološki pregled, minimalni neurološki znaci bez onesposobljenosti

EDSS 3 - 4.5 neurološki deficit sa izvesnim stepenom onesposobljenosti, pacijenti su potpuno pokretni bez tuđe pomoći

EDSS 5 - 6.5 teži stepen neurološkog deficita sa potrebnom asistencijom za hod sa jedne strane ili obostrano

EDSS 7 - 9.5 nesposobni za hod, ograničeni na krevet ili kolica

EDSS 10 smrtni ishod kao posledica multiple skleroze

SKRAĆENICE

* – pacijent/kinja je izgubljen/a iz praćenja (nastavljeno praćenje od strane neurologa koji je ordinirao terapiju).

3D DIR - Double Inversion Recovery

ACE – angiotenzin konvertujući enzim

ADEM – akutni diseminovani encefalomijelitis

AEP - auditivni evocirani potencijali

AIDS – Sindrom stečene imunodemicijencije

ALD – adrenoleukodistrofija

ANA – Antinuklearna antitela

ANA-HEP2 – antinuklearna antitela na HEP-2

ANM - Akutne nekompresivne mijelopatije

Anti GABA A - gama-aminobuterna kiselina, A receptor.

Anti NMDA - anti-N-metil-D-aspartat receptor

APS - antifosfolipidni sindrom

At – antitela

ATM - Akutni transverzalni mijelitis

BMI – Indeks telesne mase

br. - Broj

C – cervikalna

CIS – Klinički izolovani sindrom

cm – centimetar

CNS - Centralni nervni sistem

DF – dimetil fumarat

dn– dnevno

EBV – Epstein-Barr virus

EDSS – Proširena skala neurološke onesposobljenosti

ENA – Ekstraktibilni nuklearni antigeni

Engl. – engleski

Esk – eskalacini modalitet

EU – Evropska Unija

FLAIR - Fluid attenuated inversion recovery

FNG– fingolimod

Fr. – francuski

Frek–frekvencija ordiniranja terapije

FVEP – Fleš vizuelni evocirani potencijali

G– godina

g – gram

GLA–glatiramer acetat

HbsAg – Hepatitis B antigen

HCV – Hepatitis C virus

HIV – Virus humane imunodemicijencije

HSV – Herpes simpleks virus

HTLV1 - humani limfotropni virus T-ćelija 1

i.m.– intramuskularno

i.v. – intravenska

IgG – Imunoglobulin G

IMT– imunomodulatorna terapija

Ind– indukcioni

INF β 1a–interferon beta 1a

INF β 1b –interferon beta 1b

IEF - izoelektrično fokusiranje

K – kalijum

kg – kilogram

KKS – Kompletna krvna slika

Lat. – latinski

LETM – longitudinalno ekstenzivni transverzalni mijelitis

LHON – Leberova hereditarna optička neuropatija

LP – lumbalna punkcija

m – metar

M–muški

MELAS - sindrom mitohondrijalne encefalopatije, laktatne acidoze i epizoda sličnih moždanim udarima

mg – miligram

ml- mililitar

MLD – metahromatska leukodistrofija

mm – milimetar

MOGSD - mijelin oligodentrocitni glikoprotein spektar bolesti

MP – metilprednizolon

MR – magnetna rezonanca

MS - Multipla skleroza

N – redni broj

NaCl – natrijum hlorid

ned – nedeljno

NMOSD - bolest iz spektra neuromijelitis optika

OCT - Optička koherentna tomografija

ON - Optički neuritis

p.o.– per os

PD - Proton density

PD-W - Proton density-weighted

PedMS – dečja i adolescentna multipla skleroza

PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PPMS – primarno progresivna multipla skleroza

Prog – progresija

PVEP – Patern vizuelni evocirani potencijali

Reg – regresija

RMI–reakcija na mestu injekcije

RRMS – relapsno remitentna multipla skleroza

s.c.– subkutano

SAD - Sjedinjene Američke Države

SLE – sistemski lupus eritrematodes

SPMS – sekundarno progresivna multipla skleroza

SSEP - somatosenzorni evocirani potencijali

Stac – stacionaran

STIR - Short tau inversion recovery

T1W – T1 weighted

T2W - T2 weighted

Th mod.– terapijski modalitet

TIP – terapijske izmene plazme

tj. - to jest

VDRL – laboratorijsko istraživanje veneričnih bolesti

VEP - Vizuelni evocirani potencijali

Ž–ženski

BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Blažo Nikolić, rođen je 15.06.1987. godine u Pančevu. Osnovnu školu i Gimnaziju je završio u Kovinu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2013. godine. Od 2013. godine bio je zaposlen u Domu zdravlja u Kovinu kao lekar opšte prakse, a zatim od marta 2015. godine zaposlen kao klinički lekar, a potom i specijalizant u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. Završni rad na poslediplomskim specijalističkim akademskim studijama iz Radiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu odbranio je 2015. godine. Doktorske akademske studije iz Neurologije i specijalizaciju iz Dečje neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisao 2015. godine, pod mentorstvom prof. dr Jasne Jančić. Januara 2020. godine položio je specijalistički ispit iz Dečje neurologije sa odličnom ocenom. Autor je i koautor 12 radova objavljenih u časopisima indeksiranim u MEDLINE bazi. Dosadašnjim radom i objavljenim publikacijama pokazao je posebno interesovanje iz oblasti autoimunih i neurogenetičkih bolesti. Član je: Srpskog lekarskog društva (SLD), Dečje neuropsihijatrijske sekcije SLD, Udruženja dečjih neurologa, Evropskog udruženja pedijatrijskih neurologa (EPNS), Udruženja kompleksa tuberozne skleroze Srbije

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora Blažo Nikolić

Broj indeksa Ne 01/15

Izjavljujem

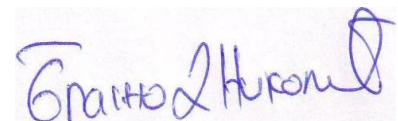
da je doktorska disertacija pod naslovom

Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 23.06.2021

Potpis autora



Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Blažo Nikolić

Broj indeksa NE 001/15

Studijski program Neurologija

Naslov rada Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom

Mentor Prof. dr Jasna Jančić, Prof. dr Janko Samardžić

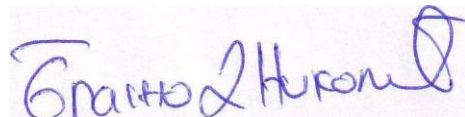
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, 23.06.2021.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Blažo Nikolić', is written on a light-colored rectangular background.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci.

Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

Potpis autora

U Beogradu, 23.06.2021

