



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE AKADEMSKE STUDIJE

**POVEZANOST VREMENA NASTANKA MULTIPLE SKLEROZE SA
KARAKTERISTIKAMA KLINIČKE SLIKE, TOKA BOLESTI,
NALAZIMA NUKLEARNE MAGNETNE REZONANCE I LIKVORA**

Doktorska disertacija

Mentor:
Prof. dr Čongor Nađ

Kandidat:
Asist. dr Vesna Suknjaja

Novi Sad, 2016. Godine

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Vesna Suknjaja
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof dr Čongor Nađ
Naslov rada: NR	Povezanost vremena nastanka multiple skleroze sa karakteristikama kliničke slike, toka bolesti, nalazima nuklearne magnetne rezonance i likvora
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016. god
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova br. 3, Srbija

Fizički opis rada: FO	(7 poglavlja / 90 stranice / 4 slike /3 grafikona/ 21 tabela / 193 reference)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Neurologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	multipla skleroza; rana dijagnoza; znaci i simptomi; neurološke manifestacije; relaps; progresija bolesti; epidemiologija; nuklearna magnetna rezonanca; dete; adolescent; odrasli
UDK	616.832-004.2-073/-08-053.2
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad, Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>UVOD: Početak multiple skleroze (MS) u dečijem uzrastu je dijagnostički i terapijski izazov. I ako rani početak MS-a uglavnom ukazuje na dobru kratkoročnu prognozu, neka deca razviju tešku onesposobljenost, fizičku ili kognitivnu, a više od 50% obolelih uđe u sekundarno progresivnu formu bolesti pre 30. godine života. Rana dijagnoza je neophodna za uvođenje imunomodulatorne terapije, kojom se obezbeđuje dobra dugoročna prognoza.</p> <p>CILJ: Analiza parametara koji bi omogućili ranu dijagnozu multiple skleroze sa ranim početkom u odnosu na simptome, sprovedene dijagnostičke procedure i tok bolesti. Sagledavanje inicijalnih kliničkih manifestacija multiple skleroze, prisustva oligoklonaliteta, nalaza MRI endokranijuma i njihovih osobnosti u dečijoj populaciji uz komparaciju sa inicijalnim kliničkim manifestacijama kod pacijenata obolelih od multiple skleroze u odraslom dobu.</p> <p>MATERIJALI METODE: Ova retrospektivno/prospektivna studija obuhvata pacijente lečene na Klinici za neurologiju KCV u Novom Sadu u periodu od dvanaest godina, od januara 2003. godine do januara 2015. godine sa znacima i simptomima inicijalne demijelinacione bolesti CNS. Od ove kohorte izdvojeno je dve grupe pacijenata; prva grupa pacijenata kod kojih je bolest nastala pre 18. godine života, i druga grupa uzrasta od 20-55 godina. Pacijenti su epidemiološki obrađeni prema godinama početka bolesti, polu, porodičnoj istoriji, simptomima na</p>

početku bolesti (inicijalni simptom), toku bolesti-pojavi drugog relapsa i vremena do pojave drugog relapsa, nalazu MRI, nalazu evociranih potencijala i prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru. Tokom praćenja beleži se vreme do drugog relapsa i tip relapsa. Tražila se korelacija između kliničkih i dijagnostičkih rezultata sa brzinom pojave drugog relapsa. Za testiranje razlika između grupa korišćen je Pirsonov hi-kvadrat test, a za testiranje jačine povezanosti korišćeno je Kramerovo V. Neparametrijski podaci su obrađivani Men-Vitni U testom.

REZULTATI: Od ukupnog broja ispitanika, u grupi pacijenata sa ranim početkom MS-a odnos ženskog i muškog pola je bio 1,3:1, a u grupi pacijenata sa uobičajenim početkom MS-a 2,2:1. Iz dobijenih rezultata vidimo da ima manje nego što je očekivano pacijenata rođenih u mesecima decembru 4,6% i januaru (5,9%), a više nego što je očekivanu u mesecima martu (11,3%) i julu (10,6%), što nije statistički značajno ($p=0,726$). Prema manifestaciji bolesti kod dece 17,6% ima polisimptomatski početak, a kod odraslih 37,6% ima polisimptomatski početak. Polisimptomatski početak statistički je značajno više zastupljen kod odraslih pacijenata ($p=0,020$). Poremećaj piramidnog sistema ($P=0,010$) i senzorne smetnje ($P=0,006$) su zastupljeniji kao inicijalni simptom u grupi odraslih. Nisu nađene statistički značajne razlike u zastupljenosti optičkog neuritisa

($p=0,366$ ili $p>0,05$) i ataksije /stablarnе simptomatologije ($p= 0,791$) u ove dve grupe. Najčešći inicijalni simptom kod dece, gotovo u istoj razmeri su optički neuritis (35,3%) i ataksija (35,3%). U grupi odraslih pacijenata senzorne smetnje (41,6%) su najčešći inicijalni simptom, odmah za njim sledi piramidna simptomatologija (37,6%). Prema nalazu broja lezija na MRI pregledu, u grupi ispitanika sa ranim početkom MS-a više su zastupljeni oni sa manje od 4 lezije, nego što je to slučaj u grupi odraslih. Odnos broja pacijenata sa 4-10 i preko 10 lezija simetričan je u obe grupe. Korelacija između doba početka MS-a i broja lezija viđenih na MRI je statistički značajna i neznatna ($P=0,06$). Nije nađena statistička značajnost u prisustvu lezija u korpusu kalozumu između ove dve grupe pacijenata

($P=0,920$). Primenom Fišerovog dvostranog egzaktnog testa koji je u ovom slučaju statistički značajan ($p=0,034$), možemo reći da se grupa sa ranim početkom MS-a i ona sa uobičajenim

	<p>početkom statistički značajno razlikuju, tumefaktivne lezije su prisutnije kod ispitanika sa ranim početkom MS-a. Pozitivni oligoklonali su zastupljeniji u grupi odraslih pacijenata ($P=0,018$). U našoj grupi ispitanika kada smo pratili vreme pojave drugog pogoršanja, najkraće godinu dana, u grupi dece 11 pacijenata (21,6%) nije imalo pogoršanje, dok je 40 pacijenata imalo pogoršanje (78,4%),. Medijana kod grupe dece za pojavu drugog šuba bolesti je 12 meseci. U grupi odraslih 22 pacijenta (21,8%) nije imalo drugi relaps tokom perioda praćenja, dok je njih 79 (78,2%) imalo drugi relaps. Prosečno vreme u grupi odraslih pacijenata do drugog relapsa je 9 meseci. U grupi dece ne postoje značajne razlike u odnosu broja lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu i vremenu pojave drugog relapsa ($p=0,884$) Kod odraslih postoji značajna razlika u vremenu relapsa između grupe sa manje od 4 lezije i grupe sa 4-10 lezija ($p=0,09$).Korelirali smo pacijente sa pozitivnim i negativnim oligoklonalnim trakama u likvoru u obe grupe sa vremenom nastanka prvog pogoršanja, pri toj korelaciji nije dobijena statistički značajna razlika ni u grupi dece ($P=0,598$) ni u grupi odraslih ($P=0,133$). Kod ispitanika sa ranim početkom češća je pozitivna porodična anamneza, u vidu prisustva MS i drugih imunoloških bolesti($P=0,042$).</p> <p>ZAKLJUČAK: Polisimptomatski početak je češći kod odraslih, pozitivne oligoklonalne trake su ređe pozitivne kod dece, kod dece je najčešći inicijalni simptom optički neuritis a kod odraslih senzitivne i motorne smetnje. Manje od 4 lezije se češće javljaju kod dece na inicijalnom MRI pregledu, što je najverovatnije povezano sa vremenom stvarnog početka bolesti i njenom kliničkom manifestacijom. Kod pacijenta sa ranim početkom MS-a duži je period do drugog pogoršanja. U grupi dece ne postoje statistički značajne razlike u odnosu broja lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu i vremenu pojave drugog relapsa. Kod odraslih postoji značajna razlika u vremenu relapsa između grupe sa manje od 4 lezije i grupe sa 4-10 lezija. Inicijalne manifestacije MS-a u dečijem uzrastu ne razlikuje se u mnogome od MS-a kod odraslih po karakteristikama i toku bolesti.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	5.03.2015.

Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad
Faculty
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD tesis
Author: AU	Vesna Suknjaja
Mentor: MN	Prof. dr Čongor Nadj
Title: TI	The correlation of time beginning Multiple sclerosis with clinical features, disease course, magnetic resonance imaging features, and presence oligoclonal band in cerebrospinal fluid
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	7 chapters / 90 pages/ 4 pictures/3 figure/ 21 tables/ 193 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Neurology
Subject, Key words SKW	Multiple Sclerosis; Early Diagnosis; Signs and Symptoms; Neurologic Manifestations; Recurrence; Disease Progression; Epidemiology; Magnetic Resonance Imaging; Child; Adolescent; Adult
UC	616.832-004.2-073/-08-053.2
Holding data: HD	Library of School of Medicine, Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>INTRODUCTION: The onset of multiple sclerosis (MS) in childhood poses diagnostic and therapeutic challenges. Although the onset of MS in childhood typically predicts a favorable short-term prognosis, some children are severely disabled. Either physically or cognitively, and more than 50% are predicted to enter the secondary-progressive phase of the disease by the age of 30 years. Immunomodulatory therapies for MS and their safe application in children can improve long-term prognosis.</p> <p>AIM: We sought to identify clinical and diagnostic features in children which implicate to early diagnosis of MS in children. We aimed to determine the clinical features, cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging (MRI) features of children and their comparison with adult MS patients.</p> <p>METHODS: In this retrospective/prospective study we present data from 152 patients with clinical isolated syndrome (CIS) for the first time, which are obtained through Clinic of Neurology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad from January 2003 to January 2015. Patients were divided into two groups - in the first group patients 51 with early onset of disease before 18 years, and second group patients with adult onset disease (20-55 year). Patients were observed for a minimum one year. The common presenting symptoms, gender, MRI findings,</p>

oligoclonal band (OCB) and Visual evoked potential findings, course of disease, family history were compared between the two groups and with time of second relaps. To test the difference between groups was used Chi-square Pearson product moment test, and to test the strength of connection used is a Kramer V. Population data are processed Men-Whitney U test.

RESULTS: Of the total number of respondents, in the Group of patients with early beginning MS the ratio of women and men was 1.3:1, and in the group of adult MS patients 2, 2:1. From the results we can see that fewer than expected has patients born in the months December (4.6%) and January (5.9%), and higher than expected in a March (11.3%) and July (10.6%), which is not statistically significant ($p = 0,726$). According to the manifestation of disease in children 17.6% has a polifocal onset, and in adults 37.6% has a polifocal onset. Polifocal beginning is significantly over represented in adult MS patients ($p = 0,020$). Motor disorder ($P = 0,010$) and sensory disabilities ($P = 0.006$) are more present as the initial manifestation illness in the adult. They not found statistically significant differences in the representation of optic neuritis ($p = 0,366$ or $p > 0.05$) and ataxia ($p = 0.791$) in these two groups. The most common initial symptom in children, almost in the same scale are the optical neuritis (35.3%) and ataxia 6 (35.3%). In a group of adult patients sensory disturbances (41.6%) are the most common initial symptom, right behind him follows a motor disturbens (37.6%). According to the number of lesions on the MRI exam, in a group of subjects with early MS more are they less than four lesions, than is the case in the group adults. The ratio of the number of patients with 4-10 and over 10 symmetrical lesions in both groups. Correlation between the time of the beginning of the MS and the number of lesions seen on MRI is statistically significant and insignificant ($P = 0.06$). There was no statistical significance in the presence of lesions in the corpus callosum indicates between these two groups of patients ($P = 0,920$). Application of Fisher the exact test case that is in this case a statistically significant ($p = 0.034$). We can say

that the group with the early start of MS and the one with the usual beginning of significantly different, tumefactive lesions are present in patients with early onset MS. Positive oligoclonal bands are more present in a group with adult MS patients ($P = 0.018$). In our group of respondents when we track time appear another relapse, minimum one year, 11 children (21,6%) had no deterioration, while the 40 children had worsening (78,4%). The median at groups of children for the appearance of second relapse is 12 months. In the adult these 22 (21,8%) had another relapse for tracking period, while 79 (78.2%) had another relapse. The average amount of time in the adult patients relapse to another is 9 months. In a group of children there are no statistically significant differences in the relative number of lesions seen on the initial MRI examination and time show up another relapse ($p = 0,884$). In adults there is a significant difference in relapse time between groups with fewer than four lesions and groups with 4-10 lesions ($p = 0.09$). Pressures are patients with positive and negative oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid in both groups with the time of occurrence of the first downturn, when the correlation is not get statistically significant difference in the children ($P = 0.598$) or in a group of adults ($P = 0,133$). In patients with early starting stacks is a negative family history, and often the presence of MS and other immunological diseases ($P = 0,042$).

CONCLUSIONS: Polifocal beginning is more common in adults, positive oligoclonal bands are less positive in children, with children being the most common initial symptom is optic neuritis, in adult sensitive and motor disturbances. Tumefactive lesions are present in patients with early onset MS. Less than four lesions are more common in children on the initial MRI examination, which is probably connected with the time of the real onset of the disease and its clinical manifestation in the group of children there are no statistically significant differences in relation to the number of lesions seen on MRI at the initial examination and the timing of another relapse. For adults there is a significant difference in time of relapse between

	<p>the groups with less than 4 lesions and groups with 4-10 lesions.</p> <p>Children onset MS does not significantly differ from that it has been typically seen in adults in terms of major clinical manifestations and course of disease.</p>
Accepted on Senate on: AS	5.03.2015
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

“Dok god ima mraka, ima i svanuća!”

Ivo Andrić

Mojoj majci....

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1 Multipla skleroza.....	1
1.1.1. Kratka istorija duge priče.....	1
1.1.2. Definicija multiple skleroze	2
1.1.3. Incidenca javljanja multiple skleroze u dečijem uzrastu.....	6
1.1.4. Demografski podaci.....	7
1.1.5. Kliničke karakteristike demijelinacije kod dece.....	7
1.1.6. Akutni diseminovani encefalomijelitis.....	8
1.1.7. Klinički izolovani sindrom.....	9
1.1.8. Neuromijelitis optika.....	12
1.2. Spečificnosti Multiple skleroze kod dece	13
1.3. Imunološki mehanizam demijelinizacije.....	19
1.4. Genetska osnova i uticaj faktora spoljašnje sredine na pojavu MS-a.....	22
1.4.1. Geografska lokalizacija.....	23
1.4.2. Vitamin D.....	23
1.4.3. Infekcija i vakcinacija.....	24
1.5. Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze.....	25
1.6. Terapija multiple skleroze kod dece.....	27
1.6.1. Terapija akutnog pogoršanja.....	27
1.6.2. Imunomodulatorna terapija.....	28
1.7. Tok multiple skleroze i učestalost relapsa.....	29
1.8. Onesposobljenost.....	32
1.8.1. Kognitivni deficit.....	33
2. Predmet i ciljevi istraživanja.....	35
3. Materijal i metode.....	36
3.1. Pacijenti-subjekti istraživanja.....	36
3.2. Određivanje parametara koji se prate.....	37
3.3. Statistička analiza podataka.....	39
4. Rezultati istraživanja.....	41
4.1. Poređenje pacijenata prema vremenu nastanka bolesti.....	41
4.1.1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata.....	41
4.1.2. Nalazi nuklearne magnetne rezonance.....	47

4.1.3	Nalazi oligoklonalitete u likvoru.....	49
4.2	Učestalost pogoršanja u odnosu na broj lezija viđenih na MRI.....	50
4.3	Učestalost pogoršanja u odnosu na prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru.....	52
4.4	Učestalost pogoršanja u odnosu na kliničke karakteristike bolesti.....	53
5.	Diskusija.....	56
5.1	Kliničke osobnosti multiple skleroze ranog početka.....	56
5.2	Osobnosti oligoklonaliteta kod ranog početka MS-a.....	61
5.3	Nalaz vizuelnih evociranih potencijala.....	65
5.4	Nalaz nuerlearne magnetne rezonance kod multiple skleroze sa ranim početkom.....	66
5.5	Nedostatak studije.....	74
6.	Zaključak.....	75
7.	Literatura.....	76

1.UVOD

1.1 Multipla skleroza

1.1.1 Kratka istorija duge priče

Kliničke karakteristike Multiple skleroze (MS) prvi je opisao Šarko (Charcot) između 1829-1849 god. (1,2) i definisao je kliničkim trijasom: tremor, ataksija i smetnje govora (3). Iako je Šarko imao neke sumnje u postojanje dečijeg MS-a njegov učenik i savremenik Pjer Mari (Pierre Marie) je opisao 13 slučajeva MS-a sa ranim početkom (4). Schupfer je zatim 1902 god, opisao 59 slučajeva dece sa MS-om. 1904 god Muller je (5) izdao monografiju sa opisima slučajeva dečijeg MS-a čija se potvrda zasnivala na nalazima autopsije. Međutim, bilo je očigledno da mnogi opisani slučajevi, čija se dijagnoza zasnivala isključivo na kliničkoj slici, nisu tačni. U vreme ovih opisa, mnoge hereditarne demijelinacione bolesti nisu bile prepoznate. Terminom difuzna skleroza opisivane su mnoge bolesti od hereditarnih (metaboličkih) preko inflamatornih do demijelinacionih. Tek nakon pola veka, kada je i hereditarna leukodistrofija bila opisana i definisana, postalo je jasno da postoji i urođena i stečena bolest bele mase.

Schilder je znatno doprineo uvećanju zabune o prirodi demijelinacione bolesti u dečijem uzrastu, serijom publikacija koje je izdao od 1912 do 1924 god. U kojima je opisao bolest kod 14-o godišnje devojčice koja je preminula 4,5 meseca nakon pojave prvih simptoma a neuropatološki nalaz je ukazao na velike, obostrane, demijelinacione lezije. Kao i u još dva slična, opisana slučaja, ovaj oblik bolesti koji danas prepoznajemo kao posebnu, malignu formu MS-a, Schilder je opisao kao akutni tip dečijeg MS-a (6,7).

Osim sporadičnih prikaza slučaja, dečiji MS je prepoznat kao zaseban entitet tek kasnih pedesetih godina prošlog veka (8-10). Gall i saradnici su 1958 god objavili prvu retrospektivnu studiju o dečijoj MS (9).

Jedan od problema ovih, prvih prikaza sa kojima su se sretali autori radova, je bila i definicija detinjstva. Neki autori su uključivali pacijente sa početkom bolesti pre 18 god, dok su drugi uzimali pubertet kao granicu između detinjstva i odraslog doba. Do tada najveća studija iz ove oblasti objavljena je 1987 god, Duquette i saradnici su opisali 125 pacijenta sa početkom MS-a pre 16. godine (11,12).

1.1. 2. Definicija multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) je hronično, inflamatorno, demijelinizaciono, degenerativno, rekurento oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS) kod dece i odraslih. MS se karakteriše patološkim perivaskularnim infiltratima mononuklearnih inflamatornih ćelija, demijelinacijama, gubitkom aksona i gliozom dominantno u beloj masi (ne štedeći ni sivu masu), sa formiranjem plakova u mozgu i kičmenoj moždini. Klinički, pacijenti oboleli od MS-a pokazuju mnoštvo neuroloških simptoma koji su rasprostranjeni u vremenu i prostoru, i koji se javljaju ili kao iznenadni ataci bolesti ili imaju laganu progresiju. MS se najčešće karakteriše relapsno remitentnom formom (RR), koja podrazumeva pojavu novih ili pogoršanja postojećih neuroloških tegoba koji imaju potpuni ili delimični oporavak, a traju od nekoliko dana do nekoliko meseci i odvojeni su različitim periodom stabilnog neurološkog stanja bez klinički manifestne bolesti. Oko 10-15% pacijenata ima primarno progresivnu formu bolesti (PPMS) koja se karakteriše akumulacijom neurološkog deficita od početka bolesti. Postoji i progresivno relapsna forma bolesti (PRMS) sa laganom akumulacijom tegoba uz periode jasno definisanih pogoršanja. Tokom vremena pacijenti koji imaju RRMS prelaze u sekundarno progresivnu formu bolesti (SPMS). Najčešće je teško, naročito na početku bolesti, nakon pojave inicijalnih simptoma predvideti dalji tok bolesti.

Multipla skleroza je hronična, neurodegenerativna bolest koja najčešće počinje kod mlađih odraslih osoba (prosečne starosti od 20 do 40 godina) i karakteriše se ponavljajućim inflamatorno demijelinacionim napadima koji zahvataju različite delove CNS-a u različitim vremenskim intervalima. Osnovna karakteristika MS-a je diseminacija u vremenu i prostoru. To je bolest sa neizvesnom prezentacijom i prognozom, čija je etiologija još uvek nepoznata. Poslednja istraživanja ukazuju na to da je za nastanak MS-a zajedničko dejstvo genetske osnove, po tipu poligenetskog nasleđivanja ali i uticaja spoljašnjih faktora (13). Žene oboljevaju češće od MS-a u odnosu 2:1 od muškaraca. Kod više od 10% obolelih od MS-a prvi simptom bolesti se javio u detinjstvu (14-17). MS je bolest koja tokom vremena vodi do različitog stepana onesposobljenosti. Kod dece je relapsno remitentna forma najčešća, javlja se u 95% slučajeva, a sekundarna progresija sa dostizanjem Extended Disability Status Scale (EDSS) 6 koja podrazumeva mogućnost hodanja uz jednostranu asistenciju (bez odmora manje od 100m) se dostiže prosečno 28 god nakon pojave inicijalnog simptoma (18).

Stečena bolest bele mase je u dečijem uzrastu retka i manifestuje se psihičkom i fizičkom onesposobljenošću i najčešće se javlja kao inicijalni simptom MS-a.

Postoje i druge bolesti bele mase koje su karakteristične za dečiji i adolescentski uzrast od kojih je najzastupljeniji akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM) koji je najčešće monofazna bolest, ali postoje i rekurentne forme.

Klinička slika i tok bolesti kod pacijenata sa ranim početkom MS-a i odraslih pacijenata sa MS-om imaju svoje karakteristike, sličnosti i razlike koje će biti posebno obrađene u daljem tekstu.

Internacionalana Pedijatrijska Grupa za Multiplu sklerozu (IPMSSG) je objavila definiciju drugih bolesti bele mase i multiple skleroze (Tabela 1) u dečijem uzrastu, a koja treba da pomogne u svakodnevnoj kliničkoj praksi i budućim naučnim istraživanjima (19).

Prva manifestacija MS-a kod dece i odraslih je najčešće u vidu Klinički izolovanog sindroma (KIS). Definitivna dijagnoza MS-a kod dece može se postaviti nakon drugog demijelinacionog događaja tokom praćenja koje je najčešće dve godine (19).

Korišćenjem Mc Donald revidiranih kriterijuma iz 2010. god. u dečijoj populaciji, kod pacijenata koji su imali KIS, omogućeno je postavljanje definitivne dijagnoze relapsno remitentne forme MS-a nakon prvog ataka demijelinacije, a na osnovu diseminacije lezija u vremenu i prostoru, verifikovanih MRI pregledom (20).

Dijagnostički kriterijumi po McDonaldu za klinički izolovan sindrom (KIS) su: - monofazni klinički događaj koji ukazuje na jednu demijelinacionu leziju viđenu na MRI pregledu sa ili bez najmanje jednom asimptomatskom MR lezijom.

Po McDonald kriterijumima iz 2010. godine multipla skleroza se dijagnostikuje kada postoji jedan atak neurološkog deficita koji je posledica jednog ili više demijelinacionih lezija uz diseminaciju u vremenu i prostoru. Diseminacija u vremenu podrazumeva novi klinički tj. neurološki ispad ili novu promenu viđenu na kontrolnom MRI pregledu ili/i na istom snimku postojanje jedne lezije koja se prebojava kontrastom i jedne koja se ne prebojava kontrastom. Diseminacija u prostoru podrazumeva bar dve od četiri T2 hiperintenzne promene u tipičnim regionima za MS (paraventrikularno, jukstakortikalno i infratentorijalno).

Pogoršanje ili šub bolesti predstavlja pojavu novih neuroloških tegoba ili pojačavanje postojećih u trajanju od najmanje 24 sata.

Drugi šub bolesti smatra se atak pojave neuroloških simptoma mesec dana nakon prvog ataka ili pojava novih ili vraćanje starih simptoma tokom kortikosteroidne terapije, ili pojava tegoba mesec dana nakon kortikosteroidne terapije.

Ne postoji specifični biomarker kojim bi se mogla načiniti jasna distinkcija između monofaznog ADEM-a, KIS-a i MS-a kod inicijalne manifestacije. Takođe ne postoji biomarker kojim bi se eventualno mogao precizno predvideti tok i prognoza bolesti. U oba slučaja koriste se podaci o toku bolesti, nalazu izoelektričnog fokusiranja likvora tj postojanja ili nepostojanja oligoklonalnih traka u likvoru, nalaz Magnetne Rezonance (MRI).

Tabela 1: Definicija IPMSSG (19) za Inflamatorne demijelinacione bolesti CNS (2013)

- Akutni Diseminovani Encefalomijelitis (ADEM) monofazni – definiše se kao prvi polisimptomatski klinički događaj sa akutnim/subakutnim početkom, za koga predpostavljamo infektivni početak, koji mora uključiti postojanje encefalopatije (promene u ponašanju ili kvantitativni poremećaj stanja svesti a koja nije posledica febrilnosti)

- Nalaz MRI mozga pokazuje na multifokalne, velike (uglavnom difuzne, bilateralne lezije, >1-2cm) nejasno ograničene lezije, koje predominantno zahvataju belu masu, lezije sive mase (thalamus i bazalne ganglije) nisu retke. T1 hipointenzne lezije su retke.

Nakon tri meseca od početka bolesti nema novih simptoma, koa i novih lezija na MRI pregledu.

U koliko se pojave novi simptomi za tri ili više meseci nakon pojave prvog simptoma ili se pogoršaju ranije postojeći simptomi to se definiše kao:

-Multifazni ADEM: novi događaj, tri i više meseci nakon prvog događaja koji po neurološkoj distribuciji ukazuje na diseminaciju u prostoru.

- Klinički izolovan sindrom (KIS): Prva akutna klinička epizoda neuroloških simptoma koja može biti monofokalna ili multifokalna, ali ne uključuje encefalopatiju (osim ako nema i druge simptome poremećaja moždanog stable i povišene telesne temperature).

U klinički izolovan sindrom spadaju:

1)-transferazalni mijelitis: slabost i/ili poremećaj senzibiliteta obe noge ili sva četiri ekstremiteta, klinička slika se potuno razvije sedam dana od početka tegoba.

2)-stablarna simptomatologija, cerebelarna simptomatologija, piramidni i deficit senzibiliteta (hemisferični)

3)-Optički neuritis (ON): akutni ili subakutni gubitak vida uz još bar jedan znak: deficit u vidnom polju ili skotom, poremećaj kolornog vida, edem optičkog diska, ili patološki nalaz Evociranih vizuelnih potencijala (VEP).

-Neuromijelitis optika (NMO): pacijent koji u kliničkoj slici ima optički neuritis i akutni mijelitis u isto ili različito vreme. Takođe dijagnostički kriterijum je i postojanje mijelitisa verifikovanog MRI pregledom koji zahvata više od 3 kičmena pršljena, ili pozitivna Anti-aquaporin-4 igG antitela. Nalaz MRI endokranijuma ne sme zadovoljavati kriterijume za MS.

Tabela 2: IPMSSG definicija Multiple skleroze

Multipla skleroza (MS) – Dve ili više klinički manifestne epizode demijelinacije CNS-a diseminovane u vremenu (sa razmakom najmanje 30 dana) i prostoru, a koje nisu ADEM.

Jedan klinički manifestni demijelinizacioni događaj i MRI revidirani MC Donaldovi kriterijumi zadiseminaciju u vremenu i prostoru.

Za decu stariju od 12 godina:

-diseminacija u prostoru se podrazumeva ako su na MRI pregledu opisane tri od navedenih stvari:

1) ≥ 1 periventrikularna lezija

2) ≥ 1 jukstakortikalna lezija

3) ≥ 1 infratentorijalna lezija

4) ≥ 1 lezija kičmene moždine

-diseminacija u vremenu podrazumeva: novu T2 leziju viđenu na kontrolnom MRI pregledu ili leziju koja se prebojava gadolinijumskim kontrastom ≥ 3 meseca nakon inicijalnog događaja.

Tokom ovog istraživanja poseban akcenat je stavljen na odlike demijelinacione bolesti sa ranim početkom, tj kod pacijenata koji su uzrasta do 19 god. života.

1.1.3 Incidenca javljanja multiple skleroze kod dece

Ukupan broj pacijenata obolelih od MS-a u svetu, procenjuje se na 2-2.5 miliona. Incidenca pojave MS-a u dečijem uzrastu je različita u odnosu na geografsku rasprostranjenost. Odavno je primećeno da se incidenca pojave MS povećava udaljavajući se od Ekvatora ka polovima. Velika incidenca dečijeg MS-a se javlja u zemljama Severne Evrope i Kanadi, manja u Južnoj Evropi, a savim mala u Japanu, Kini i Indiji (1). U Americi je prema studiji koja je koristila kao izvor veliku kalifornijsku bazu podataka incidenca demijelinacionog događaja u dečijoj populaciji 1,66 na 100000 dece na godišnjem nivou, dok je incidenca dijagnostikovanog MS-a u dečijem uzrastu 0,51 na 100000 dece na godišnjem nivou (22). Prosečna starost dece kod kojih je dijagnostikovano MS su uzrasta između 11 i 12 godina, u 20% slučajeva su bili mlađi od 10 godina, dok je najmlađi pacijent koji je ušao u istraživanje imao manje od 2 godine. Incidenca pojave prvog demijelinizacionog događaja u Velikoj Britaniji je 9,83 na milion dece godišnje. Ovo je do sada najveća incidenca prijavljena u prospektivnim studijama (23). Dve ranije studije sprovedene u Kanadi (2004-2007) i Nemačkoj (1997-1999g) pokazale su da se incidenca kreće od 3,7 do 9 na milion dece godišnje (24,25).

Epidemiološka istraživanja u Engleskoj i Velsu ukazuju na incidencu MS-a kod odraslih od 110/100000 (26). Incidenca pojave multiple skleroze u Srbiji se procenjuje na 143/100 000 (25). U republici Srbiji ne postoji registar obolelih od MS-a. Postoje epidemiološke studije na manjim geografskim prostorima, ti podaci su divergentni. U Vojvodini nisu rađena epidemiološka ispitivanja od šezdesetih godina prošlog veka. Na teritoriji grada Vršca koji ima 74 000 stanovnika ima 152 bolesnika obolela od MS-a što je 200/100 000 stanovnika (usmena komunikacija Č. Nađ). Pouzdani registri bolesti postoje u Skandinavskim zemljama. Istraživanja *Alonsa* (25) je pokazalo da se povećava incidence oboljevanja od MS-a. Isti istraživač je utvrdio da je odnos žensko- muškog pola kod pacijenata porastao na štetu žena.

1.1.4 Demografski podaci

U populaciji odraslih pacijenata MS se najčešće vezuje za belu rasu, a geografski za Severnu Evropu. Skorašnja američka studija (Kaiser Permanente members, medical report review) koja se bavila KIS-om i MS-om u dečijoj populaciji, pokazala je da su ovi entiteti češći kod afroamerikanaca nego kod latinoamerikanaca (22).

Jedna japanska multicentrična studija (27) je pokazala da je odnos dečaka i devojčica kod kojih je dijagnostikovano ADEM 2,3: 1 i da je ADEM tri puta češći nego MS u japanskoj populaciji.

Ovakva demografska rasprostranjenost išla bi u prilog i hipotezi, na osnovu koje je uticaj spoljašnje sredine, pre svega uticaj vitamina D značajan za patogenezu bolesti.

1.1.5. Kliničke karakteristike demijelinacije kod dece

Prvi atak demijelinacije u detinjstvu se karakteriše raznovrsnim neurološkim deficitom koji može da bude mono ili polisimptomatski i koji može da se javi akutno ili subakutno kod prethodno zdravog deteta. U jednoj velikoj studiji, kao prva klinička manifestacija demijelinacionog oboljenja označena je lezija dugih puteva (motornih, senzornih, poremećaj sfinktera) u 76% , zatim se javljaju stablarni simptomi u 41% slučajeva, dok se optički neuritis javlja u 22% slučajeva a transferzalni mijelitis u 14% slučajeva (21). U istoj studiji 70% dece je imalo polifokalni početak, dok je 30% dece imalo monofokalnu prezentaciju. Monosimptomatska prezentacija je češća kod adolescenata. U KIDMUS studiji koja obuhvata 296 dece sa akutnim demijelinacionim događajem, 81 je imalo polifokalni početak, 119 je imalo ADEM-a a kod 96 dece se već sa prvim kliničkim ispoljavanjem mogao dijagnostikovati MS (na osnovu MRI nalaza) (21).

Najčešći neurološki simptomi koji se javljaju u detinjstvu i adolescenciji, kao manifestacija prvog demijelinacionog događaja su:

- Obostrani gubitak vida (obično je vremenska razlika između gubitka vida na jedno i drugo oko 30 dana)
- Jednostrani gubitak vida
- Dvoslike
- Internuklearna oftaloplegija(INO)

- trnjenje i bol u predelu lica
- slabost jedne polovine lica i tela
- znaci disfunkcije moždanog stabla
- gubitak osećaja za površni i duboki senzibilitet
- poremećaj sfinktera
- smetnje ravnoteže (ataksija stajanja i hoda)
- ataksija ekstremiteta
- encefalopatija
- groznica
- ukočenost vrata
- glavobolja
- epileptični napadi
- vrtoglavica
- zamor
- Lermiteov znak (osećaj spušanja elektriciteta duž kičme pri antefleksiji glave)

U daljem tekstu biće navedene osnovne karakteristike monofaznih i rekurentnih demijelinacionih oboljenja, koje u svojoj prvoj kliničkoj manifestaciji predstavljaju dijagnostički i prognostički izazov.

1.1.6. Akutni diseminovani encefalomijelitis

Akutni diseminovani encefalomijelitis (ADEM) se definiše kao epizoda upale CNS-a, akutno/subakutnog toka, polifokalnih neuroloških simptoma uz prisustvo obavezne encefalopatije (promena u kvantitativnom ili kvalitativnom aspektu stanja svesti) (19). Intenzite simptoma kod ADEMA može biti različit; nekada je to blaži oblik bolesti sa pospanošću i glavoboljom, ali u nekim slučajevima dolazi do razvoja kome, decerebracija što zahteva hospitalizaciju u jedinicama intenzivne nege, a na žalost u nekim slučajevima dođe i do smrtnog ishoda (28).

Dijagnostički kriterijumi zahtevaju da pri postavljanju dijagnoze ADEM mora da postoji encefalopatija. Ponekad ne postoji podatak ili dokaz o ranije postojećem infektu, koji je prethodio bolesti, tada se dijagnoza zasniva na MRI nalazu. Kod ADEMA MRI nalaz karakterišu T2 hiperintenzne promene bele mase mozga i kičmene moždine, ali ono što je karakteristično su demijelinacione lezije u sivoj masi (bazalne ganglije i talamus). Međutim nalaz MRI kod ADEMA nije posebno specifičan, te je u nekim daljim istraživanjima potrebno otkriti sve druge specifičnosti ove bolesti.

ADEM je znatno češći u dečijem uzrastu nego kod odraslih, zbog toga nema podataka o incidenci ADEMA kod odraslih. Prema dostupnim podacima, incidenca ADEMA kod dece je 0,7-4 na milion dece godišnje (29,30). ADEM se češće javlja kod dece mlađe od 10 godina, jednakog odnosa između dečaka i devojčica. Kod ADEMA se češće javlja groznica, meningizam i epileptični napadi nego kod KIS-a. U najvećem broju slučajeva nakon nekoliko nedelja pacijenti se oporave u znatnoj meri, međutim u malom broju slučajeva može da dođe do fizičke, psihičke i kognitivne onesposobljenosti različitog stepana, na žalost u nekim slučajevima i do smrti.

ADEM je najčešće monofazno, akutno oboljenje. Pojava novih simptoma u roku od tri meseca nakon inicijalnih simptoma smatra se istim atakom. U slučaju ponavljanja tegoba i simptoma koji ukazuju na ADEM , radi se ili o rekurentnom ili o multifaznom ADEMU (Tabela 1).

U 20% slučajeva ADEM je inicijalni demijelinacioni događaj koji će kasnije prerasti u multiplu sklerozu, zato je svako ponavljanje demijelinacionih ataka sugestivno na MS.

1.1.7. Klinički izolovani sindrom

Klinički izolovan sindrom (KIS) je prva epizoda klinički manifestnog neurološkog deficita koja je najverovatnije posledica demijelinacije, tj simptoma od strane CNS-a koja može da bude polisimptomatska i monosimptomatska (Tabela 1), ali mora biti isključeno postojanje encefalopatije osim u slučaju plaka u moždanom stablu. Na MRI se opisuju zone demijelinacije koje mogu biti simptomatske ili neme.

Klinički izolovan sindrom je entitet koji sa mnogo većim rizikom nego ADEM može da pređe u MS ponavljanjem ataka bolesti (31).

Tabela 3. Klinički izolovan sindrom se klasifikuje u 5 različitih tipova (32):

Tip 1 KIS: klinički monofokalni, postoji najmanje jedna asimptomatska MRI lezija

Tip 2 KIS: klinički multifokalan, postoji najmanje jedna asimptomatska lezija na MRI

Tip 3 KIS: klinički monofokalni, MRI može biti normalan; bez asimptomatskih MRI lezija

Tip 4 KIS: klinički multifokalan, MRI može biti normalan; bez asimptomatskih MRI lezija

Tip 5 KIS: ne postoji klinička prezentacija bolesti ali je MRI sugestiv na MS

Primeri monofokalnog klinički izolovanog sindroma su:

Transverzalni mijelitis

Optički neuritis (unilateralni ili bilateralni)

Neurološki ispadi nivoa moždanog stabla, cerebeluma ili dugih, motornih tj senzitivnih puteva

Najčešći klinički izolovani sindromi koji se javljaju kod dece su: 1) transverzalni mijelitis i 2) optički neuritis.

1) Transverzalni mijelitis

Transverzalni mijelitis (TM) je demijelinaciono oboljenje kičme. Češće se javlja kod odraslih ali se i u dečijoj populaciji javlja u 20% slučajeva kao inicijalni symptom demijelinizacionog oboljenja (33). Dve prospektivne studije u Kanadi (30) i Engleskoj (34) su pokazale da je incidenca pojave transverznog mijelitisa 2 na milion dece i 1.7 na milion dece. U skorijoj literaturi je trend da muška deca češće oboljevaju od TM. Postoje dva pika bolesti u dečijem uzrastu u odnosu na životnu dob, prvo su deca mlađa od 5 godina, a druga deca starija od 10 godina (33,34). U studijama koje su se bavile odraslim pacijentima sa TM prikazan je još jedan pik bolesti između 30-39 godina (35).

Radna grupa za transverzalni mijelitis (TMCNG) je 2002 god. objavila kriterijume za postavljanje dijagnoze idiopatskog transverznog mijelitisa:

- Pojava senzornih, motornih simptoma ili autonomne disfunkcije nivoa kičmene moždine
- Obostrani znaci ili simptomi (pri čemu ne moraju biti simetrični)

- Jasno definisan nivo senzibiliteta
- Inflamacija koja je dokazana pleocitozom u likvoru, povišenim IgG indeksom ili prebojavanjem gadolinijumskim kontrastom na MRI pregledu.

Preporuka je: u slučaju ako ni jedan od navedenih kriterijuma nije zadovoljen, ponoviti MRI i lumbalnu punkciju između 2. i 7. dana nakon početka tegoba.

- Progresija bolesti se javlja od 4 sata od pojave simptoma do 21 dana od pojave simptoma
- Potrebno je isključiti procese koji bi napravili ekstraaksijalnu kompresiju medule neuroimidžingom (MRI).

Ono na šta bi još trebalo obratiti pažnju je:

- 1)Da li postoji podatak o ranijem zračenju u predelu kičme, u poslednjih 10 godina?
- 2)Da li simptomi zadovoljavaju ishemiju u teritoriji irigacije arterije spinalis anterior (ASA)?

Internacionalna Pedijatrijska MS istraživačka grupa (IPMSSG) je 2013g klasifikovala TM kao podgrupu klinički izolovanog sindroma (19).

Klinička slika TM zavisi na kom nivou kičmene moždine se nalazi demijelinacija i koliko je ekstenzivna. Klinička slika se uglavnom sastoji od poremećaja piramidnog sistema (slabost ekstremiteta), senzornih znakova i autonomne disfunkcija. Simptomi ne moraju biti simetrični i različiti su po intenzitetu. U koliko su zahvaćeni senzorni putevi kičmene moždine postojaće takozvani nivo senzibiliteta koji jasno upućuje na patološki proces određenog nivoa kičmene moždine. Pidcock i sadanicu su našli da se najveći broj TA javlja u torakalnoj kičmi, što je potvrdilo i nekoliko drugih studija (33). Period oporavka može da traje nekoliko godina nakon početka bolesti, pravilo je da se prvo oporavi motorna funkcija u odnosu na autonomnu. Kod odraslih se za određivanje stepena onesposobljenosti koristi skala Američke asocijacije za spinalne povrede- ASIA skala.

2) Optički neuritis

Optički neuritis (ON) je najčešći KIS kod dece. ON se definiše kao gubitak vida na jedno ili oba oka pri čemu bi trebalo da bude zadovoljen bar još jedan kriterijum: ispad u vidnom polju ili skotom, poremećaj kolornog vida, edem papile, patološki nalaz na vizuelnim evociranim potencijalima (VEP).

Skorašnja kanadska studija je ukazala da je incidenca ON kod dece 0,2 na milion dece (30). ON kao jednostrani tako i obostrani može biti prva manifestacija kako MS tako i neuromijelitis optika (NMO). Obostrani optički neuritis je češći kod dece nego kod odraslih. Teško oštećenje vida može da se oporavi u znatnoj meri, prosečno kod 70-80% dece vid se oporavi. Prema skorašnjim studijama 20-45% (36,37) dece je nakon ataka ON imala sledeći demijelinacioni događaj pri praćenju od dve godine. Indikativno je da su ON inicijalna manifestacija MS ili NMO, *Kaplan-Meier* analiza (38) je pokazala da se kod 13% pacijenata koji su imali ON nakon 10 godina dijagnostikuje MS, a kod 22% pacijenata tek nakon 23 godine posle ON Okularna koherentna tomografija (OKT) je n invazivna tehnika kojom se meri debljina retinalnih nevnih vlakana, na osnovu čega se određuje kvantitativni stepen gubitka aksona (39).

1.1.8. Neuromijelitis optika

Neuromijelitis optika (NMO) je inflamatorno, imunološki posredovano oboljenje koje zahvata optičke nerve i kičmenu moždinu koje mogu biti zahvaćene zajedno ili odvojeno u vremenu. NMO se karakteriše i postojanjem IgG antitela na astrocitne vodene kanale Akvaporin 4 receptore (AQP-4).

Internacionalna grupa za ispitivanje MS-a (IPMSSG) definisala je NMO prema navedenim kriterijumima:

- 1- Optički neuritis i/ ili akutni mijelitis
- 2- Lezija kičmene moždine mora da prelazi više od tri segmenta ili da su NMO antitela pozitivna

Na bazi skorašnjih kliničkih ispitaivanja, nalaza MRI i AQP-4 antitela: načinjena je revizija dijagnostičkih kriterijuma, uvedena su dva apsolutna kriterijuma:

1-Optički neuritis

2-Mijelitis

I najmanje dva od tri supurativna kriterijuma:

-Lezije kičmene moždine moraju se prostirati na površini većoj od dva vertebralna segmenta

-Da nalaz MRI ne zadovoljava poslednje Mc Donaldove dijagnostičke kriterijume za MS (41)

-Da su pozitivna AP4 antitela u serumu

Mnoga saznanja u odnosu na prisutna antitela na Aquaporin 4 receptore i promene na MRI pregledu pokazuju da su ovi kriterijumi praktično prevaziđeni ali novi nisu ustanovljeni.

1.2 Specifičnosti Multiple skleroze kod dece

Multipla skleroza je hronična neurodegenerativna bolest CNS-a, inflamatorno demijelinizaciona koja se karakteriše motornim deficitom, kognitivnim deficitom i smanjenim kvalitetom života. Multipla skleroza kod dece kao i kod odraslih uglavnom počinje klinički izolovanim sindromom, nešto ređe akutnim encefalomijelitisom. Još uvek ne postoji specifičan biomarker kojim bi mogla da se napravi razlika između MS-a, KIS-a i ADEMA, odluka lekara kliničara je zasnovana na kliničkoj slici, nalazu oligoklonalnih traka u likvoru i nalazu MRI.

Iz literature sledi da je MS u adolescentskoj populaciji vrlo sličan onom u odrasloj populaciji pacijenata obolelih od MS-a. Sporiji razvoj onesposobljenosti kod mlađih pacijenata u odnosu na odrasle obolele MS pacijente može se objasniti činjenicom da je manifestni početak bolesti sličan patofiziološkom početku bolesti, dok se kod odraslih pacijenata do trenutka manifestne bolesti, broj lezija progresivno umnožavao (19).

Svakako da postoje i razlike u kliničkoj slici, nalazu likvora i MRI nalazu kod mlađih pacijenata i pacijenata obolelih od MS-a

sa uobičajenim vremenom početka bolesti.

Multipla skleroza u dečijem i adolescentskom uzrastu se najčešće javlja u relapsno remitentnoj formi (RRMS) sa potpunim oporavkom nakon inicijalnog ataka. Tok bolesti kod dece i adolescenata sa MS je u 90% slučajeva RRMS, što je više nego u odrasloj populaciji (15,42,43,44). Primarno progresivna forma (PPMS) je mnogo ređa (2,3-7%) u MS u dečjem i adolescentskom uzrastu nego u odrasloj populaciji obolelih od MS-a gde iznosi 20-33% (42,43,44). Prvi atak kod pacijenata sa ranim početkom MS se manifestuje najčešće polisimptomatski, sa ataksijom, znacima popremećaja moždanog stabla, optičkim neuritisom, motornim i senzitivnim znacima. U slučaju od oko 5% pacijenata epileptični napad se javljao kao klinička manifestacija MS-a u ranom uzrastu, za razliku od odrasle populacije gde epileptični napadi uglavnom nisu karakteristika MS-a (48). Nekoliko kriterijuma nam pomaže da napravimo distinkciju kod prvog demijelinizacionog događaja kod dece između akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM) i MS a: starost iznad 10 godina, nepostojanje encefalopatije, porodična istorija o postojanju optičkog neuritisa ili MS-a govore u prilog da se radi o MS-u. Neke forme MS-a kao što su Marburg, Schilder ili Ballo mogu se manifestovati encefalopatijom i velikim tumefaktnim lezijama koje su slične lezijama u ADEM-u.

Najveća do sada načinjena prospektivna studija koja je pratila pedijatrijsku populaciju od 296 pacijenata sa demijelinacionim bolestima, KIDMUS (45), u trajanju od tri godine, nakon inicijalne demijelizacione epizode. Rezultati studije ukazuju da je 168 pacijenata (57%) imalo još dva ili više ataka i oni su dijagnostikovani kao MS, 40% je inicijalno dijagnostikovano kao ADEM, od tih 119 dece 29% je imalo epizodu nove demijelinacije te su reklasifikovani u MS.

Akumulacija onesposobljenosti i razvoj sekundarno progresivne forme MS-a u slučaju ranog početka bolesti traje duže od 15 godina nakon prvog ataka (45). Vreme od inicijalnog ataka do drugog šuba koji definiše bolest je nespecifično za predviđanje toka bolesti. Mlađa deca imaju duži interval od prvog do drugog ataka, prosečno 6 godina (46), za razliku od većine adolescenata koji imaju drugi atak u periodu od 12 meseci, i odraslih pacijenata kojima se drugi atak javlja za oko 6 meseci. Pacijenti sa ranim početkom bolesti za prosečno 10 godina dostižu onesposobljenost nivoa 4 na Extend disability status scale (EDSS) 4. Što je duži period za dostizanje tog nivoa onesposobljenosti nego kod pacijenata sa uobičajenim početkom MS-a, ali su i deca deset godina mlađa. Visok rizik od prelaza u sekundarno progresivnu formu koincidira sa visokom frekvencom relapsa i kratkim intervalom između ataka u prvih nekoliko godina bolesti. Nepotpuni oporavak nakon prvog šuba bolesti je takođe činilac koji ukazuje na

nepovoljnu prognozu bolesti i uvećavanja nivoa onesposobljenosti tokom vremena.

Smatra se da nema sigurne korelacije između pola, godina početka, polisimptomatske ili monosimptomatske prezentacije inicijalnih simptoma u predviđanju daljeg toka bolesti (42,47). Tokom KIDMUS projekta francuski istraživači našli su statistički značajnu korelaciju između polisimptomatskog početka bolesti i većeg stepena onesposobljenosti (45). Većina pedijatrijskih pacijenata obolelih od MS-a ima oko 11 ili više godina, što bi moglo da sugeriše na ulogu puberteta u pojavi bolesti (49).

Ranije je vladalo mišljenje da pacijenti sa početkom MS-a u dečjem i ranom uzrastu retko imaju pozitivne oligoklonalne trake u likvoru, a skorašnja istraživanja Bowell i saradnika potvrdila su postojanje pozitivnih oligoklonalnih traka u likvoru kod 24 od 25 pacijenata obolelih od MS-a (50). Oligoklonalne trake u likvoru su bile odsutne kod svih pacijenta sa ADEM-om. Takođe retrospektivna analiza 136 pacijenata obolelih od MS-a sa početkom bolesti pre 16-te godine je pokazala da je 92% dece imalo pozitivne oligoklonalne trake kao dokaz intratekalne sinteze imunoglobulina (51).

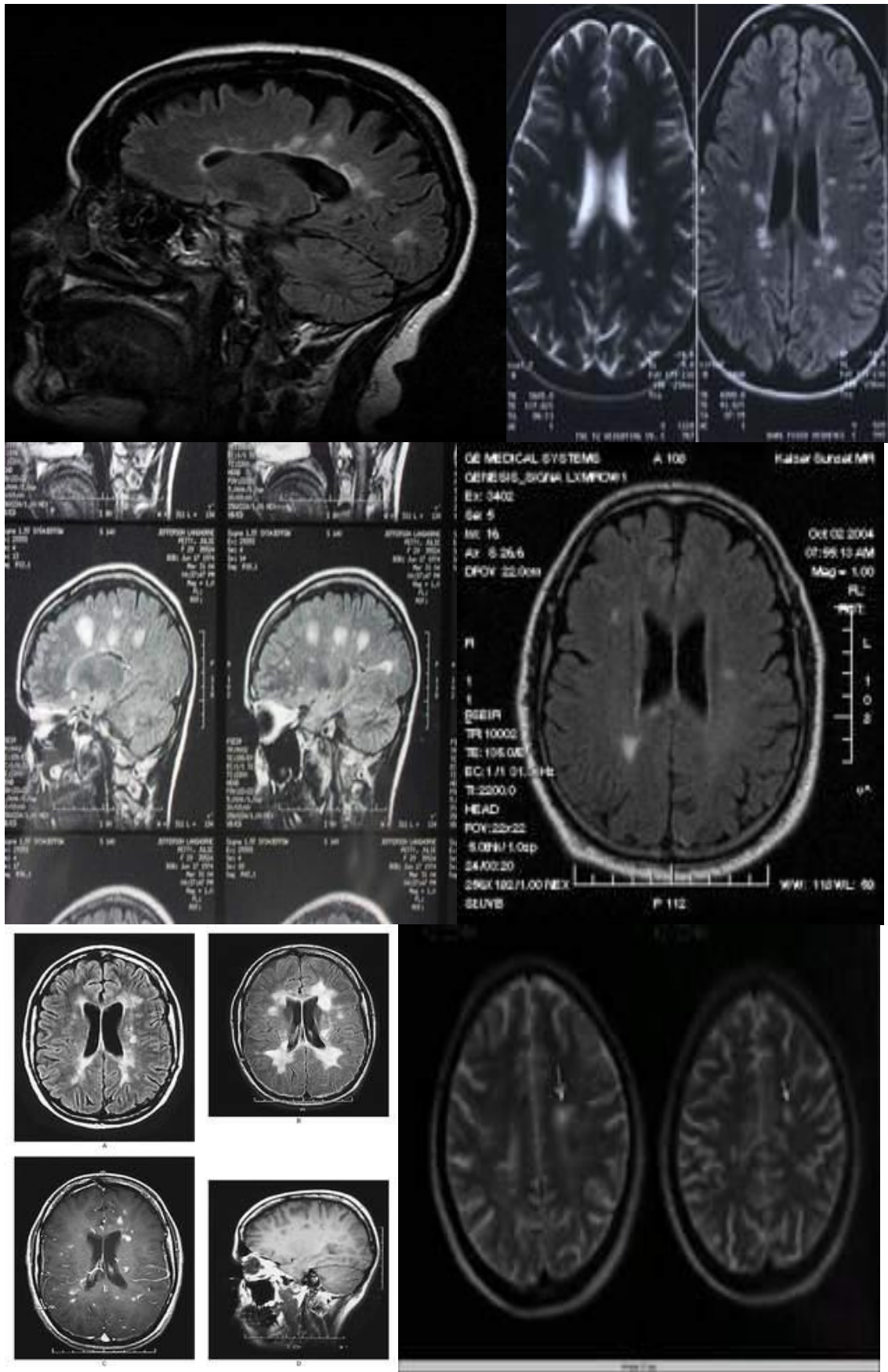
Multimodalni evocirani potencijali su test kojim se detektuju klinički neme lezije u vidnim putevima, moždanom stablu ili somatosenzornim putevima. U studiji Pohl i saradnika koja je obuhvatala 85 pacijenata sa prvim demijelinacionim događajem, vizuelni evocirani potencijali bili su patološki kod četrdesetosmoro dece od koji 29 nisu imali manifestaciju poremećaja optičkog nerva (29).

Nekoliko studija kod dece i kod odraslih su pokazale da MRI nije dovoljno senzitivan da napravi razliku između lezija koje se javljaju kod MS-a ili ADEM-a koji je najznačajni diferencijalno dijagnostički činilac (53,54,55). Mikaeloff i saradnici (53) su pokušali da na osnovu standardnih MRI sekvenci načine prediktivne obrazce za prognozu MS-a. To istraživanje je pokazalo: u grupi od 116-oro dece koji su imali inicijalni demijelinacioni događaj, 45% dece je imalo drugi šub i dijagnostikovano je kao multipla skelroza. MRI nalaz koji je nađen kod ove dece uključivao je lezije lokalizovane oko i u korpusu kalozumu i jasno definisane lezije u mozgu. Sličan obrazac pokazala je i KIDMUS studija, ali potvrda ovih nalaza se čeka u velikim studijama ili ponovljenim nalazima više malih studija. Smatra se takođe, da postojanje većeg broja klinički nemih lezija opisanih na inicijalnoj MRI kod pacijenata sa

klinički izolovanim inicijalnim sindromom (KIS) predstavljaju visoko prediktivni faktor za pojavu MS-a (45). Mnogi istraživači su se bavili prediktivnim faktorima koji bi sa velikom specifičnošću i senzitivnošću mogli da utiču tj da predvide dalji tok bolesti. Osim napred navedenih posebno su se istakli Callen i Varhey (Tabela 4).

KIDMUS (21)	Callen MS vs.ADEM (151)	Callen DiagnosticMS (151)	Verhey Mode (171)	McDonald 2010 (20)
1 od 2: -Lezije perpendikularne na korpus kalozum -prisustvo jasnih dobro, definisanih lezija	2 od 3: -odsustvo difuznih, obostranih lezija - prisustvo crnih rupa - dve ili više periventrikularne lezije	2 od 3: ≥5 lezija na T2 weighted images ≥2 periventrikularnih lezija ≥1 infratentorijalnih lezija	2 od 2: ≥ 1 Paraventrikularne lezije ≥1 hipointenzne lezije na T1 images	Više od 2: ≥1 periventrikularnih lezija ≥1 jukstakortikalnih ≥1 infratentorijalnih ≥ 1 kičmena moždina I ≥1 nova lezija u odnosu na predhodni snimak, ILLI prisustvo asimptomatske lezije koja se prebojava i ne prebojava kontrastom na istom snimku

Tabela 4 : pedijatrijski MRI kriterijumi za prelazak CIS-a u MS

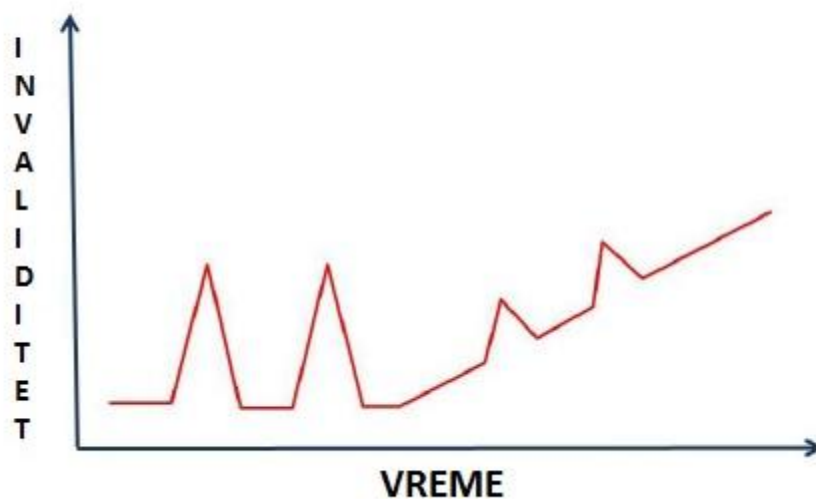


Slika 1: Nalazi MRI nekih od naših pacijenata

U do sada sprovedenim studijama koje su se bavile učestalošću relapsa kod dece pokazano je da su kod mlađih pacijenata relapsi u prve dve godine praćenja češći nego kod odraslih (57). Analizirana pojava relapsa kod dece je 0,9-1.1 dok je kod odraslih 0,5-1 (58,59). Češći relaps kod odraslih pacijenata u praćenju od dve godine od inicijalnog relapsa ukazuju na nepovoljniji tok bolesti i brže dostizanje većeg stepana onesposobljenosti. Do sada nije sprovedeno slično ispitivanje na populaciji mlađih pacijenta obolelih od MS-a.

Vreme od inicijalnog ataka demijelinacije do drugog ataka je kod MS-a varijabilan. Mlađa deca uglavnom imaju duži interval od prvog do drugog ataka (prosečno 6 godina), za razliku od adolescenata sa MS-om, koji uglavnom imaju drugi atak u roku od 12 meseci (21).

Grafikon 1: Uobičajeni tok multiple skleroze kod dece

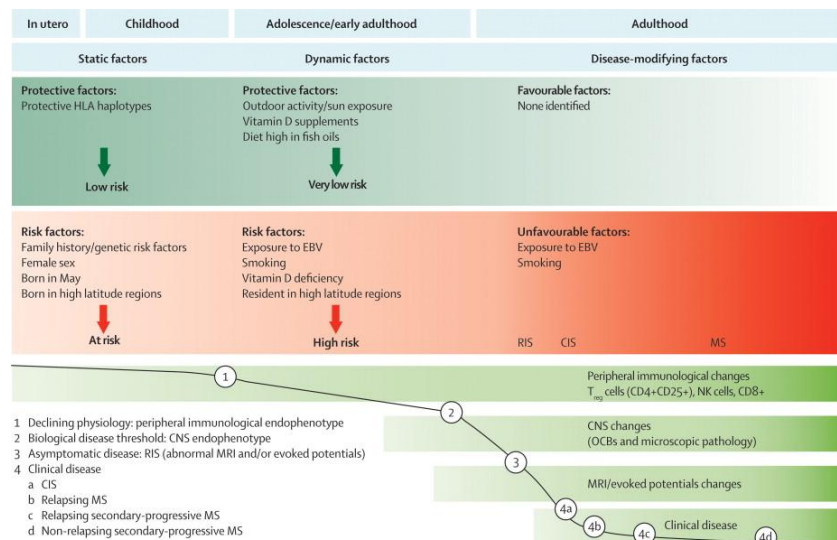


1.3 Imunološki mehanizam demijelinacije

Multipla skleroza spada u imunoposredovane bolesti, i svrstana je u autoimune bolesti. Nozološka klasifikacija u literaturi nije jedinstvena, tome doprinosi i širok spektar kliničkog ispoljavanja multiple skleroze. Pojedini autori (Zettl, 2012) demijenizacije bolesti dele na Spektrum MS obolenja i na druga demijenizaciona obolenja CNS, difencirajući ih dalje po kliničkom toku i manifestacijama, patohistologiji i imunološkim parametrima (63).

Etiologija i imunološki procesi su dinamičan proces sa učešćem različitih i promenljivih faktora u raznim fazama pre i tokom bolesti prema do sada objavljenim radovima Ramagopalana saradnika (83).

Slika 2: faktori rizika i protektivni faktori koji utiču na tok bolesti.



Slika preuzeta iz: Ramagopalan, Lancet Neurology, 9, (7) 2010, 730

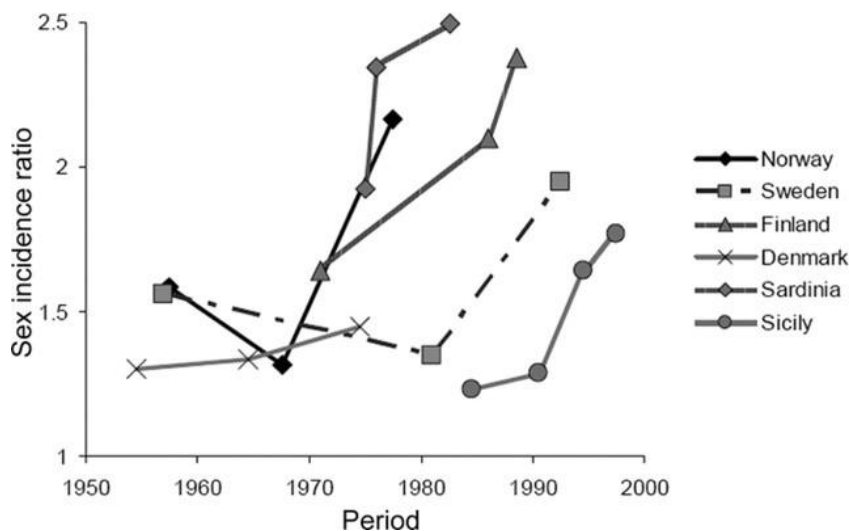
Postoji nekoliko pretpostavki o imunološkom mehanizmu aktivacije kod demijelinacije. Kod zdravih kao i osoba sa MS, CNS jeste zaseban imunološki komparman, u kojem prepoznajemo osobenosti delovanja i celularnog i humoralnog imuniteta, ali je u interakciji i sa ostalim delovima imunog sistema izvan CNS-a. (60,61). Aktivirane T ćelije mogu da prođu kroz krvno moždanu barijeru (KMB), potpomognute endotelom i lokalnim faktorima (62). U normalnim okolnostima ovi limfociti ne prolaze KMB i ne pokreću imunološku reakciju (60,61). Međutim, kada patrolirajući limfociti, u uslovima lokalne infekcije ili autoimune bolesti prepoznaju svoj specifični antigen u CNS-u (prezentovan perivaskularnim prezentujućim ćelijama) može doći do klasičnog autoimunog odgovora. Takav odgovor dovodi do narušavanja KMB i invazije velikog broja aktiviranih limfocita u parenhim CNS-a. Ovakav mehanizam razvoja imunološkog odgovora je kamen temeljac za stav po kome je početak bolesti u CNS-u

autoimune prirode (63).

Etiologija multiple skleroze, kao ni drugih autoimunih bolesti nije u potpunosti razjašnjena. U literaturi preovlađuje stav da je autoimuni proces multifaktorijalne etiologije, i pretpostavlja se da postoji sadejstvo genetskih faktora, infekcije u ranoj mladosti koja narušava imuni odgovor. U novije vreme se spominju kao kofaktori i brojni faktori okoline, u prvom redu Vitamin D. Kao i mikrobiom bakterija u našem digestivnom traktu, genom koji je oko 100 puta veću od humanog genoma, preko čije fluktuacije se objašnjava i mogući uticaj spoljašnjih faktora (ishrana, ..). Brojna istraživanja od pre jedne decenije bila su fokusirana na viruse kao etiološki faktor, Novo uvdenim pojmom viroma nazire se moguća reinkarnacija uloge virusa u nastanku MS.

Sve veća prevalenca i incidenca kako autoimunih obolenja tako i MS, posebno ženske populacije (25), koji ukazuje na kompleksnost među dejstva imunog sistema, genetskig faktora i spoljašnje sredine.

Grafikon 2: incidence i prevalence MS-a Evropi

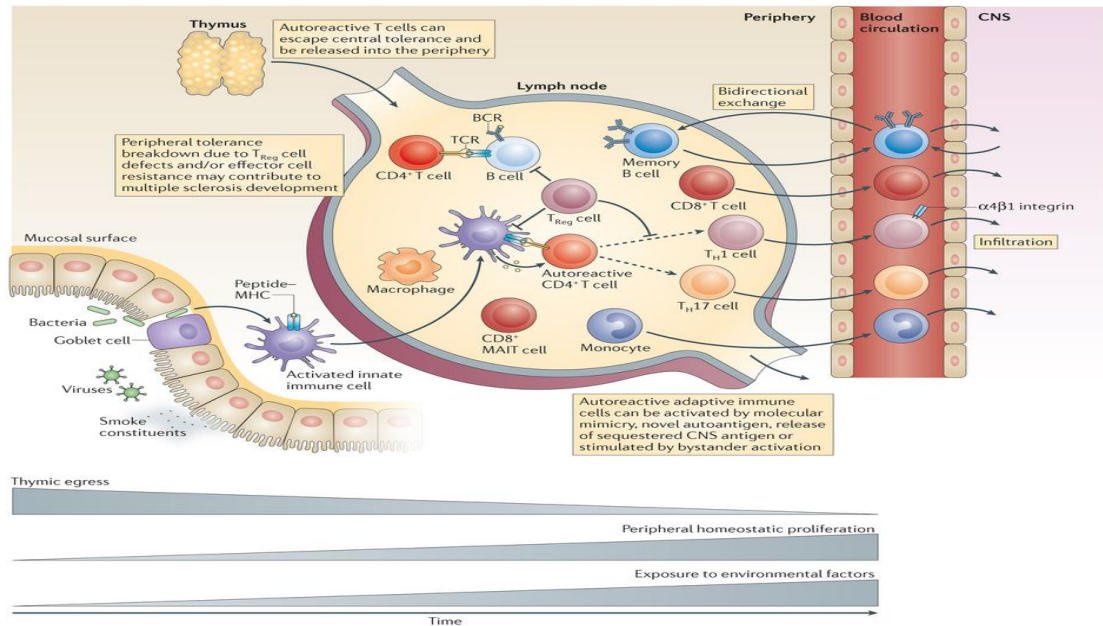


Slika preuzeta iz: Alonso, Neurology 2008;71(2):131.

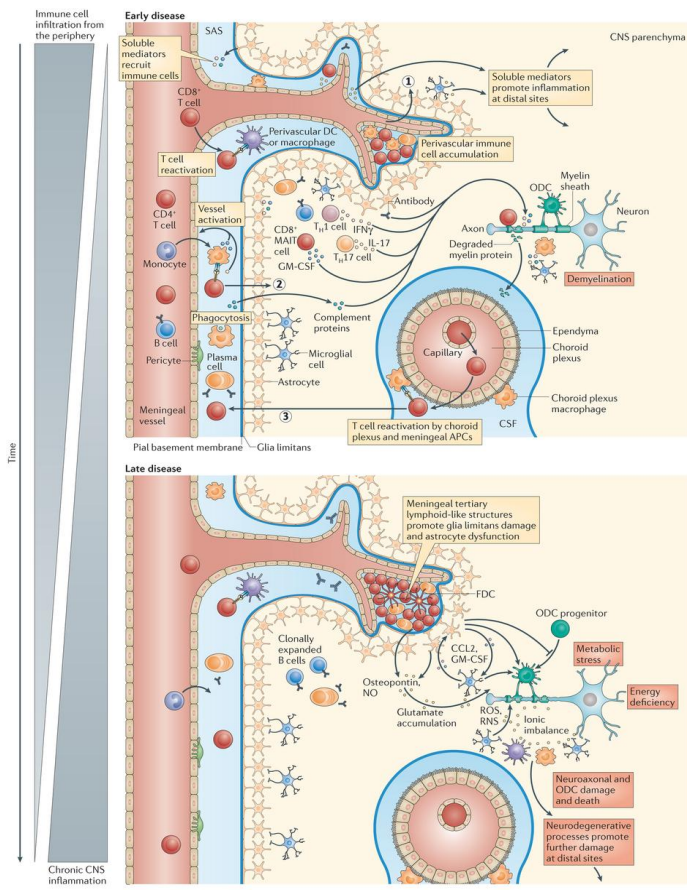
Taj trend povećane incidence prema *Koch-Henriksen i saradnicima* upućuju na veći značaj spoljašnjih faktora u nastanku MS (65).

Enciklopedijski prikaz imunoloških procesa kod multiple skleroze nalazimo u publikaciji *Dendruoa* (2015) u CNS, hematoencefalnoj barijeri i ostalim delovima organizma (68), čiji obim prevazilazi interes ove studije.

Slika 3 i 4: imunološki mehanizmi kod multiple skleroze



Nature Reviews | Immunology



Nature Reviews | Immunology

Slike preuzete iz: DendrouCA, NatRevImmunol.2015;15(9):550.

1.4 Genetska osnova i uticaj faktora spoljašnje sredine na pojavu MS-a

Multipla skleroza je retka kod Mongola, Japanaca, Kineza, Američkih Indijanaca, Roma (64) , i Eskima (65). Studije blizanaca su pokazale genetski uticaj sa stepenom konkordance od 25-30% (66). Oko 20% pacijenta obolelih od MS-a imaju bar jednog rođaka obolelog od MS-a. Blizina srodstva određuje intenzitet dejstva i značaj geneskog faktora, najizraženija je kod jednojajčanih blizanaca prema *Compstonu* (75).

Postojanje pozitivne porodične anamneze u pravcu MS-a kod pacijenata obolelih od MS-a je prijavljeno u 6-8% slučajeva (21,69,70), dok su retrospektivne studije sa dužim periodom praćenja opisale familijarnu prevalencu od oko 20% (71).

Sve se više pridaje značaja genetskom faktoru koji određuje reakciju domaćina na neki okidač iz spoljašnje sredine naročito kod dece obolele od imunoloških bolesti CNS-a. (72). Kod odraslih je najvažnija komponenta nasleđa koja se tiče MS-a je Glavni kompleks histokompatibilnosti (MHC). Skoro je u kandskoj pedijatrijskoj studiji, pokazano da je HLA-DRB1*15 značajan (OR=3,3 p<0,001) za razvoj MS-a (73). Kod odraslih pacijenata obolelih od MS-a međusobni odnos između HLA halotipova je ono što određuje MS rizik (74,75,6,77). Skoro su određene mutacije gena RANBP2 , tiamin trasnportnog gena SLC 19A3 i polimorfizam za karnitin palmitolil transferazu drugog gena kod dece sa rekurentnim encefalopatijama što daje mogućnost da su ovi ili drugi geni odgovorni ili učestvuju u patobiologiji ADEMA ili MS-a. Niske koncentracije vitamina D, potentnog imunomodulatora, mogu uticati na nastanak MS, kao i na nepovoljan tok MS. Većina gena koje se poveyuju sa MS locirana u regijama gena koje su odgovorne u diferencijaciji T limfocita. Analizom CD4+ T lifocita utvrđeno je da su IL2RA TAGAP target geni za D vitamin (62), što može predstavljati i objašnjenje načina delovanja D vitamina kod MS-a.

1.4.1 Geografska lokalizacija

Dugo se verovalo da se stopa oboljevanja od MS-a povećava udaljavajući se od ekvatora severeno i južno. Sadašnja saznanja o geografskoj distribuciji dece obolole od MS-a imaju drugačiji obrazac. Preliminarni podaci novih studija, govore da deca koja nisu belci, imaju značaju ulogu u pedijatrijskom MS-u (22).

Studija sprovedena u Severnoj Americi i Kanadi pokazala je da postoji više od očekivanog broja MS pacijenata ispod 18 godina koji su prva generacija Severnoamerikanaca a kojima su roditelji rođeni u Južnoj Americi ili Karipskoj oblasti, gde je MS inače manje zastupljen (78,79). Studije koje su ispitivale uticaj migracije ukazuju da je pubertet prelomna tačka u odnosu na koju se menja rizik za razvoj MS-a (80). Postoje dokazi da su indijanski i pakistanski imigranti koji su se doselili u Englesku, a koji su bili mlađi od 15 godina imali veći rizik za razvoj MS-a nego oni koji su se doselili posle 15. godine (81).

1.4.2 Vitamin D

U poslednje vreme uticaj vitamina D na razvoj i tok MS-a je interesantna i istraživana tema. Značaj vitamina D se zasniva na podatku da je populacija koja je izložena većem sunčevom zračenju manje podložna pojavi MS-a.

Za bolest se generalno veruje da je izazvana kombinacijom genetskih činilaca i uticajem faktora spoljašnje sredine, dok se prevencija odnosi na čuvanje od infekcija, prestanak pušenja i nadokanadi vitamina D (82,83).

Ultraljubičasto zračenje konvertuje kožni $7\text{-dehidroholesterol}$ u pro-vitamin D₃ koji se konvertuje spontano u vitamin D₃ i cirkuliše u krvi kao 25 (OH)D₃ da bi zatim prešao u aktivnu formu 1,25 (OH)₂ D₃. Mogući mehanizam povoljnog delovanja vitamina D je uticaj na inhibiciju citokina aktivacijom makrofaga, kao i povećanom produkcijom anti-inflamatornih citokina i redukcijom IL-2 mRNA u perifernoj krvi, povećavajući time imunološku samo toleranciju. Etemadifer i sar (84) su u svojim istraživanjima pretpostavili da je deficit vitamina D, koji je značajan za MS najverovatnije izražen u detinjstvu, godinama pre pojave prve kliničke manifestacije bolesti. Ovom teorijom su objašnjeni rezultati njihove studije gde su

nađene signifikantne razlike između serumskog nivoa 25-OHD kod pacijenata sa CIS-om i zdravih kontrola. Jedna od značajnijih studija koja je ispitivala tačnost napred navedene pretpostavke je studija Munger i sar. u USA. U ovoj studiji uzorci seruma su uzimani nekoliko godina pre bilo kakvog klinički detektibilnog događaja (85). Po toj studiji pacijenti sa većim nivoom 25-OHD imaju smanjen rizik za pojavu MS-a.

Kod stanovnika Severne Evrope gde je incidenca MS-a veća generalno je snižen nivo D vitamina u krvi, uglavnom zbog dugih zimskih meseci bez sunca. Zbog uticaja vitamina D na MS, nedostataka istog u zimskim mesecima ispitivan je uticaj meseca rođenja na pojavu MS-a. Nađena je statistički značajno povećanje rođendana između aprila i juna (82). Majke pacijenta obolelih od MS-a koji se rođeni u proleće a kojih je veliki broj, bile su trudne tokom zimskih meseci kada je nivo vitamina D nizak, što bi moglo biti objašnjenje za podatak da su pacijenti oboleli od MS su češće rođeni u prolećnim mesecima (83).

1.4.3 Infekcija i vakcinacija

Epštajn Bar Virus (EBV) je bio optuživan da ima ulogu u patogenezi MS-a. Studija iz Toronta (87) je pokazala da je 83% od 30 pedijatrijskih pacijenata obolelih od MS-a imalo serološkim analizama dokazanu raniju infekciju EBV, u poređenju sa 42% od 90 zdravih kontrola, što je ukazalo da je povećan rizik za pedijatrijsku MS povezan sa EBV infekcijom.

Skorašnja velika kohortna studija je pokazala da ne postoji korelacija između hepatitis B vakcinacije i pedijatrijskog MS-a (88). Antitela na hlamidiju pneumonije su detektovana u likvoru pedijatrijske (89) i adultne populacije MS pacijenata (90) ali značajnost tog otkrića još uvek nije utvrđena (91).

1.5 Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze

Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze u dečijem i adolescentskom uzrastu je kompleksnija u odnosu na diferencijalnu dijagnozu MS-a kod odraslih pacijenata. Dva revijalna članka su se bavila diferencijalnom dijagnozom MS-a kod dece (92) i odraslih (32) gde je pokazano da je bolest bele mase kod dece širi diferencijalno dijagnostički problem.

Mnoge inflamatorne i neinflamatorne bolesti mogu da daju sličnu kliničku i radiološku sliku i mogu se ozbiljno razmatrati diferencijalno dijagnostički kod dece sa sumnjom na MS. Tabela 5.

Tabela 5: Dijagnoze koje treba uzeti u obzir s obzirom na kliničku sliku kod dece a koje mogu da liče na KIS ili MS

SISTEM	BOLEST
Endokrini sistem	Bolest tiroidne žlezde, dijabetes melitus
Inflamacija sindrom	Sistemski lupus eritematosus, neurosarkoidoza, antifosfolipidni
Mitohondrijalne bolesti	MERRF, MELAS, LHON
Leukodistrofije	Metahroamična leukodistrofija, adrenoleukodistrofija
Genetske/metaboličke	Poremećaj metabolizma gvožđa, aminoacidurija
Infektivne	Herpes simpleks encefalitis, post streptokokna infekcija, HIV, lajmska bolest, neurocistacerkoza, moždani abscess
Vaskularne/ trombotične	CADASIL, Moya Moya, disekcija karotidne arterije, cerebralna venska sinusna tromboza, ostali vaskulitisi ili vaskulopatije
Defekti ishrane	Deficit folata ili B12 vitamina
Neoplastični	Limfom, astrocitom
Hematološki	Hemofagocitna limfohistocitoza
Ostali	Hiponatremija, ekstrapontina mijelinoliza

MERRF: Mioklonička epilepsija sa zahvatanjem dugih vlakana; MELAS: mitohondrijalna encefalopatija sa laktičnom acidozom i epizodama sličnim šlogu; LHON: leberova hereditarna optička neuropatija; CADASIL: cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom.

Kada se na MRI opišu velike fokalne tumorolike promene, mora se uzeti u obzir i razmotriti mogućnost postojanja moždanog tumora, moždanog apscesa, i varijantna ADEM/MS. Nalaz MRI koji govori u prilog obostranom talamičnom promenom mogu da govore u prilog akutnoj nekrotizirajućoj encefalopatiji, dubokoj venskoj trombozi, hipernatremiji i ekstrapontinoj mijelinolizi. Zahvatanje bazalnih ganglija može da se javi kod acidurije, poststreptokokne infekcije ili bilateralne strijatne nekroze kod dece. Prisustvo moždanih lezija koje se potpuno ili prstenasto prebojavaju gadolinijumskim kontrastom ukazuje na ADEM, moždani apsces, tuberkulom, neurocistacerkozu, toksoplazmozu, kao i histoplazmozu. Linfomi CNS-a su retki kod dece ali intrakalosalna infiltracija limfomima može da bude jako slična lezijama bele mase kod MS-a (93).

Vaskulitične lezije takođe mogu da imitiraju inflamatornu demijelinaciju. Primarni vaskulitis malih krvnih sudova CNS-a je jedan od entiteta koje je teško razlikovati od akutne demijelinacije. Vaskulitis CNS-a kod dece može se javiti u okviru sistemskog vaskulitisa, kao na primer kod sistemskog lupusa eritematodusa ili kod CNS angitisa (94-95). Angiografskim snimanjem CNS-a može da se dokaže vaskulitis velikih i srednjih krvnih sudova koji daju odgovarajuće promene, ali angiografija može da bude potpuno normalnog nalaza kada se radi o vaskulitisu malih krvnih sudova (93). Multifokalne zone povišenog signala u beloj moždanoj masi, lezije u jedrima, promene na optičkom nervu, kičmenoj moždini ako se jave u okviru vaskulitisa, je teško razlikovati od inflamatorne demijelinacije. Prisustvo učestalih glavobolja i opšte slabosti, ponovno javljanje tegoba po smanjivanju ili prestanku kortikosteroidne terapije ukazuju na mogućnost da se radi o vaskulitisu CNS-a, ali se sigurna dijagnoza može postaviti jedino biopsijom mozga.

Nasledne leukodistrofije su takođe entitet koji se diferencijalno dijagnostički mora uzeti u obzir pri razmatranju bolesti bele mase kod dece i adolescenata. Deca sa methromatičnom leukodistrofijom su psihomotorno usporena sa progresivnim tokom, imaju ataksiju, spasticitet, perifernu neuropatiju i na MRI videne obostrane, simetrične promene povišenog signala u beloj masi (96). Adrenolekudistrofija se manifestuje progresivnim kognitivnim i promenama u ponašanju koje se javljaju u kasnom detinjstvu, a praćene su uglavnom progresivnim spasticitetom ekstremiteta. Na MRI se opisuju obostrane, predominantno u prednjim delovima moždanog parenhima povećan signal bele mase sa demarkacijom promena gadolinijumskim kontrastom između izmenjenog i zdravog moždanog parenhima (97).

Ponekad ovi pacijenti imaju relapsno-remitetni tok bolesti, koji se završava progresivnom deterioracijom ličnosti. Dijagnostika veoma dugih lanaca masnih kiselina je najznačajnija za postavljanje dijagnoze adrenoleukodistrofije. U principu ono po čemu se razlikuju nasledne leukodistrofije i MS u dečijem i adolescentnom uzrastu je progresivna priroda bolesti, jer je primarno progresivna forma MS kod dece jako retka.

1.6 Terapija multiple skleroze kod dece

Terapija MS-a se može podeliti na terapiju akutnog pogoršanja i imunomodulatornu terapiju.

1.6.1. Terapija akutnog pogoršanja

Ne postoje kontrolisane studije koje su se bavile terapijom akutnog pogoršanja bolesti kod dece. Većina preporuka se zasniva na prikazima serije slučajeva ili podacima iz kliničkih studija ili na iskustvu stečenom pri lečenju odraslih pacijenata (98,99). Uobičajena praksa lečenja akutnog šuba bolesti kod odrasle populacije je davanje intravenskih kortikosteroida koji skraćuju relaps i ubrzavaju oporavak. Veće doze metilprednizolona (što podrazumeva više od 500mg/dnevno najmanje tri dana) su superirone u lečenju od niskih doza kortikosteroida (100). Dece se uglavnom tretiraju, u akutnoj fazi bolesti tj relapsu, visokim dozama intravenskih kortikosteroida u trajanju tri do pet dana zavisno od jačine šuba.

Nastavak terapije oralnim kortikosteroidima u trajanju od 2-6 nedelja se preporučuje kod ADEMA. Kod dece koja ne reaguju na kortikosteroidnu terapiju, koriste se intravenski imunoglobulini, ali njihova efikasnost nije u potpunosti istražene zbog malih serija slučajeva ili je komentarisana samo kroz prikaze slučaja (14). Intravenski imunoglobulini se ordiniraju u dozi od 2g/kg podeljeni konsektivno od 2-5 dana.

Kod dece sa teškim relapsom koja ne reaguju na velike doze intravenskih kortikosteroidna indicirano je načiniti terapijsku izmenu plazme ili ordinirati intravenske imunoglobuline. Plazmafereza se koristi kao terapija izbora u ekstremno teškim relapsima i zasnovana je na seriji malih randomizovanih kontrolisanih studija kod odraslih sa akutnom demijelinacijom CNS-a (101).

1.6.2. Imunomodulatorna terapija

Odavno se zna da je imunomodulatorna terapija, kao što je interferon beta i glatiramer acetat prva linija terapije kod odraslih pacijenata. Zbog primene ovakve terapije kod odraslih jako je bitno da se što pre postavi sigurna dijagnoza MS-a. Kod dece međutim ima vrlo malo objavljenih radova o korišćenju imunomodulatorne terapije (102-106).

Terapija se zasniva na kliničkom iskustvu i konsenzusu. Razlike u farmakodinamici i farmakokinetici imunomodulatorne terapije kod mladih pacijenata verovatno postoje, ali nema dostupnih podataka o lekovima koji se koriste u terapiji MS-a kod dece.

Do sada je objavljeno nekoliko studija ograničenih malim brojem pacijenata, o bezbednosti i efikasnosti imunomodulatorne terapije kod dece i ove studije su pokazale da je imunomodulatorna terapija kod dece sigurna, da se dobro toleriše, i da je komparabilna sa ostalim podacima o efikasnosti koji se odnose na odrasle pacijente. Ne postoji internacionalni konsenzus o korišćenju imunomodulatorne terapije kao prve linije u lečenju MS-a kod dece, zbog toga su potrebna dalja randomizovana klinička ispitivanja (107,108).

U našoj zemlji postoji stav da se imunomodulatorna terapija može davati deci iznad 12 godina. U slučajevima učestalih relapsa obavezno je imati u vidu uvođenje imunomodulatorne terapije za MS-a

Racionalan stav koji zastupa tezu o što ranijem uvođenju imunomodulatorne terapije kod dece se zasniva na činjenici da je ova terapija efektivna u ranim stadijumima bolesti (109,110,111) i da znatno smanjuje onesposobljenost u budućnosti, rani tretman može smanjiti stepen cerebralne atrofije kod odraslih (111). Nekoliko studija je ispitivalo efekte imunomodulatorne terapije kod dece mlađe od 12 godina (112,113) i utvrđeno je da deca lečena interferonom beta 1a imaju smanjen stepen relapsa ali da je povećanje vrednosti jetrenih transaminaza češće kod ovih pacijenata u odnosu na odrasle pacijente (113). Takođe je zabeleženo da je oko 20% dece lečene glatiramer acetatom imalo prolaznu tahikardiju (114).

Kod dece na imunomodulatornoj terapiji potreban je monitoring na mesečnom nivou u prvih 6 meseci davanja leka, a zatim na svaka 3 meseca. Sekusalno aktivni adolescenti na

imunomodulatornoj terapiji bi trebalo da uzimaju kontraceptivne pilule zbog potencijalno teratogenog učinka na plod. Paracetamol ili Ibuprofen smanjuju simptome nalik gripu koji su uobičajeni nakon aplikacije leka, naročito na početku.

Kod dece lečenje akutne egzacerbacija neuromijelitis optike je značajno zato što jaki šubovi mogu dovesti i do značajnije onesposobljenosti nego MS. Akutni šub NMO se leči intravenskim kortikosteroidima ili intravenskim imunoglobulinima. Za teške, na pomenutu terapiju rezistentne egzacerbacije radi se i terapijska izmena plazme. Imunomodulatorna terapija koja se koristi u lečenju MS-a pre svega interferoni mogu da dovedu do pogoršanja tj egzacerbacije NMO (115).

1.7 Tok multiple skleroze i učestalost relapsa

Prva epizoda demijelinacije CNS-a može se javiti kao izolovan, monofazni događaj ili može biti prva manifestacija MS-a. Do sada je načinjeno nekoliko studija koje su pokušale da odrede kliničke i radiološke rizike za razvoj MS nakon prvog demijelinacionog ataka. Većina tih studija su rađene pre donošenja i revizije internacionalne definicije grupe za pedijatrijsku multiplu sklerozu (2007 i 2013 god) i bile su retrospektivne. Ne postoje određena klinička slika, radiološki nalaz, nalaz pregleda likvora koji bi bili sigurni biomarkeri za razlikovanje ADEMA, KIS-a ili MS-a. Radiološki MRI kriterijumi za dečiju MRI još uvek nisu potvrđeni u longitudinalnim kontrolisanim studijama.

Ono što je za sada jedino sigurno da se početak MS-a u ranijem uzrastu karakteriše relapsno remitentnom formom i kad kasnije u odnosu na uobičajeni početak MS prelazi u sekundarno progresivnu formu.

Do sada je sprovedeno nekoliko studija koje su se bavile predviđanjem daljeg toka bolesti u pedijatrijskom MS-u.

- Boiko i saradnici su (116) pronašli korelaciju prelaska u SPMS kod pacijenata koji imaju ratu relapsa veću od 0.6 kao i pojavu stabilne simptomatologije na početku bolesti. Po ovom autoru do visokog stepena onesposobljenosti dolazi kada postoji veći broj pogoršanja u prvoj ili prvih pet

godina bolesti.

- Ghezzi i saradnici (117) su pronašli korelaciju onesposobljenosti sa EDSSom nakon prvih godina kao i brojem relapsa u prve dve godine bolesti.

-Gusev i saradnici (42) povezuju veći stepen onesposobljenosti sa brojem pogoršanja i kratkim vremenskim intervalom između prvog i drugog pogoršanja.

-Mikaeloff i saradnici (119) povezuju teži stepen bolesti sa ženskim polom, intervalom između relapsa manjim od 1 godine, odsustvom mentalnih promena i odgovarajućim promenama na MRI.

-Simone i saradnici (120) korelira sa kratkim intervalom između prvog i drugog relapsa, kao i postojanjem poremećaja sfinktera a prelasku u SPMS formu po Simonu doprinosi interval između ataka manji od godinu dana, prvi relaps u prvih 2 godine bolesti.

Većina ovih studija nije našla korelaciju lošije prognoze bolesti sa godinama početka, polom i simptomima bolesti.

TABELA 6: Prediktori za dobar i loš tok bolesti

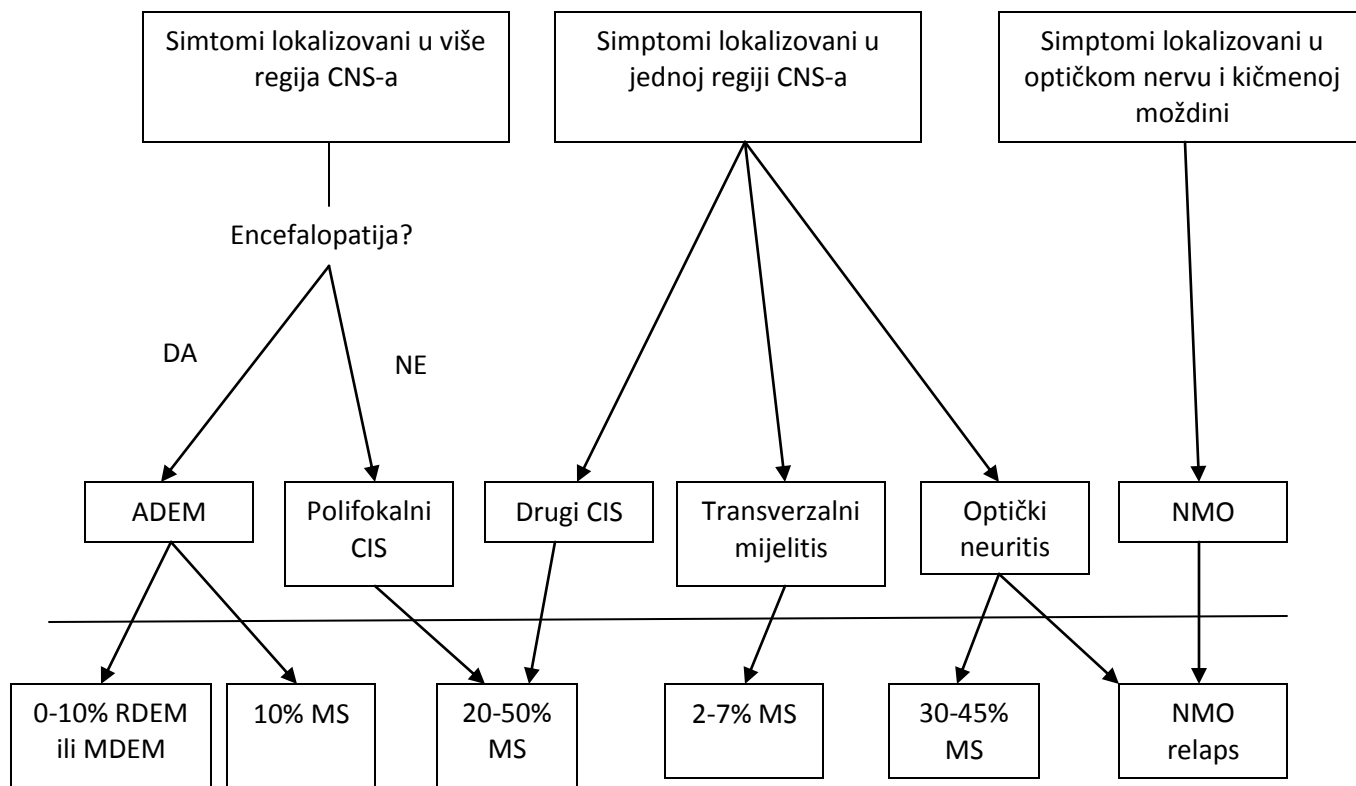
Povećan stepen rizika za pojavu MS-a	Smanjen stepen rizika za pojavu MS-a
>10 godina starosti	< od 10 godina starosti
Polisimptomatski KIS	ADEM
Optički neuritis	Izolovani trasverzalni mijelitis
Ne postojanje encefalopatije	Encefalopatija
Pozitivne oligoklonalne trake u likvoru	Epi napadi, groznica, meningizam
Na MRI opisane asimptomatske promene	Bez asimptomatskih promena
Podatak o postojanju MS ili ON u porodici	

Ponavljajući ON i prisustvo lezija bele mase viđenih na MRI su povezane sa većom verovatnoćom za razvoj MS-a (38, 45).

Transverzalni mijelitis, u komparaciji sa ostalim KIS-ovima nosi najmanji rizik za pojavu

MS-a. (121,122). Što je viši topografski spinalni nivo klinička prognoza koja se odnosi na oporavak je lošija. U studiji *Defresona* i saradnika (121) kod dece koja su imala prvi demijelacioni događaj njih 7% (2/29) je imalo monosimptomatski TM kao prvu manifestaciju bolesti i oni su kasnije dijagnostikovani kao MS. Druga studija je našla da je samo 2% (1/47) pacijenata sa TM prešlo u MS (33). Ipak 31% (13/42) dece sa polisimptomatskim početkom koji je uključivao i TM je u daljem toku dijagnostikovan kao MS (121).

**Grafikon 3: Rizik od pojave sledećeg ataka nakon prvog demijelinacionog događaja
ADEM- akutni diseminovani encefalomijelitis, RDEM-rekurentni ADEM, MDEM –
monofazni adem**



1.8 Onesposobljenost

Prirodni tok multiple skleroze dovodi do pojave fizičkih i psihičkih promena koje uključuju: slabost, zamaranje, ataksiju, smetnje sfinktera, senzorne smetnje i smetnje vida (26). Najjednostavniji način za objektiviziranje tj gradaciju stepena onesposobljenosti kod pacijenata obolelih od MS-a je Extended Disability Status Scale (EDSS). Skala sadrži ocene od 1 (najmanji mogući deficit, na nivou znakova) do 10 (koja označava smrt usled MS-a). Skala nije savršena zbog toga što ne uzima u obzir psihičke efekte bolesti. Skala nije napravljena za procenu neurološkog nego funkcionalnog statusa. Onesposobljenost ocenjena ocenom većom od 4,5 bazira se isključivo na smetnjama hoda.

Učestalost pogoršanja kod relapsno remitentne forme MS-a se razlikuje kod različitih pacijenata, ali i učestalost pogoršanja se menja i tokom vremena kod jednog pacijenta. EDSS skalom je moguće pratiti efekte terapije.

Deca u poređenju sa odraslima pokazuju sporiju progresiju na EDSS skali, ali dostižu visoke stepene onesposobljenosti u mlađim godinama nego pacijenti sa uobičajenim početkom bolesti (18, 123). Velika Francuska studija Renoux i sar. je na osnovu podataka prikupljenih iz 13 neuroloških centara širom Evrope u okviru Evropske baze podataka o MS-u (EDMUS) identifikovala kohortu od 394 pacijenta sa početkom MS-a pre 16 godine i uporedila stepen onesposobljenosti sa 1775 slučajeva sa uobičajenim početkom bolesti (18).

Kod pacijenata sa početkom MS-a u dečijem uzrastu bilo je potrebno 28 god (prosečno u njihovim četrdesetim godinama života), a kod pacijenata sa početkom MS-a u uobičajenom periodu 19 god (prosečna starost 51godinu života) da se javi sekundarna progresija bolesti. Prosečno vreme za dostizanje EDSS od 6 (mogućnost kretanja uz jednostranu asistenciju manje od 100m bez odmora) je 28.9 godina (u 42.2 godini života) kod pacijenata sa ranim početkom MS-a (123,124).

Na osnovu podataka o pacijentima obolelim od MS u odrasлом dobu, česti relapsi, kratak interval između relapsa, nepotpuni oporavak nakon relapsa predviđaju nepovoljan tok bolesti, te mogućnost većeg skora na EDSS-u koji je fiksiran i koji znači brži prelazak u sekundarno progresivnu formu bolesti.

1.8.1. Kognitivni deficit

Za razliku od populacije obolelih od MS uobičajene starosti, ispitivanje kognitivnih funkcija je kod ranog početka MS-a ograničeno na nekoliko malih studija. Na osnovu tih studija utvrđeno je da deca sa MS-om u poređenju sa odraslima, češće imaju kognitivni deficit (125,126). Ukoliko patološki proces, kod dece, zahvati CNS lako može doći do poremećaja neuralne mreže koja je odgovorna za učenje i govor. Neuropsihološki poremećaji često prate mlade ljude sa neurološkim oboljenjem. Procenjuje se da je incidence kognitivnih, mnestičkih i uopšte psihičkih smetnji kod dece sa ADEM-om, KIS-om i MS-om između 20 i 50% (127,128). Kod odraslih pacijenata obolelih od MS-a najčešći poremećaj je brzina procesuiranja

informacija, radna memorija i ekzekutivne funkcije (127). Komparativnih studija sa istim kriterijumima i metodologijom nema.

Kao što je i očekivano, intelektualno funkcionisanje kod dece je jasno povezano sa stepenom onesposobljenosti merenim EDSS (127). Ipak postoje studije koje ukazuju na pogoršanje kognitivnog funkcionisanja kod polovine pacijenata sa MS-om, koje nije povezano sa pogoršanjem ocene na EDSS-u. (129)

Konvencionalna MRI ne može objasniti kognitivni deficit koji je najraniji pokazatelj neurodegeneracije kod dece sa MS-om. Napredne neuroimaging metode su se pokazale mnogo senzitivnijim za prikazivanje promena koje se razvijaju kod pacijenata obolelih od MS-a tokom vremena i pokazale su da se te promene javljaju ranije nego što se verovalo. Do sada su se ove tehnike koristile u istraživačke svrhe u odrasloj populaciji. Do sada sprovedene studije na dečijoj populaciji (sa malim brojem ispitanika) ukazale su da je kognitivna disfunkcija u korelaciji sa : smanjenjem veličine talamusa; globalnog moždanog volumena; i očuvanosti mikrostrukture bele mase merene frakcionalnom anisotropijom (130,131). Kognitivni deficit kod dece utiče na pažnju i učinak u školi.

Bolest bele mase i MS se javljaju kod dece kao i kod odraslih. Procenjuje se da je kod 3-10% svih pacijenata obolelih od MS-a bolest počela pre 18. godine života (25). Kod dece i odraslih MS ima drugačije zakonitosti, zbog toga su i ustanovljeni dijagnostički kriterijumi za decu. Relativno malo se zna o etiologiji, incidenci i prognozi ovih stanja koja se javljaju u ranom uzrastu. Ne postoje randomizovane, kontrolisane studije koje bi dale jasne smernice u terapiji dece obolele od MS-a, kao i odredile jasne razlike između dečije i odrasle populacije.

2. PREDMET I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Predmet ovog istraživanja je bilo ispitivanje povezanosti različitih karakteristika multiple skleroze i rezultata dijagnostičkih procedura kod pacijenata sa ranim početkom MS-a i sa uobičajenim početkom MS-a. Takođe cilj je bio komparirati kliničke karakteristike, nalaz MRI, nalaz izoelektričnog fokusiranja likvora i nalaz VEP-a sa brzinom pojave drugog pogoršanja koji definiše bolesti i može da bude prediktivni faktor daljeg toka bolesti.

Na osnovu vremena početka bolesti formirane su dve grupe pacijenata : sa ranim početkom multiple skleroze (do nepune 18.godine života) i sa uobičajenim početkom multiple skleroze. Hipoteza je bila: da je kod pacijenata sa ranim početkom multiple skleroze prva klinička manifestacija češće polisimptomatska u odnosu na populaciju obolelih sa uobičajenim početkom bolesti. Druga hipoteza ju bila: prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru kod pacijenata sa ranim početkom multiple skleroze je ređe nego kod odraslih pacijenata. Treća hipoteza je: Ne postoji statistički značajna razlika u nalazu Nuklearne Magnetne Rezonance u odnosu na broj, veličinu i distribuciju demijelinacionih lezija pacijenata sa ranim početkom i pacijenata sa uobičajenim početkom multiple skleroze.

Za potrebe istraživanja postavljeni su sledeći ciljevi:

- Sagledavanje inicijalnih kliničkih manifestacija multiple skleroze i njihovih osobnosti u dečijoj populaciji uz komparaciju sa inicijalnim kliničkim manifestacijama pacijenata obolelih od multiple skleroze u odraslom dobu.
- Utvrđivanje uloge oligoklonaliteta u likvoru kao dijagnostičkog i prognostičkog markera za multiplu sklerozu, prilikom komparacije nalaza odraslih pacijenata i pacijenata sa ranim početkom multiple skleroze.
- Komparacija nalaza MRI endokranijuma kod pacijenta sa ranim početkom bolesti u odnosu na broj, veličinu i distribuciju lezija sa nalazom MRI endokranijuma kod pacijenata sa uobičajenim početkom bolesti.

Shodno ovome razmatrane su kliničke, radiološke i likvorološke karakteristike pacijenata na osnovu kojih je nadalje vršena komparacija grupe sa ranim početkom multiple skleroze i uobičajenim početkom MS-a. Korelirana je povezanost toka bolesti sa postojanjem određenih parametara koji su određeni nalazom likvora i magnetne rezonance.

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Subjekti istraživanja-pacijenti

U istraživanje je uključeno 152 pacijenata primljenih i lečenih na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Vojvodine (KCV) u Novom Sadu u periodu od dvanaest godina, od januara 2003 godine do januara 2015 godine sa znacima i simptomima inicijalne demijelinacione bolesti CNS-a. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom o etičkim principima istraživanja koja uključuje ljudske subjekte. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije KCV, Novi Sad.

Kod svih pacijenata je sproveden dijagnostički protokol koji je uključivao anamnezu, neurološki pregled, MRI endokranijuma, lumbalnu punkciju, citohemijski pregled likvora i izoelektrično fokusiranje likvora, evocirane potencijale – Vizuelne evocirane potencijale (VEP). Podaci su prikupljeni iz postojećih istorija bolesti.

Uključujući kriterijumi su bili: 1) životna dob pacijenata: prvu grupu čine pacijenti od 0-18 god, u drugu grupu čine pacijenti od 20g do 55g. 2) klinički prvi atak demijelinizacionog oboljenja. 3) Pacijenti koji zadovoljavaju kriterijume klinički izolovanog sindroma i MS-a po McDonaldu. Definicija Klinički izolovanog sindroma je - monofazni klinički događaj koji ukazuje na jednu demijelinacionu leziju viđenu na MRI pregledu sa ili bez najmanje jednom asimptomatskom MR lezijom. Po McDonald kriterijumima iz 2010. godine multipla skleroza se dijagnostikuje kada postoji 1 atak neurološkog deficita koji je posledica jednog ili više demijelinacionih lezija uz diseminaciju u vremenu i prostoru. Diseminacija u vremenu podrazumeva novi klinički tj. neurološki ispad ili novu promenu viđenu na kontrolnom MRI pregledu ili/i na istom snimku postojanje jedne lezije koja se prebojava kontrastom i jedne koja se ne prebojava kontrastom. Diseminacija u prostoru podrazumeva bar dve od četiri T2 hiperintenzne promene u tipičnim regionima za MS.

Isključujući kriterijumi su bili: 1) pacijenti stariji od 55 god života 2) pacijenti koji imaju podatak o ranijim demijelinacionim događajima koji nisu bili neposredni razlog prijema na Kliniku za neurologiju. 3) pacijenti koji nisu ispunili kriterijume po McDonaldu iz 2010.godine

za KIS ili MS. 4) pacijenti kojima je dijagnostikovana neka druga bolest CNS-a sprovedenim dijagnostičkim procedurama.

Iz ove kohorte izdvojene su dve grupe pacijenata; prva grupa pacijenata sa početkom bolesti pre 18. godine života koji su lečeni na Dečijem odeljenju Klinike za neurologiju i ostali odrasli pacijenata sa dijagnozom klinički izolovanog sindroma ili MS koji su uzrasta od 20-55 godina, lečeni su na Odeljenju za demijelinacione bolesti Klinike za neurologiju.

Pacijenti su obrađeni prema godinama početka bolesti, polu, porodičnoj istoriji, simptomima na početku bolesti (inicijalni simptom), toku bolesti- postojanju i broju egzacerbacija i vremenu do druge egzacerbacije, nalazu MRI, nalazu evociranih potencijala i prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru.

Pacijenti su grupisani na osnovu simptoma i kliničke slike zabeleženih u istorijama bolesti, nalaza MRI pregleda endokranijuma, nalaza VEP-a, nalaza izolektričnog fokusiranja likvora

3.2 Parametri koji se prate tokom istraživanja

Monosimptomatski početak demijelinizacionog oboljenja se odnosi na pojavu simptoma koji ukazuje na jednu lokalizaciju lezije bele mase. Polisimptomatski početak bolesti je onaj koji ukazuje na postojanje bar dve lezije koje su fizički razdvojene.

Pregledi nuklearnom magnetnom rezonancom su rađeni na aparatima sa najmanje 1,5T i podrazumevali su minimalno transferzalni T1,T2 snimak. Gadolinijum nije rutinski apliciran. Svaki radiološki nalaz je podrazumevao opis broja i lokalizacije lezija i aktivnosti plaka. Plak demijelinacije je definisan kao hiperintenzite viđen na T2 sekvenci veličine od 3-5 mm. Tumefaktivni plakovi su hiperintenzini plakovi viđeni na T2 sekvenci veličine veće od 2cm. (47).

Periventrikularne lezije su definisane kao lezije u direktnom kontaktu sa ventrikularnim sistemom. Jukstakortikalne lezije su definisane kao lezije u kontaktu sa kortikalnom sivom masom. Infratentorijalne lezije podrazumevaju lezije koje zahvataju moždano stablo i cerbeulum.

U našem istraživanju smo podelili pacijente prema nalazu NMR prema broju lezija na 1) manje od 4 lezije; 2) od 4-10 lezija 3) više od 10 lezija.

Lokalizacija se odnosi na postojanje ili ne postojanje demijelinacionih lezija u korpusu kalozumu što je u opisu radiološkog nalaza i navedeno.

Pregled likvora vršen je nakon prvog klinički manifestnog demijelinacionog događaja u citohemijskoj laboratoriji za likvor Klinike za neurologiju KCV dok je izoelektrično fokusiranje likvora rađeno u Neuroimunološkoj laboratoriji KCS u Beogradu u okviru uobičajenog dijagnostičkog protokola koji se sprovodi za sve pacijente kod kojih se sumnja na MS. Normalan nalaz broja ćelija u likvoru je 5/mil, do je kod pacijenata sa demijelinizacionom oboljenjem uobičajeno da imaju do 50/ćelija u likvoru. Pozitivnim nalazom oligoklonalnih traka samatrano je postojanje minimalno dve oligoklonalne treke koje su dobijene izoelektričnim fokusiranjem likvora, dok je nalaz oligoklonalnih traka u serumu negativan (69).

Nalazi vizuelnih evociranih potencijala (VEP) su rađeni u kabinetu za evocirane potencijale Klinike za neurologiju KCV, takođe u okviru uobičajenog kliničkog ispitivanja. Tokom snimanja i očitavanja pozitivan nalaz se odnosi na produženje P100 latence (89,90).

Drugim šubom bolesti smatra se pojava novih ili intenziviranje postojećih tegoba nakon 30 dana od pojave prvih tegoba ili mesec dana nakon završetka kortikosteroidne terapije.

Pogoršanjem bolesti smatra se tegoba koja traje 24 časa u kontinuitetu kao I pojava repetitivnih trigeminalnih bolova.

3.3 Statistička analiza podataka

Tokom izrade ovog rada u cilju statističke obrade koristili smo pre svega deskriptivnu statistiku.

Za opis distribucije numeričkih varijabli korišćeni su sledeći pokazatelji:

1. Mere centralne tendencije – aritmetička sredina i medijana
2. Mere disperzije – standardna devijacija, varijansa, opseg (raspon), interkvartilni opseg, minimum, maksimum
3. Pokazatelji oblika distribucije – zakrivljenost (skjunis) i spljoštenost (kurtozis)

Distribucije numeričkih varijabli grafički su predstavljene histogramima i kutijastim dijagramima (uporednim kutijastim dijagramima u slučaju poređenja distribucija varijable u dve grupe).

Normalnost distribucija numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnov i Šapiro-Vilks testovima.

Za opis distribucija kategorijalnih (nominalnih) varijabli korišćene su tabele frekvencija, a grafički su predstavljene pita dijagramima.

Inferencijalna statistika

Za testiranje razlika između grupa po kategorijalnim (nominalnim) varijablama korišćen je Pirsonov χ^2 test (Pearson χ^2 test) sa korekcijom za kontinuitet kod tabela 2x2 (Yates – Jejtsova korekcija). Prikazane su i pripadajuće tabele kontingencije. U slučaju da je postojalo više od 20% ćelija sa teorijskim frekvencijama ispod 5, a tabele su bile reda 2x2, korišćen je dvosmerni Fišerov egzaktni test (Fisher exact test). Pomenute tabele kontingencije grafički su predstavljane grupisanim stubičastim dijagramima.

Za testiranje jačine povezanosti između nominalnih varijabli korišćeni su sledeći koeficijenti korelacije: ϕ (Fi koeficijent), koeficijent kontingencije C i Kremerovo V (Cramer's V).

Za testiranje da li se distribucija kategorija nominalne varijable razlikuje od slučajne korišćen je χ^2 test za jedan uzorak. (ovo je samo slučaj kod testiranja da li je MS zastupljenija kod osoba rođenih u nekim mesecima i nigde više)

Za testiranje da li dve grupe pripadaju populaciji sa istom medijanom korišćen je Men-Vitni U test (Mann-Whitney U test). Ovaj test predstavlja neparametrijsku zamenu za t-test za nezavisne uzorke. Koristi se kada su varijable ordinalnog nivoa merenja ili kada se distribucija numeričkih varijabli (intervalnog nivoa merenja) statistički značajno razlikuje od normalne, što

je ovde bio slučaj.

Za testiranje da li tri ili više grupa pripadaju populaciji sa istom medijanom korišćen je Kruskal-Wallisov test (Kruskal-Wallis U test). Ovaj test predstavlja neparametrijsku zamenu za jednosmernu analizu varijanse (ANOVA). Koristi se kada su varijable ordinalnog nivoa merenja ili kada se distribucija numeričkih varijabli (intervalnog nivoa merenja) statistički značajno razlikuje od normalne, što je ovde bio slučaj. Za post-hoc testiranje razlika između pojedinih grupa (poređenje po parovima) nakon statistički značajnog Kruskal-Wallisovog testa korišćen je Men-Vitni U test sa Bonaferoni (Bonaferroni) korekcijom nivoa značajnosti.

Statističko testiranje postavljenih hipoteza obavljeno je dvostranim statističkim testovima sa nivoom značajnosti od 0,05 ($p < 0,05$). Za statističku obradu svih podataka upotrebljeni su program Microsoft Office – Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) i statistički softver IBM SPSS Statistics, verzija 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

4. REZULTATI

4.1. Poređenje dve grupe pacijenata sa različitim vremenom nastanka multiple skleroze

4.1.1. Demografske i kliničke karakteristike pacijenata

U ispitivanje je uključeno 152 pacijenata sa klinički prvim, demijelacionim događajem, koji su u periodu od januara 2003 god. do januara 2015 godine ispitivani i lečeni u KCV u Novom Sadu, na Klinici za neurologiju, na Dečijem odeljenju i Odeljenju za Demijelacione bolesti CNS-a. U odnosu na vreme početka bolesti, formirane su dve grupe pacijenata, prva koja ima 51 pacijenta sa ranim početkom MS-a i drugu grupu čini 101 pacijent sa uobičajenim početkom MS-a. U grupi pacijenata sa ranim početkom MS-a najmlađi pacijent je bio star 5 godina a najstariji 18godina. Prosečna starost prve grupe pacijenata je 16 godina na početku bolesti, (AS±SD) (14,75±2,857). U drugoj grupi pacijenata najstariji pacijent imao je 55 god. a najmlađi 20 godina. Prosečna starost je u toj grupi bila 30 godina života, (AS±SD) (32,20±8,728).

Od ukupnog broja ispitanika, muškaraca je bilo 54 (35,5 %), a žena 98 (64,5%). U grupi pacijenata sa ranim početkom MS-a odnos žena i muškaraca je bio 29:22; (1,3:1), a u grupi pacijenata sa uobičajenim početkom MS-a 69:32; (2,2:1) ($\chi^2=$; $p=$) (Tabela 6)

TABELA 6: Demografske karakteristike pacijenata

	Rani početak MS (n=51)	Uobičajeni početak MS (n=101)	Statistički test	p
Životna dob	14,75±2,857	32,20±8,728	Kolmogorov- Smirnova statistik	P=0,000
Pol (ženski: muški)	1,3:1	2,2:1		

Legenda: AS – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija, n – broj pacijenata u grupi

Tokom izrade ovog rada ispitivali smo i mesec rođenja svih pacijenata koji su uključeni u studiju. Nema statistički značajne razlike u zastupljenosti meseca rođenja u grupama sa ranim i uobičajenim početkom MS-a ($\chi^2(11)= 11,082, p= 0,436$).

Ukoliko se na ovom uzorku načini hi-kvadrat za jednu varijablu, testira se da li je neki mesec rođenja zastupljeniji od drugih, nezavisno od doba početka MS-a. U prethodnoj analizi je testirano da li se dve grupe razlikuju po zastupljenosti meseca rođenja i nije bilo nikakve razlike. Ovde se ispituje da li je neki mesec značajno više ili manje zastupljen, nego kada bi to bilo sasvim slučajno. Iz dobijenih rezultata vidimo da manje nego što je očekivano ima pacijenata rođenih u mesecima: najmanje u decembru 4,6% i januaru (5,9%), a više nego što je očekivanu u mesecima martu (11,3%) i julu (10,6%).

Nadalje vidimo da hi kvadrat test nije ukazao na statistički značajnu razliku. Razlike, iako su opažene, ne dostižu nivo statističke značajnosti ($\chi^2(1)=7,861, P=0,726$).

TABELA 7: Mesec rođenja pacijenta

		frekvencija	%	% validnih	kumulativni %
validni	januar	9	5,9	6,0	6,0
	februar	15	9,9	9,9	15,9
	mart	17	11,2	11,3	27,2
	april	10	6,6	6,6	33,8
	maj	13	8,6	8,6	42,4
	jun	13	8,6	8,6	51,0
	jul	16	10,5	10,6	61,6
	avgust	13	8,6	8,6	70,2
	septembar	14	9,2	9,3	79,5
	oktobar	14	9,2	9,3	88,7
	novembar	10	6,6	6,6	95,4
	decembar	7	4,6	4,6	100,0
	ukupno	151	99,3	100,0	
nedostajući	sistemska	1	,7		
	ukupno	152	100,0		

Ako gledamo oba grupe zajedno, 30,9% ispitanika ima polisimptomatski početak bolesti, a 69,1% nema. Prema manifestaciji bolesti kod dece 17,6% ima polisimptomatski početak (82,4% nema), a kod odraslih 37,6% ima polisimptomatski početak (62,4% nema).

S obzirom da je rezultat Hi-kvadrat testa statistički značajan ($\chi^2(1)=5,431$, $p=0,020$), možemo reći da se pacijenti sa ranim i oni sa uobičajenim početkom MS-a, značajno razlikuju po prisustvu polisimptomatskog početka bolesti.

Polisimptomatski početak statistički je značajno više zastupljen kod pacijenata kod kojih je početak bolesti nastupio kasnije, tj. kod odraslih pacijenata. Kod ranog početka MS-a prva klinička manifestacija je ređe polisimptomatska, nego kod kasnijeg početka. Naša hipoteza na početku rada bila je potpuno suprotna, mi smo očekivali da je polisimptomatski početak značajno češći u dečijoj nego u odrasloj populaciji.

S obzirom na starosnu strukturu dečije grupe (prosečna starost je 16 god) ovakav rezultat nije ni iznenađujući s obzirom na činjenicu da starija deca svojim karakteristikama ne odstupaju značajno od grupe odraslih obolelih od MS-a.

Pregled pojedinačnih simptoma u obe grupe i njihova komparacija ukazuju da je piramidna simptomatologija kao inicijalni simptom statistički značajno različita u grupi dece i odraslih (Tabela 8). Poremećaj piramidnog sistema je zastupljeniji kao inicijalni simptom u grupi odraslih ($\chi^2=6,723$; $P=0,010$).

TABELA 8 : Piramidna simptomatologija kao inicijalni simptom

			piramidni		
			ne	da	ukupno
grupa	deca	N	43	8	51
		% varijable grupa	84,3%	15,7%	100,0%
	odrasli	N	63	38	101
		% varijable grupa	62,4%	37,6%	100,0%
ukupno		N	106	46	152
		% varijable grupa	69,7%	30,3%	100,0%

Poremećaj senzibiliteta kao inicijalni simptom demijelinacionog događaja je generalno čest, možda i najčešći. U našoj grupi ispitanika Hi-kvadrat je statistički značajan. Senzorni simptomi su statistički značajno zastupljeniji kod odraslih (41,6%) nego kod dece (17,6%) ($\chi^2=7,669$; $P=0,006$) što može da se vidi u Tabeli 9.

TABELA 9: Senzorne smetnje kao inicijalni simptom

		senzorni		
		ne	da	ukupno
grupa deca	N	42	9	51
	% varijable grupa	82,4%	17,6%	100,0%
odrasli	N	59	42	101
	% varijable grupa	58,4%	41,6%	100,0%
ukupno	N	101	51	152
	% varijable grupa	66,4%	33,6%	100,0%

Komparacijom prisustva optičkog neuritisa kao inicijalnog simptoma demijelinacionog događaja kod dece i odraslih nije nađena statistički značajna razlika u zastupljenosti u ove dve grupe ($\chi^2(1)=0,816$, $p=0,366$ ili $p>0,05$).

Ne možemo reći da se odrasli i deca razlikuju po zastupljenosti optičkog neuritisa. Razlike u frekvenciji postoje, ali ne dostižu nivo statističke značajnosti (Tabela 10).

TABELA 10: Optički neuritis kao inicijalni simptom

		optički neuritis		
		ne	da	ukupno
grupa deca	N	33	18	51
	% varijable grupa	64,7%	35,3%	100,0%
odrasli	N	74	27	101
	% varijable grupa	73,3%	26,7%	100,0%
ukupno	N	107	45	152
	% varijable grupa	70,4%	29,6%	100,0%

Komparirajući grupu dece sa grupom odraslih u odnosu na prisustvo ataksije / stablarne simptomatologije kao inicijalnog simptoma demijelinacije nije dobijena statistički značajna razlika ($\chi^2(1)=0,70$; $p=0,791$, $P>0,05$) (Tabela 11).

TABELA 11: Ataksija/ stablarna simptomatologija kao inicijalni simptom

		stablarni/ataksija		
		ne	da	ukupno
grupa deca	N	33	18	51
	% varijable grupa	64,7%	35,3%	100,0%
odrasli	N	69	32	101
	% varijable grupa	68,3%	31,7%	100,0%
ukupno	N	102	50	152
	% varijable grupa	67,1%	32,9%	100,0%

U grupi ispitivane dece kao inicijalni simptom ne beleži se ni u jednom slučaju poremećaj sfinktera, dok se u grupi odraslih pacijenata kod dva pacijenta nalazi poremećaj sfinktera kao inicijalni simptom bolesti ($\chi^2(1)=0,066$, $p=0,797$). Pošto je 50% ćelija imalo očekivanu frekvenciju manju od 5, korišćen je Fišerov dvostrani egzaktni test koji se takođe nije pokazao statistički značajnim ($p=0,551$).

Kada smo ispitivali prisustvo mijelitisa kao inicijalnog demijelinacionog događaja dobili smo rezultate koji ukazuju da u grupi dece njih 4 (7,8%) je imalo TM kao inicijalni demijelinacioni događaj a u grupi odraslih niko nije imao simptome TM (Tabela 12). U ovom slučaju Hi-kvadrat je statistički značajan. Odrasli i deca se razlikuju po zastupljenosti mijelitisa. Kod odraslih je mijelitis značajno manje zastupljen nego kod dece. Korelacija između doba početka MS i pojave mijelitisa je statistički značajna i neznatna ($\chi^2(1)= 5,363$, $P=0,21$).

TABELA 12: Mijelitis kao inicijalni demijelinaciono događaj

		mijelitis		
		ne	da	ukupno
grupa deca	N	47	4	51
	% varijable grupa	92,2%	7,8%	100,0%
odrasli	N	101	0	101
	% varijable grupa	100,0%	0,0%	100,0%
ukupno	N	148	4	152
	% varijable grupa	97,4%	2,6%	100,0%

U obe naše ispitivane grupe pacijenata i deca i odrasli niko nije imao epileptični napad kao inicijalni symptom demijelinacionog događaja, te statsitičke analize nisu ni rađene prema ovom parametru.

Što se glavobolje kao inicijalnog demijelinacionog događaja tiče u grupi dece niko nije imao glavobolju dok se u grupi odraslih glavobolja kao inicijalni simptom javila kod 4 pacijenata (4%) slučaja, što je statsitički neznačajno ($\chi^2(1)=0,817$, $p=0,366$).

Kada sumiramo sve inicijalne simptome prvog demijelinacionog događaja kod dece i odraslih (Tabela 13) uočavamo da je najčešći inicijalni simptom kod dece gotovo u istoj razmeri optički neuritis (35,3%) i ataksija tj stablarna simptomatologija (35,3%). U grupi odraslih pacijenata senzorne smetnje (41,6%) su najčešći inicijalni simptom, odmah za njim sledi piramidna simptomatologija (37,6%).

TABELA 13: Simptomi po grupama

simptomi	N	grupa		ukupno
		deca	odrasli	
piramidni	8	38	46	
	% 15,7%	37,6%		
senzorni	9	42	51	
	% 17,6%	41,6%		
optički neuritis	18	27	45	
	% 35,3%	26,7%		
stablarni/ataksija	18	32	50	
	% 35,3%	31,7%		
poremećaj sfinktera	0	2	2	
	% 0,0%	2,0%		
mijelitis	4	0	4	
	% 7,8%	0,0%		
glavobolje	0	4	4	
	% 0,0%	4,0%		
ukupno	51	101	152	

procenti i ukupne vrednosti zasnovane su na broju slučajeva

4.1.2 Nalazi nuklearne magnetne rezonance kod odraslih i dece

U odnosu na broj lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu manje od 4 lezije viđeno je kod 25,5% dece i 6,9% odraslih, između 4 i 10 lezija na inicijalnom snimku imalo je 15,7% dece i 20,8% odraslih, dok je više od 10 lezija na MRI pregledu imalo 58,8% dece i 72,3% odraslih (Tabela 14) . Podaci su ukazali , Hi-kvadrat je statistički značajan pri komparaciji broja lezija u dve grupe ispitanika.

U grupi ispitanika sa ranim početkom MS više su zastupljeni oni sa manje od 4 lezije, nego što je to slučaj u grupi sa kasnim početkom. Odnos broja pacijenata sa 4-10 i preko 10 lezija je sličan u obe grupe.

Korelacija između doba početka MS i broja lezija viđenih na MRI je statistički značajna i neznatna ($\chi^2(1)= 10,240$, $P=0,06$). Ovakav nalaz delimično pobija našu prvu hipotezu u odnosu na tvrdnju o broju lezija, gde navodimo da ne postoji značajna razlika u distribuciji, veličini i broju demijelinacionih lezija kod dece i odraslih.

TABELA 14: Broj demijelinacionih lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu

		broj demijelinacionih lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu			
		manje od 4 lezije	između 4-10 lezija	više od 10 lezija	ukupno
grupa deca	N	13	8	30	51
	% varijable grupa	25,5%	15,7%	58,8%	100,0%
odrasli	N	7	21	73	101
	% varijable grupa	6,9%	20,8%	72,3%	100,0%
ukupno	N	20	29	103	152
	% varijable grupa	13,2%	19,1%	67,8%	100,0%

Demijelinacione lezije u korpus kalozumu viđene su u grupi dece u 68,6% a u grupi odraslih 66,3% (Tabela 15). Nije nađena statistička značajnost u prisustvu lezija u korpusu kalozumu između ove dve grupe pacijenata ($\chi^2(1)=0,010$, $P=0,920$).

TABELA 15: demijelinacione lezije u korpus kalozumu

		postojanje demijelinacione lezije u korpus kalozumu		
		nema	ima	ukupno
grupa deca	N	16	35	51
	% varijable grupa	31,4%	68,6%	100,0%
odrasli	N	34	67	101
	% varijable grupa	33,7%	66,3%	100,0%
ukupno	N	50	102	152
	% varijable grupa	32,9%	67,1%	100,0%

Tumefaktivne, velike (promera većeg od 2cm) demijelinacione lezije nađene su kod 8 pacijenata (15,7%) u dečijoj grupi i kod odraslih u 5 slučajeva (5,0%) kao što je prikazano na tabeli 16 ($\chi^2(1)=3,716, P=0,054$). Hi-kvadrat nije pokazao statistički značajnu razliku prilikom kopariranja ove dve grupe ispitanika, ali je blizu granice značajnosti na nivou $p < 0,05$. S obzirom da 25% ćelija ima očekivanu frekvenciju manju od 5, upotrebljen je Fišerov dvostrani egzaktni testa koji je u ovom slučaju statistički značajan ($p=0,034$).

Možemo reći da se grupa sa ranim početkom MS i ona sa uobičajenim početkom statistički značajno razlikuju po prisutnosti tumefaktivnih lezija na inicijalnom MRI pregledu.

Tumefaktivne lezije su prisutnije kod ispitanika sa ranim početkom MS. Korelacija doba početka MS-a i prisutnosti tumefaktivnih lezija na inicijalnom MRI pregledu je statistički značajna, ali neznatna.

TABELA 16: Postojanje tumefaktivnih lezija na inicijalnom MRI pregledu

		postojanje tumefaktivnih lezija na inicijalnom MRI pregledu		
		nema	ima	ukupno
grupa deca	N	43	8	51
	% varijable grupa	84,3%	15,7%	100,0%
odrasli	N	96	5	101
	% varijable grupa	95,0%	5,0%	100,0%
ukupno	N	139	13	152
	% varijable grupa	91,4%	8,6%	100,0%

4.1.3 Nalazi oligoklonalnih traka kod dece i odraslih

Ispitujući prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru kod naše grupe pacijenata dobili smo podatke da je u grupi dece pri inicijalnoj lumbalnoj punkciji, tokom prvog kliničkog događaja koji sugeriše na demijelinacionu bolest, njih 28 (54,9%) imalo pozitivne oligoklonale za razliku od odraslih gde je njih 76 (75,2%) imalo pozitivne oligoklonale (Tabela 17).

Važno je napomenuti da su svi pacijenti koji su uvršteni u našu studiju punktirani u prvom kliničkom događaju zbog koga su se i javili neurologu.

TABELA 17: Izoelektrično fokusiranje likvora

		izoelektrično fokusiranje likvora			
		oligoklonali negativni	oligoklonali pozitivni	ukupno	
grupa	deca	N	23	28	51
		% varijable grupa	45,1%	54,9%	100,0%
	odrasli	N	25	76	101
		% varijable grupa	24,8%	75,2%	100,0%
ukupno		N	48	104	152
		% varijable grupa	31,6%	68,4%	100,0%

Obradeni podaci Hi-kvadrat testom ukazuju na statističku značajnost. Prisustvo oligoklonih traka je zastupljenije u grupi sa uobičajenim početkom MS ($\chi^2(1) = 5,585$, $P = 0,018$). Korelacija doba početka MS i nalaza IEF je statistički značajna i neznatna.

Ovim rezultatom je potvrđena druga hipoteza ovog rada, da su oligoklonali ređi kod grupe sa ranim početkom.

4.2 Učestalost pogoršanja u odnosu na broj lezija viđenih na MRI pregledu

Vreme od inicijalnog demijelinacionog događaja do drugog relapsa značajno je zbog eventualne prognoze bolesti jer ukazuje na brzinu pogoršanja. U našoj grupi ispitanika kada smo pratili vreme pojave drugog pogoršanja, najkraće godinu dana, u grupi dece 11 pacijenata (21,6%) nije imalo pogoršanje za dati period praćanja. Dok je 40 dece imalo pogoršanje (78,4%), od njih najbrže pogoršanje nastupilo je za mesec dana, a najsporije za 168 meseci. Medijana (AS±SD) kod grupše dece za pojavu drugog šuba bolesti je 12 meseci (24,7±32,8). U grupi odraslih njih 22 (21,8%) nije imalo drugi relaps za period praćenja (najkraće godinu dana) dok je njih 79 (78,2%) imalo drugi relaps, najkraći period do drugog relapsa bio je 2 meseca, a najduži 132meseca. Prosečno vreme u grupi odraslih pacijenata do drugog relapsa je 9 meseci (15,58±21,14).

Vidimo na osnovu SD, varijense, interkvartalnog opsega da je varijabilnost vremena relapsa veća kod dece.

Učestalost pogoršanja ispitivali smo u odnosu na broj lezija viđenih na MRI pregledu. Grupisali smo pacijente u tri grupe prema broju lezija na MRI pregledu u

1. Grupu pacijente koji imaju do 4 lezije
2. Grupu-pacijente koji imaju između 4-10 lezija
3. Grupu pacijene sa više od 10 lezija.

U grupi dece ne postoje statistički značajne razlike u odnosu broja lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu i vremenu pojave drugog relapsa ($\chi^2(2)=0,246$, $p=0,884$). Međutim postoje statistički značajne razlike u grupi odraslih. Drugim rečima, kod odraslih se vreme do drugog relapsa statistički značajno razlikuje u zavisnosti od broja demijelinacionih lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu

Iz sledeće tabele (Tabela 18) vidimo da najkraće vreme do relapsa imaju oni sa najvećim brojem lezija, zatim oni sa srednjim, pa onda oni sa najmanjim brojem lezija.

TABELA 18: vreme pojave drugog relapsa u odnosu na broj lezija na MRI pregledu

grupa	broj demijelinacionih lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu	percentili		
		25	50	75
deca vreme pojave II relapsa u odnosu na inicijalni	umanje od 4 lezije	10,00	12,00	16,00
	između 4-10 lezija	6,00	12,00	39,00
	više od 10 lezija	5,00	12,00	36,00
odrasli vreme pojave II relapsa u odnosu na inicijalni	umanje od 4 lezije	24,00	24,00	46,00
	između 4-10 lezija	4,00	10,00	14,00
	više od 10 lezija	4,00	8,00	15,00

Obavili smo post-hoc poređenja po parovima samo u grupi odraslih jer su tu nađene statsitički značajne razlike. Kod odraslih postoji značajna razlika u vremenu relapsa između grupe sa manje od 4 lezije i grupe sa 4-10 lezija ($p=0,09$).

Kraće vreme relapsa je kod grupe sa 4-10 lezija ($Me=10$ u odnosu na grupu sa manje od 4 lezije $Me=24$). Zatim je komparirano vreme do drugog relapsa kod odraslih pacijenata koji imaju manje od 4 lezije i onih sa više od 10 lezija, i ovde postoje statistički značajne razlike u grupi odraslih ($p=0,004$). Kod odraslih postoji značajna razlika u vremenu relapsa između grupe sa manje od 4 lezije i grupe sa više od 10 lezija.

Kraće vreme relapsa je kod grupe sa više od 10 lezija ($Me=8$ u odnosu na grupu sa manje od 4 lezije $Me=24$). Pri komparaciji odraslih pacijenata u odnosu na brzinu pojave drugog relapsa i broja lezija viđenih na MRI pregledu imali smo i dve poslednje grupe pacijente sa više od 10 lezija i one sa između 4-10 lezija. Ovde ne postoji statistički značajna razlika ($p=0,791$). Ove dve grupe se ne razlikuju po vremenu do relapsa.

Kada ove poslednje tri analize (U testa) sagledamo zajedno, može se reći da oni sa manje od 4 lezije imaju statistički značajno duže vreme do relapsa od ostalih. To važi samo za grupu sa kasnijim početkom MS-a.

U našoj grupi ispitivanih pacijenata od onih koji su imali drugi relaps, 30 dece je imalo promene u korpus kalozumu za razliku od 10 koji nisu imali viđene promene u korpus kalozumu. U dečijoj grupi postojanje promene u korpus kalozumu nije u statistički značajnoj korelaciji sa pojavom drugog relapsa ($P=0,975$). Kod odraslih njih 51 je imalo promene, a 28 pacijenata je bilo bez promena u korpus kalozumu, što takođe nije statistički značajno u korelaciji sa pojavom drugog relapsa ($P=0,837$).

U ispitivanju postojanja tumefaktivnih demijelinacionih lezija kod dece (njih je 5 imalo takve lezije, a 35 nije) i odraslih (ovakve lezije je imalo 4, dok 75 nije imalo) u odnosu na brzinu pojave drugog relasa nema statistički značajnih razlika ($P=0,593$ za prvu grupu; $P=0,920$ za drugu grupu).

4.3 Učestalost pogoršanja u odnosu na prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru

Od pacijenata koji su imali drugi šub u vremenu praćanja njih 24 ($n=40$) u dečijoj i 57 ($n=79$) u odrasloj grupi su imali pozitivne oligoklonalne trake u likvoru (Tabela 19). Korelirali smo pacijente sa pozitivnim i negativnim oligoklonalnim trakama u likvoru u obe grupe sa vremenom nastanka prvog pogoršanja, pri toj korelaciji nije dobije statistički značajna razlika ni u grupi dece ($P=0,598$) ni u grupi odraslih ($P=0,133$).

Nema značajnih razlika ni u jednoj grupi. Odnosno oligoklonalni pozitivni i negativni se ne razlikuju po vremenu do relapsa. To važi i kod odraslih i kod dece.

TABELA 19: vreme pojave II relapsa u odnosu na prisustvo oligoklonala

grupa	izoelektrično likvora	fokusiranje percentili		
		25	50	75
deca vreme pojave II relapsa u odnosu inicijalni	na oligoklonali negativni	6,00	12,00	36,00
	oligoklonali pozitivni	5,00	12,00	18,00
odrasli vreme pojave II relapsa u odnosu inicijalni	na oligoklonali negativni	8,00	11,00	24,00
	oligoklonali pozitivni	4,00	8,00	15,00

4.4 Učestalost pogoršanja u odnosu na kliničke karakteristike bolesti

Kod pacijenata koji su imali drugi relaps i na osnovu koga je bilo moguće odrediti brzinu pojave istog, ispitivali smo pojedine kliničke simptome bolesti u korelaciji sa brzinom pojave drugog relapsa. Dece sa polisimptomatskim početkom bolesti bilo je 8 ($n=40$), a sa monosimptomatskim 32 ($n=40$) u odnosu na pojavu drugog pogoršanja nije bilo statistički značajne razlike između ove dve grupe ($p=0,587$). Kod pacijenata sa plisimptomatskim pogoršanjem drugi šub se prosečno očekuje za 11 meseci. Kod odraslih pacijenata po istim kriterijumima njih 32 ($n=79$) je imalo polisimptomatski početak, a 48 ($n=79$) monosimptomatski

početak, bez statističke značajnosti za pojavu drugog relapsa ($p=0,456$). Drugi relaps se kod odraslih pacijenata sa polisimptomatskim početkom očekuje za oko 8 meseci.

Piramidne simptome u grupi dece kao inicijalnu manifestaciju bolesti imalo je 7 dece ($n=40$) a kod odraslih 30 ($n=79$), u odnosu na drugi relaps ne postoji statistički značajna razlika između pacijenata sa i bez piramidnih simptoma kao i između ove dve grupe (deca $p=0,124$; odrasli $0,504$) . Prosečno se drugi šub bolesti, kod pacijenata sa piramidnim simptomima očekuje kod dece za 15 meseci a kod odraslih za 9 meseci.

Poremećaj senzibiliteta u grupi dece kao manifestaciju prvog pogoršanja imalo je 9 dece ($n=40$), statistički značajna razlika u odnosu na pojavu drugog pogoršanja nije bila značajna ni kod pacijenata sa senzitivnim smetnjama ni kod onih bez ($p=0,187$). Prosečno, pojava drugog pogoršanja kod pacijenata u dečijoj grupi sa senzitivnim smetnjama očekuje se za 18 meseci. U grupi odraslih, kod njih 36 ($N=79$) bolest se manifestovala senizitivnim smetnjama u prvom ataku, nije nađena statistički značajna korelacija senzitivnih smetnji i brzine pojave drugog relapsa ($p=0,185$), kod odraslih pacijenata drugi relaps se očekuje za 8 meseci.

Optički neuritis kao prva manifestacija bolesti nije značajno povezan sa pojavom drugog pogoršanja ni u grupi dece ($p=0,451$) ni u grupi odraslih ($p=0,722$). Kod ON u dečijoj grupi se očekuje pogoršanje za oko 12 meseci, a kod odraslih drugi šub bolesti za oko 9 meseci nakon prvog.

Ataksija i stablarna simptomatologija je bila zastupljena kao inicijalni simptom bolesti kod 15 dece ($n=40$) bez značajne razlike za pojavu sledećeg šuba ($p=0,333$), a u odrasloj populaciji kod 25 ($n=79$) pacijenata takođe bez statistički značajne razlikie ($0,306$). Drugi šub bolesti nakon inicijelne prezentacije ataksije/stablarnе simptomatologije je za decu procenjen za 11 meseci, a odrasle 12 meseci.

Poremećaj sfiktera se u ovom ispitivanju kao inicijalni simptom bolesti javio se samo u odrasloj grupi pacijenata, bez statističke značajnosti ($P=0,091$) na pojavu drugog šuba i sa procenom da će se isti desiti za oko 3 meseca. Mijelitis kao inicijalni simptom MS-a javio se samo u dečijoj grupi i to kod 2 pacijenata ($n=40$) bez statističke značajnosti za pojavu drugog šuba ($p=0,618$) koji se očekuje kod ovih pacijenata za oko 4 meseca.

Nijedan pacijent u ispitivanim grupama nije imao epileptični napad kao inicijalni simptom bolesti te nije bilo moguće ispitati pojavu epi napada na brzinu pojave drugog pogoršanja.

Glavobolje su se javile kao inicijalni simptom bolesti samo u grupi odraslih i to kod 2 (n=79) pacijenata, bez značajne rezlike (P= 0,803) u odnosu na pojavu drugog pogoršanja koje se očekuje za oko 5 meseci. Sastističkom procenom od svih navedenih simptoma najkraće vreme do drugog relapsa očekivalo bi se kod pacijenata sa smetnjama sfinktera za oko 3 meseca, a najduži period do drugog relapsa kod dece sa senzitivnim smetnjama za 18 meseci. Generalno u svim kategorijama kod dece je duže vreme do drugog pogoršanja osim u kategoriji sa ataksijom/stablarnom simptomatologijom (Tabela 20).

TABELA 20: Prosečno vreme do drugog pogoršanja u odnosu na inicijalne simptome

simptom	Pacijenti sa ranim početkom Vreme očekivanog relapsa u msecima	Pacijenti sa uobičajenim početkom/Vreme do očekivanog relapsa u msecima
Polisimptomatski početak	11	8
Piramide tegobe	15	9
Senzitivne smetnje	18	8
Optički neuritis	12	8
Ataksiji/stablarna simptomatologija	11	12
Poremećaj sfinktera	0	3

Tokom ovog ispitivanja rađena je analiza da li je relaps učestaliji kod ispitanika sa normalnim ili patološkim VEP (tabela 21) bez obzira na manifestni optički neuritis. Analiza je rađena kako za sve ispitanike zajedno, tako i za svaku grupu pojedinačno (deca/odrasli). Korišćen je hi-kvadrat test . Nijedan Hi-kvadrat, odnosno nijedna razlika nije statistički značajna (deca P= 0,256; odrasli P= 0,806) . Isto važi i za korelacije (deca p=0,441, odrasli p=1,00).

TABELA 21: vizuelni evocirani potencijali * pojava relapsa * grupa

grupa				pojava relapsa		
				ne	da	ukupno
deca	vizuelni potencijali	evocirani normalan	N	5	11	16
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	31,3%	68,8%	100,0%
	ukupno	patološki	N	6	29	35
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	17,1%	82,9%	100,0%
odrasli	vizuelni potencijali	evocirani normalan	N	8	31	39
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	20,5%	79,5%	100,0%
	ukupno	patološki	N	14	48	62
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	22,6%	77,4%	100,0%
ukupno	vizuelni potencijali	evocirani normalan	N	13	42	55
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	23,6%	76,4%	100,0%
	ukupno	patološki	N	20	77	97
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	20,6%	79,4%	100,0%
ukupno	vizuelni potencijali	evocirani normalan	N	33	119	152
		% varijable potencijali	vizuelni evocirani	21,7%	78,3%	100,0%

Analizirana je porodična anamneza po grupama (deca/odrasli). Korišćen je Hi-kvadrat test. U grupi dece njih 44 (86,3%) je imalo negativnu porodičnu anamnezu prema MS-u i drugim imunološkim bolestima, dok je kod njih 4 (7,8%) pozitivna porodična anamneza za MS, a kod 3 (5,9%) pozitivna za drugu autoimunu bolest koja nije MS. Kod odraslih njih 95 (94,1%) je imalo negativnu porodičnu anamnezu prema MS-u i drugoj imunološkoj bolesti, kod 6 pacijenata (5,9%) pozitivna je anamneza za MS, a kod 3 pacijenata (2%) za drugu imunološku bolest. Komparacijom ovih parametara dobili smo Hi kvadrat koji je statistički značajan ($\chi^2(2)=6,352$, $P=0,042$) . Postoje statistički značajne razlike između ispitanika sa ranim početkom MS i onih sa kasnijim, u pogledu porodične anamneze. Kod ispitanika sa ranim početkom ređa je negativna porodična anamneza, a češće prisustvo MS-a i drugih imunoloških bolesti.

5. DISKUSIJA

5.1 Kliničke osobnosti multiple skleroze ranog početka

Multipla skleroza je inflamatorno - degenerativna bolest, autoimuno posredovana, koja zahvata sivu i belu masu CNS-a, dovodeći do trajne i teške onesposobljenosti. Početak bolesti pre 16 god života kreće se od 2.2-5.0% svih obolelih od MS-a, a početak bolesti pre 10 godine života beleži se kod 0,2-0,6% obolelih (11,18,116). Najmlađi, do sada dokumentovani, pacijent sa MS-om, je dvadesetčetvoromesečno dete (136). U našoj studiji, najmlađi pacijent, sa prvim demijelinacionim događajem imao je 5 godina.

Kod dece se kao i kod odraslih MS manifestuje klinički izolovanim sindromom.

Karakteristike kliničke slike, neuroradioloških nalaza i biohemijskog pregleda likvora za pacijenta sa uobičajenim početkom MS-a su bili tema brojnih istraživanja do sada, te će nadalje ovaj rad biti usmeren na grupu pacijenata sa ranim početkom. Na našem geografskom području do sada nije sprovedena slična studija koja se bavila ranim početkom MS-a.

Kod dece se više od 95% slučajeva javlja relapsno remitentna forma bolesti, dok kod odraslih približno 15% pacijenata ima primarno progresivnu formu MS-a (14).

Prosečna godine početka bolesti je u našoj grupi kod dece je 16 godina ($14,75 \pm 2,85$) a u grupi odraslih prosečna starost na početku bolesti je bila 30 godina ($32,2 \pm 8,72$). U grupi pacijenata sa ranim početkom bolesti prosečna starost pacijenata je nešto veća nego u drugim studijama, u kanadskoj studiji *Banwell i sar* (30) prosečna starost pacijenata je 10,5 god, u francuskoj studiji *Mikaeloffa i sar* (21) prosečna starost pacijenata uključenih u studiju je 9,9 god a u holandskoj studiji *Neutebooma i sar* (152) prosečna starost pacijenata je 8,5 god. Za odrasle pacijente prosečna starost od 30 godina je uobičajeni početak bolesti.

Predominacija ženskog pola je potvrđena u do sada sprovedenim studijama i kod pedijatrijske i kod odrasle populacije obolele od MS-a u rezmeri do 3,2 :1 (14). Studije sa odraslim MS pacijentima ukazuju na konstantno povećanje incidence žena u odnosu na obolele muškarce. Naša studija je pokazala je odnos polova kod dece sa prvim demijelinacionim događajem devojčice : dečaci, 1,3 : 1 što je u skladu sa rezultatima drugih studija. Odnos žene: muškarci u odrasloj grupi pacijenata je 2,2 : 1. Nekoliko radova ukazalo je na veću frekvencu

MS-a kod ženskog pola tokom puberteta. *Ghezzi* i saradnicu (59) su našli da je odnos žensko/muške dece kod pacijenata sa ranim počektom MS-a 4,7 u periodu od 12 godina, što može da sugeriše uticaj hormona na početak MS-a. Što su deca starija odnos ženskog i muškog pola raste na račun devojčica.

U našoj studiji 17,6% dece imalo je polisimptomatski početak bolesti, dok je 37,6% odraslih imalo polismptomatski početak bolesti. Možete reći da je polisimptomatski početak statistički značajno više zastupljen kod pacijenata kod kojih je početak bolesti nastupio kasnije (odraslih). Ovim je dobijen sasvim suprotan nalaz našem očekivanom rezultatu. Kod ranog početka MS prva klinička manifestacija je ređe polisimptomatska nego kod kasnijeg početka.

Nismo našli značajnu razliku u pojavi polisimptomatskog početka i stope relapsa. *Neutebomm* i sar (152) u svojoj studiji (n=117) su pokazala da je od ukupnog broja ispitanika (dece) njih 43% imalo monosimptomatski a 21% polisimptomatski početak. Deca sa polisimptomatskim (multifokalnim) početkom bolesti imaju veću šansu za razvoj MS-a u odnosu na one sa monosimptomatskim početkom (15,171). Po rezultatima KIDMUS studije monofokalni početak je češći kod adolescenata (20).

ADEM je vrlo redak kod odrasle populacije dok se kod dece javlja u trećini slučajeva kao inicijalni događaj (14). U našj grupi pacijenata nije bio ni jedan slučaj koji je zadovoljio kriterijume za ADEM.

Prvi akutni demijelinizacioni događaj ili drugačije nazvan klinički izolovan sindrom (KIS) može da se manifestuje simptomima i znacima koji su izazvani jednom lezijom (monofokalni) ili da budu višestruki simptomi, polisimptomatski/polifokalni koji ukazuju na prisustvo dve ili više lezija.

Uvidom u do sada postojeću litetaraturu rezultati sprovedenih ispitiavanja ukazuju da je u dečijem uzrastu 96% dece dijagnostikovana kao relapsno remitentna forma bolesti, a da je samo 3,7% dijagnostikovana kao primarno progresivna forma bolesti (69). Svi naši pacijenti iz grupe sa ranim početkom dijagnostikovani su kao relapsno remitentna forma bolesti. Polisimptomatski početak ili polifokalni početak bolesti zabeležen je kod 50-70% dece, dok je 15-30% dece imalo monofokalni početak bolesti: 30% je imala motorne smetnje, 15-30% je

imalo senzorne smetnje, 5-15% je imala ataksiju i 25% je imalo simptome moždanog stabla (9,1,42,48,56,59,69,70,116). U našoj studiji znatno više dece je imalo monofokalni početak bolesti 82,4% za šta je verovatno objašnjenje prosečna starost grupe od 16g i njihova sličnost sa odraslom populacijom.

Preko dvadeset centara širom sveta je objavilo radove na temu pedijatrijeke multiple skleroze. Sumirani svi ovi radovi sadrže preko 1000 pacijenta. Većina tih studija navodi dominaciju ženskog pola (1,3-3,0) u šta se uklapa i naš odnos žene : muškarci (1,3:1) , sa prosečnim početkom bolesti između 8 i 14 godina (3, 42,7,56, 69) u odnosu na koju smo mi sa prosečnim početkom bolesti 16 god nešto starija grupa.

U objedinjenim podacima koji sadrže do sada sve studije sa ranim početkom multiple skleroze (3), najveći broj istraživanja pokazuje da je najčešća klinička manifestacija MS.a kod dece u vidu motorne slabosti (9,48,56,70). Zatim po učestalosti idu cerebelarni simptomi (59,69). Jednako su zatupljene senzorne smetnje koje su bile najčešće u studijama *Duqetta* (11) i *Boika* (116). Poremećaj piramidnog i senzornog sistema je zastupljeniji kao inicijalni simptom u grupi odraslih u našoj studiji. Nisu nađena statistički značajne razlike u zastupljenosti optičkog neuritisa, ataksije /stablarnе simptomatologije u ove dve grupe. Najčešći inicijalni simptom kod dece, gotovo u istoj razmeri su optički neuritis (35,3%) i ataksija tj stablarna simptomatologija (35,3%). U grupi odraslih pacijenata senzorne smetnje (41,6%) su najčešći inicijalni simptom, odmah za njim sledi piramidna simptomatologija (37,6%). I ako neki autori smatraju da se pedijatrijska MS najčešće prvi put prezentuje senzitivnim tegobama, više od polovine istraživanja (49) nalazi da su znaci poremećaja piramidnog puta znatno češći.U našoj odrasloj grupi pacijenata u skladu sa drugim studijama koje su se bavile istom temom motorni i senzorni simptomi su dominirali (11,69,116), ali u dečijoj grupi su se razlikovali, tu dominira optički neuritis kao inicijalni simptom i ataksija.

Pojava jednostranog ili obostranog optičkog neuritisa zabeležena je u raznim, do sada sprovedenim studijama u rasponu od 0 do 50% pacijenata (116) , najveći broj objavljenih studija se slaže da najmanje 10% pacijenata kao inicijalni simptom bolesti imaju ON. U našoj studiji najčešći inicijalni simptom u grupi pacijenata sa ranim početkom je jednostrani ON koji se javlja u 35,3%.

Smetnje vida su jedan od najčešćih simptoma kojima se manifestuje demijelinizaciona bolest kod odraslih. Prosečno 15-30% odraslih pacijenata imaju ON kao inicijalni simptom bolesti. Ispitivanje u okviru KIDMUS studije ukazalo je da je ON bio inicijalni simptom kod 22% ispitivane dece (137). Istraživačka grupa *Bekcka i sar* (139) koja se bavila ispitivanjem optičkog neuritisa objavila je da desetogodišnji rizik za pojavu MS nakon prve, inicijalne epizode ON kod odraslih iznosi 38%; rizik raste na 56% u koliko je jedna ili više demijelinacionih lezija detektovana na inicijalnom MRI pregledu (139). Neka istraživanja sugerišu da je rizik niži kod dece (25% ili manje) (139-143). Smatra se da je pojava obostranog ON kod dece povezana sa većim rizikom za razvoj MS-a (147) dok druge grupe naučnika smatraju da pacijenti sa obostranim ON imaju manje šanse za razvoj MS-a (142,144,145). Mi nismo našli značajnu razliku u pojavi ON kod dece i odraslih, kao ni povezanost optičkog neuritisa sa stopom relapsa.

Gulay i saradnici su ispitivali i pratili tokom šest godina, 26 dece koji su kao inicijalnu manifestaciju demijelinizacionog oboljenja imali ON. Analizirali su faktore za razvoj multiple skleroze kod ovih pacijenata. Kod šestoro do ove dece, iz grupe ispitanika je kasnije dijagnostikovano kao MS (23%) (146). Kod pacijenata obolelih od MS inicijalni simptom u vidu ON javi se kod 19-42% dece (147,148). Kod ove dece kao zajednički faktor nađeno je : patološki nalaz MRI glave, stariji uzrast, prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru, veći broj asimptomatskih lezija na MRI pregledu te je zaključeno da deca sa nonsimptomatskom manifestacijom bolesti u vidu optičkog neuritisa i patološkim nalazom MRI pregleda imaju veći rizik za pojavu MS-a.

U studiji *Gulay* i saradnika (146) šestoro dece je imalo polisimptomatski početak ali ni jedno od njih nije tokom praćenja imalo drugi relaps. Šestoro dece je inicijalno imalo monofokalni početak u vidu izolovanog optičkog neuritisa i petoro od njih je kasnije razvilo multiplu sklerozu. Ova činjenica može ukazivati da neme lezije videne na MRI pregledu povećavaju rizik od pojave MS-a, što i naše ispitivanje potvrđuje.

Luchinetti i saradnici (148) su objavili najveću seriju sa najdužim periodom praćenja pacijenata sa ON. U ovoj grupi dece unilateralni ON je imalo 58% a obostrani 42%. Ova grupa naučnika je našla da je povećan rizik za razvoj MS-a kod onih pacijenata koji imaju obostrani

ON ili nepotuni oporavak nakon terapije (148). Ista grupa naučnika je utvrdila da je oštrina vida kod dece sa ON znatno više narušena nego kod odraslih. Kod odraslih je ON predikativan za pojavu MS-a, procentualno različito izraženo u različitim studijama. Ali isto tako ON može biti inicijalni događaj za NMO.

Transverzalni mijelitis (TM) se javlja kao izolovani inflamatorni događaj, u sklopu multifokalne demijelinizacione bolesti CNS-a kao što je ADEM, MS ili NMO, takođe može biti povezan sa sistemskom reumatološkom bolešću. Prema literaturnim podacima TM kao inicijalni simptom MS-a u dečijoj populaciji javlja se kod manje od 10% dece (21). U okviru KIDMUS studije TM je viđen kod 14% ispitanice dece. Gulaj i saradnici su se bavili idiopatskim transferzalnim mijelitisom u dečijem uzrastu. Ova grupa naučnika pratila je 27 dece u prosečnom intervalu od 5 godina. Kod dvoje od ove dece su kasnije dijagnostikovani kao NMO, ni kod koga od ostale dece nije postavljena sumnja na MS. Ovi rezultati ukazuju da longitudinalni transferzalni mijelitis (LETM), koji je definisan kao lezija koja zahvata više od 2 segmenta kičmene moždine, često predstavlja entitet kod dece koji nije implicitno povezan sa NMO(149).

U našoj grupi ispitivanih pacijenata samo kod četiri (7,8 %) pacijenata u dečijem uzrastu tegobe su se prezentovale u vidu TM, što je u skladu sa rezultatima drugih studija.

Pozitivna porodična anamneza kod pedijatrijskih pacijenata obolelih od MS-a nađena je kod 6-8% dece i adolescenata obolelih od MS-a.(24). Studije sa dugackim periodom praćenja nalaze da je prevalenca MS-a u okviru porodice oko 20% (150). Naši podaci ukazuju da je kod dece značajno češća pozitivna anamneza u pravcu MS-a i drugih imunoloških bolesti nego u grupi odraslih pacijenata. Kod pacijenata sa ranim početkom u našoj studiji pozitivna porodična anamneza beleži se kod 7,8% ispitanika za MS u porodici, a kod 5,9% za postojanje druge imunološke bolesti. U grupi odraslih pacijenata njih 5,9% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu u pravcu prisustva MS-a u porodici, zanimljivo da u grupi odraslih nije bilo pozitivne porodične anamneze za druge imunološke bolesti.

Kod dece često se može postaviti dijagnoza ADEM-a zbog postojanja velikih, nejasno ograničenih lezija koje liče na promene u okviru ADEM-a viđenih na MRI pregledu. Ove velike, tumorolike promene su često povezane sa encefalopatijom, što onemogućava pojedinačno

sagledavanje tumorolikih lezija i encefalopatije kao prediktivnih faktora za konverziju u MS nakon prvog demijelinizacionog događaja. Internacionala MS pedijatrijska grupa je uvrstila encefalopatiju kao obavezan kriterijum za postavljanje dijagnoze ADEMA. Međutim nisu sva deca sa nalazom tipičnim za ADEM imala encefalopatiju (119). Dovedena je u pitanje definicija encefalopatije. Predloženo je da se u definiciju encefalopatije uvrste i iritabilnost i letargija (19). Do sada ova dva simptoma nisu bila sastavni deo definicije encefalopatije, zato što mogu da se jave kod bilo kod bolesnog deteta u bilo kojoj bolesti.

U našoj studiji u grupi sa ranim početkom bolesti beleži se postojanje tumefaktivnih promena kod 5 dece (9,8%), a u grupi odraslih kod 4 pacijenata (3,9%), ni jedan pacijent nije zadovoljio kliničke kriterijume za ADEM. Ovakav nalaz ukazuje da su tumefaktivne lezije češće u dečijem uzrastu, što delimično osporava našu drugu hipotezu o jednakosti inicijalnog MRI nalaza kod dece i odraslih koji se ipak razlikuje.

U našoj grupi ispitanika epileptični napadi, kao inicijalni simptom bolesti nisu se javili ni u jednoj od dve grupe, te ih nismo ni analizirali. Postoji interesantan podatak da se epileptični napadi gotovo ekskluzivno javljaju kod polisimptomskog početka bolesti, što ih čini mogućim prognostičkim faktorom (152).

5.2 Osobnosti nalaza likvora kod demijelinacione bolesti ranog početka

Likvor je uzet svim pacijentima koji su učestvovali u ispitivanju neposredno tokom prvog kliničkog ataka, znatan broj pogotovo dece u drugim studijama nije punktiran tokom prvog ataka bolesti. Oligoklonalne trake su detektovane elektroforezom i smatrane su pozitivnim u koliko postoji dve ili više traka u likvoru, ali ne i u serumu koji se takođe elektroferezirao. Značaj oligoklonalnih antitela kod postavljanja dijagnoze MS-a zasniva se na činjenici da je kod 98% odraslih pacijenata nađen oligoklonalitete u likvoru (153).

U našoj studiji u grupi dece njih 28 (54,9%) je imalo pozitivne oligoklonalne trake u likvoru već pri prvoj lumbalnoj punkciji načinjenoj u inicijalnom šubu bolesti, dok je u grupi odraslih njih 76 (75,2%) je imalo pozitivne oligoklonalne trake u likvoru na početku bolesti.

Pozitivni oligoklonali su zastupljeniji u grupi sa uobičajenim početkom MS. Korelacija doba početka MS i nalaza IEF je statistički neznatna. Čime smo potvrdili našu drugu hipotezu da su oligoklonali ređi kod grupe sa ranim početkom. Rezultati u našoj studiji su procentualno niži u odnosu na druge studije koje su se bavile ovom temom.

Citohemijski pregled likvora ima ključnu ulogu u razlikovanju infekcije i maligniteta od MS-a. Kod dece sa prvim atakom demijelinacije tipično je da imaju od 0 do 30 leukocita/mm³ dok je pleocitoza od 60 leukocita/mm³ viđena kod 8% dece (154). Generalno 66% ispitanе dece u studiji Pohl i sar su imala blagu pleocitozu (154). Pleocitoza u likvoru karakteristična je i za odraslu populaciju obolelu od MS –a ali uglavnom ne prelazi 60 ćelija. Povećan broj ćelija u likvoru karakterističan je za infekciju, vaskulitis ili neuromijelitis optika. Oligoklonalne trake u likvoru dobijene izoelektričnim fokusiranjem su nađene kod 90%-92% dece sa MS-om (154,69,59). Oligoklonalne trake se razvijaju tokom bolesti i nemaju svi pacijenti pozitivan nalaz na početku bolesti. Neke ranije studije su čak pokazivale da su oligoklonalne trake retke kod dece sa MS-om (148). Najveća do sada sprovedena kohortna studija koja se bavila ADEMOM kod pedijatrijskih pacijenata i koja je imala najduži period praćenja pokazala je da nijedan pacijent kome je rađeno izoelektrično fokusiranje likvora nije imao pozitivne oligoklonalne treke u likvoru (174). Analize likvora u toku prvog demijelinizacionog događaja su posebno značajne zbog postavljanja rane dijagnoze MS-a. U napred pomenutim studijama su kod 92% dece u toku prvog demijelionacionog događaja nađene oligoklonalne trake a da kod nijednog pacijenta sa dijagnostikovanim ADEM-om nije viđeno prisustvo istih.

Povećanje prevalence intratekalne sinteze IgG moguće da je vezano sa godinama života pokazano je u studiji. Kod 39 pacijenata obolelih od MS-a sa početkom bolesti pre 6 godine života, kod njih su samo u 8% deketovane oligoklonalne trake u likvoru (156). U Pohlovoj grupi pacijenata (154), podgrupa od 25 pacijenata sa početkom bolesti pre 10 godine je pokazala postojanje oligoklonaliteta u 96% slučajeva. Kvantitativna procena intratekalne sinteze IgG kao kalkulacija IgG indeksa može da da lažno pozitivan nalaz kada je albuminski indeks nizak što je često beleži kod dece (156). Različita senzitivnost pojave oligoklonaliteta može biti uslovljena I razlikom u senzitivnosti metode kojom se određuje.

Statistički pristup omogućiti će izračunavanje frekvence intratekalne IgG fiksacije sa većom senzitivnošću, izračunavanje srednjeg intenziteta ove sinteze sa korekcijom fiziološke varijacije u odnosu na uzrastom uslovljnu funkciju krvno moždaljne barijere. Ovo bi verovatno omogućilo detekciju dobno zavisnu razliku između slabijeg imunog odgovora kod ranog početka multiple skleroze i jače imune reakcije kod MS sa kasnijim početkom.

Ono što je zajednički zaključak istraživanja novijeg datuma je da je frekvencija intratekalne sinteze IgG konstantno visoka u svim uzrastima ali da je intratekalna sinteza u najvećem porastu tokom puberteta i na dalje samo blago raste sa godinama (157,160).

Jedno od mogućih objašnjenja za povećan proteinski indeks kod dece je rast deteta, tj povećanje razdaljine između moždanih komora i mesta lumbalne punkcije u lumbosakralnom delu kičme. Ta razdaljina doprinosi da koncentracija proteina u lumbalnom likvoru raste, zbog difuzije proteina iz krvi tokom dugačkog puta protoka (157).

Oligoklonalne trake su polispecifične, IgG u oligoklonalnim linijama mogu predstavljati antitela na različite infecte. Postojanja IgG linija na više od dva infektivna uzročnika ukazuje na MS. Intratekalna sinteza antitela protiv malih boginja, rubele i varičele je iznenađujuće česta kao odgovor humoralnog imuniteta kod pacijenata obolelih od MS-a i kod odraslih i kod dece. Generalno, ukrštena imuna reakcija javlja se kod svih imunih reakcija u likvoru i serumu. Učestalost ovih antitela na neurotropne viruse (male boginje, rubela i varičela) je izuzetno česta kod pacijenata sa MS-om ali i u drugim autoimunim bolestima koje involviraju CNS kao što su sistemski lupus eritematosus ili Sjogrenom sindrom (158), ali se ne javljaju kod drugih akutnih i hroničnih bolesti kao što su encefalitis izazvan Herpes simpleks virusom, neuroborelijoza ili neurosifilis (159). Ovakva reakcija antitela na male boginje, rubelu i varičelu je senzitivnija nego prisustvo oligoklonala u likvoru, koji se mogu naći u bilo kojoj akutnoj ili hroničnoj upali mozga.

Pacijenti sa klinički izolovanim sindromom koji imaju pozitivan oligoklonalitet imaju veću šansu za konevziju CIS-a u MS. Ispitujući ovu tezu, komparirali smo pacijente sa prisutnim i odstunim oligoklonalnim trakama u likvoru sa stopom pogoršanja u obe grupe kao prognostičkim faktorom i dobili da ne postoje značajne razlike ni u jednoj grupi. Odnosno prisustvo ili odsustvo oligoklonalnih traka u likvoru se ne utiču na bržu pojavu drugog pogoršanja. To važi i kod odraslih i kod dece. I ako je dokazano da su parametri MRI pregleda korisni dijagnostički i prognostički marker za KIS i RRMS, dokazivanje intratekalne sinteze IgG

još uvek predstavlja moćno dijagnostičko sredstvo u dijagnostici MS-a. Kao što je i prisustvo anti-mijelin lipidnih antitela klase IgM i povećanje B1 ćelija u cerebrospinalnoj tečnosti povezano sa agresivnijom formom bolesti (161, 162).

Razne studije su se bavile biohemijskim profilom likvora kod dečijeg MS-a, zbog različitih rezultata nije jasno da li, ili ne likvor kod dečije populacije ima sličan profil kao kod odraslih. Procenat pedijatrijskih pacijenata obolelih od MS-a sa pozitivnim oligoklonalitetom u raznim studijama kreće se od 8%-92%, u našem slučaju je 54,9% a pleocitoza od 30%-73% zavisno od studije (117,154,163). U našoj studiji prosečna vrednost broja ćelija u likvoru u grupi dece je 6 ćelija (minimum 0, maksimum 67), u grupi odraslih prosečna vrednost broja ćelija je 5 ćelija (minimum 0, maksimum 96). U našoj studiji ne postoje značajne razlike u citološkom profilu likvora dečije i odrasle grupe pacijenata. Razlike između rezultata studija moguće da su povezane sa vremenom lumbalne punkcije u odnosu na početak bolesti, različitim uzrastom pacijenta ispitivanih u datim studijama i različitim tehnikama koje su se koristile za analizu likvora. Takođe postoji mali broj longitudinalnih studija koje su se bavile likvorološkom obradom kod dece i adolescenata.

Studija koja se bavila komparacijom ćelijskog profila likvora i oligoklonaliteta kod pedijatrijske populacije (164), komparirajući ranu pedijatrijsku MS (deca starosti <11god) i kasniju pedijatrijsku populaciju (deca od 11-18god) ukazala je na češću pleocitozu kod mlađe dece. Mlađa pedijatrijska grupa pacijenata obolelih od MS-a imala je drugačiji inflamatorni profil od grupe starije pedijatrijske populacije. Rezultati su pokazali da kod mlađe pedijatrijske grupe postoji neutrofilna pleocitoza, veći procenat monocita i odsustvo IgG u likvoru što ukazuje na aktivnost urođenog imunog sistema. Za razliku od profila starije pedijatrijske populacije, limfocitna pleocitoza, povišen IgG indeks, koji ukazuje na aktivnost stečenog imunog sistema (164).

Od grupe istih autora postavljena je hipoteza da konfluentni T2 hiperintenzni signal koji se viđa na inicijalnom MRI pregledu kod dece sa MS-om takođe povezan aktivacijom urođenom imunog sistema (na primer edem ili aktivna mikroglia), kao što je i dobro definisana ovoidna lezija posledica dejstva stečenog imuniteta. Godine života i trajanje bolesti su nezavisno povezane sa količinom neutrofila u likvoru kod pacijenata sa ranim početkom bolesti (mlađa grupa). Moguće je da nezrelost urođenog imunog sistema u mlađim godinama objašnjava razlike u nalazima. Ili se urođeni imuni sistem aktivira kod MS-a ranije nego stečeni. Ova rana

aktivacija urođenog imunog sistema moguće je povezana sa izloženošću potencijalnim trigger faktorima iz spoljašnje sredine (virusna infekcija). Kod odraslih neutrofilu u likvoru su povišeni u srednjim ili teškim stadijumima bolesti, i ukazuju na moguću aktivnost urođenog imunog sistema u ranim fazama bolesti (157).

5.3 Nalazi Vizuelnih evociranih potencijala u grupi odraslih i dece

Evocirani potencijali su neurofiziološka metoda kojom se može da se ukaže na oštećenje CNS-a. Postojanje klinički nemih lezija vrši se testiranjem vizuelnih evociranih potencijala, auditivnih stabilarnih evociranih potencijala ili somatosenzornih evociranih potencijala.

Kvantitativne brzine provođenja su koristan, supurativan parameter ali nije specifičan.

VEP je senzitivniji od ostalih evociranih potencijala. Odloženim odgovorom, promenom u amplitude i morfologije P100 talasa ukazuje se na patologiju optičkog živca (na primer demijelinaciju sa ili bez aksonske povrede). Ne postojanje kliničkih simptoma sada ili ranije ne isključuje postojanje demijelinacije optičkog puta.

U studiji od 156 dece sa MS-om , kod njih 85 su načinjeni vizuelni evocirani potencijali (VEP) tokom prvog ataka bolesti, patološki nalaz je dobijen kod 48 dece (56%), od kojih 29 nije imalo klinički ustanovljen poremećaj vida (165). Shodno ovome ON ne mora biti prepoznat u pedijatrijskoj populaciji. Objašnjenje za ovaj fenomen moglo bi biti manja mogućnost prepoznavanja smanjenja oštine vida, pogotovo kod jako male dece koja još ne čitaju i kod dece koja imaju problem da verbalizuju tegobe. Kjaer je analizom nalaza evociranih potencijala kod 100 pacijenata obolelih od MS-a sa uobičajenim početkom MS-a našao znatan broj patoloških nalaza VEP-a kod pacijenata koji u ranijoj istoriji nemaju podatak o manifestnom ON (166).

U našoj studiji pozitivan nalaz VEP-a u dečijoj grupi je bio u 46,6% kod pacijenata koji nisu imali klinički manifestan optički neuritis. U grupi odraslih njih 51,6% je imalo patološki nalaz VEP-a bez klinički manifestnog optičkog neuritisa. Ispitali smo da li je relaps učestaliji kod ispitanika sa normalnim ili patološkim VEP. Analiza je rađena kako za sve ispitanike zajedno, tako i za svaku grupu pojedinačno (deca/odrasli). Nije nađena značajna razlika kao ni korelacija.

Fillipi i sadanici (167) preporučuju reviziju McDonaldovih kriterijuma (20), predlažući da jedan od novih kriterijuma bude i lezija optičkog nerva koja može biti dokazana MRI pregledom, OCT-om i VEP-om. To dovodi evocirane potencijale, nakon mnogo godina u fokus interesovanja zbog neinvazivnosti, lakog izvođenja i malih finansijskih izdataka (167).

5.4 Nalaz MRI kod dece sa prvim demijelinacionim događajem

Magnetna rezonanca je najvažnija paraklinička metoda u procesu postavljanja dijagnoze multiple skleroze, praćenja toka bolesti i efikasnosti lečenja. Ciljevi MRI pregleda kod pacijenata sa MS-om uključuju: postavljanje dijagnoze MS nakon prvog demijelinacionog događaja zadovoljenjem kriterijuma diseminacije u vremenu i prostoru, islučenje alternativnih dijagnoza i mogućnosti predviđanja toka bolesti.

Kod odraslih pacijenata dijagnostički kriterijumi za MS koji uključuju MRI podrazumevaju diseminaciju bolesti u vremenu i prostoru (20). Ti kriterijumi imaju senzitivnost samo 52-54% kada se primene na nalaz MRI kod dece u prvom ataku bolesti, a 67% senzitivnosti tokom drugog ataka bolesti. Mala senzitivnost je posebno uočljiva kod dece ispod deset godina života (37%) (47).

Utvrdeno je da mlađi pacijenti češće imaju konfluentne, velike lezije na inicijalnom MRI pregledu što ukazuje na moguće razlike između biološkog početka bolesti i kliničke prezentacije (164). U našoj studiji tumefaktive lezije opisane su kod 15,7% dece i 5,0% odraslih, dokazano je značajno više tumefaktivnih lezija u populaciji sa ranim početkom bolesti.

U poređenju sa odraslima deca sa MS-om imaju veći broj T2 lezija na inicijalnom MRI pregledu (171). Mi smo dobili drugačije rezultate u odnosu na napred navedenu tvrdnju. Naime kod na je 25,5% dece imalo <4 lezije na inicijalnom MRI pregledu za razliku od odraslih 6,9%. Od 4-10 lezija na inicijalnom MRI pregledu je imalo 15,7% dece i 20,8% odraslih. Više od 10 lezija na inicijalnom MRI pregledu opisano je kod 58,8% dece i 72,3% odraslih. Zaključak naše studije je da je u grupi sa ranim početkom MS-a više pacijenta sa manje od 4 lezije na inicijalnom MRI pregledu.

Do sada su sprovedene dve studije u kojima su procenjivani klinički i radiološki parametri kod dece sa multiplom sklerozom (169, 170). Studija *Neutebooma i sar* (169) je pokazala da postojanje bar tri Barkofofa kriterijuma (1- najmanje 9 lezija viđenih na T2 sekvenci; 2-prisustvo najmanje 3 periventrikularne lezije; 3-prisustvo bar jedne jukstakortikalne lezije; i 4-postojanje bar jedne infratentorijalne lezije) kod dece prognostički faktor koji ukazuje na dalje relapse nakon postavljanja dijagnoze (169). Kod dece i odraslih pacijenata sa MS-om prisustvo simptomatskih lezija nije prediktivno za razvoj MS-a (183).

Druga studija koja se bavila istom tematikom je studija *Mikaleoffa i sar* (170) koja je ispitivala prognostičke faktore za loš tok bolesti u pedijatrijskoj populaciji. U toj francuskoj studiji pokazano je da su loši prognostički faktori kod dece sa MS-om postojanje jednog od dva KIDMUS MRI kriterijuma, ženski pol, kratak vremenski interval između prvog i drugog (onog koji definiše bolest) ataka bolesti, odsustvo encefalopatije i progresivan tok bolesti. Ove dve studije koje su slično dizajnirane dale su kompatibilne rezultate i složile su u oceni da je korišćenje MRI kriterijuma veoma bitno, identifikuju deca sa visokim rizikom za pojavu relapsa.

Osim preporuke istraživača u okviru KIDMUS studije (56) za konverziju prvog demijelinacionog ataka u MS postoje i Mikaelofovi kriterijumi : postojanje makar jedne lezije u korpusu kalozumu, dobro definisane lezije jasnih ivica. Ispitivanjem prisustva lezija u korpus kalozumu u našoj studiji kod pacijenata sa ranim i uobičajenim početkom MS-a iste smo pronašli kod 68,6% u mlađoj populaciji i 66,3% u populaciji odraslih. Komparacijom prisustva lezija u korpusu kalozumu sa brzinom pojave drugog pogoršanja nije nađena korelacija u našoj studiji.

Varly-evi kriterijumi (171) koji sa velikom verovatnoćom identifikuju rizik za koverziju u MS nakon prvog demijelinacionog događaja su prisustvo jedne ili više T1 hipointenzinih lezija i jedne ili više periventrikularnih lezija.

Lezije nejasnih granica kao i lezije u dubokoj sivoj masi kod pacijenata obolelih od MS-a se znatno češće sreću kod mađe dece (24). Lezije nejasno definisanih ivica, velike lezije (tumefaktivne) i lezije u centralnim regionima sive mase takođe su karakteristične za ADEM

(16). Nekoliko studija koje su upoređivale MRI nalaz kod dece i odraslih su pokazale da nalaz MRI nije dovoljno specifičan da razlikuje ADEM od MS-a (47). Nalaz MRI kod dece sa ADEMOM ne bi trebao da pokazuje klinički neme lezije koje postoje kod pacijenata obolelih od MS-a. (174). Demijelinacione lezije kod dece u fazi aktivnosti pokazuju sklonost ka širenju edema u belu masu.

Callen i sadarnici (151) su svojim istraživanjem došli do preporuke, koja sa velikom senzitivnošću može da napravi razliku između inicijalnog demijelinacionog događaja i ADEM-a na osnovu MRI pregleda. Callen -ovi kriterijumi koji odvajaju MS od ADEMA su; bilo koja dva 1) odsustvo simetričnih, difuznih, obostranih promena; 2) prisustvo crnih rupa, T1 hipointenziteta; 3) bar dve ili više paraventrikularnih lezija. Koristeći ove kriterijume, MS pacijenti sa prvim atakom bolesti, mogu da se razlikuju od monofaznog ADEMA sa 81% senzitivnosti i 95% specifičnosti (151). Za MS promene u kičmenoj moždnini karakteristično je da imaju određenu dužinu i da zahvataju određenu širinu poprečnog preseka kičmene moždine (demijelinacije treba da su kraće od dve širine kičmenog pršljena i da ne zahvataju više od 1/3 poprečnog preseka kičmenog stuba). Međutim kod dece sa MS-om opisan je ekstenzivni, transferzalni mijelitis (149). Ovakav nalaz kod dece sa MS može biti posledica većeg stepena edema ili veće sklonosti širenja promena u beloj masi tokom akutnog relapsa nego što se to viđa kod odraslih pacijenata. Ovakvo objašnjenje bi se moglo primeniti i na postojanje većeg broja tumefaktivnih lezija kod dece u odnosu na odrasle.

Neke ranije studije su pokazale da deca sa KIS-om i patološkim nalazom MRI, u smislu postojanja asimptomatskih lezija, su pod većim rizikom za relaps bolesti nego oni bez asimptomatskih lezija. (175,176). Skorašnja studija *Apsaud i sadanika* (175) utvrdila da se kod 43% pacijenta u dečijoj populaciji sa KIS-om imalo jednu ili više asimptomatskih lezija. Rezultati studije posredno povore za lošiju prognozu štoje više lezija na inicijalnom MRI pregledu. Komparirajući broj demijelinacionih lezija na inicijalnom MRI pregledu sa premenom do drugog relapsa našli smo da postoje statistički značajne razlike u grupi odraslih. Drugim rečima, kod odraslih se vreme do relapsa statistički značajno razlikuje u zavisnosti od broja demijelinacionih lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu. U grupi kod dece nismo našli ovakav trend.

Period od inicijalnog do drugog relapse se smatra prognostičkim faktorom (118, 147).

Najkraće vreme do drugog relapsa imaju pacijenti sa najvećim brojem lezija, zatim oni sa srednjim, pa onda oni sa najmanjim. Kod odrasle grupe pacijenata sa manje od 4 lezije na inicijalnom MRI pregledu prosečno vreme do drugog relapsa je 24 meseca, kod pacijenata sa od 4-10 lezija na inicijalnom MRI pregledu prosečno vreme do drugog relapse je 10 meseci, a kod pacijenata sa više od 10 lezija na inicijalnom pregledu prosečno vreme do drugog pogoršanja je 8 meseci.

Vreme od inicijalnog ataka do druge egzacerbacije koja definiše MS je izuzetno varijabilno. Smatra se da se drugi šub bolesti nakon KIS/a, koji i klinički definiše MS javlja najčešće tokom 2 godine od inicijalnog demijelinacionog događaja (19). U našoj studiji prosečno vreme za pojavu drugog relapsa u grupi sa ranim početkom bolesti je 12 meseci, a u grupi sa uobičajenim vremenom bolesti je 9 meseci. Mlađa deca imaju duži interval od prvog do drugog ataka bolesti (prosečno oko 6 godina) za razliku od većine adolescenata kojima se drugi atak bolesti javlja već za 12 meseci (21).

MS je kod adolescenata sličan kao kod odraslih pacijenata po patofiziološkom mehanizmu i razvoju. Objašnjenje za sporiju progresiju onesposobljenosti kod mlađih pacijenta može biti u činjenici da je kod njih početak bolesti (klinička manifestacija) bliži stvarnom biološkom početku bolesti za razliku od odraslih pacijenata gde nema faza bolesti duže traje bez kliničke prezentacije.

Postoje veće razlike u karakteristikama i toku razvoja bolesti kod mlađe dece i odraslih pacijenata.

MRI parametri koji ukazuju na konverziju KIS-a u MS sa velikom verovatnoćom su (184):

- periventrikularne lezije
- lezije korpusa kalozuma
- gadolinijum pozitivne lezije
- black holes (prisustvo hipointenznih lezija na T1 sekvenci)
- juktakortikalne lezije
- infratentorijalne lezije.

Studije koje su pratile decu tokom 2-5 godina od prve demijelinacione epizode našle su veću frekvencu relapsa (0,9-1,1) u odnosu na odrasle u istom periodu (0,5-1) (57). Kod odraslih su češća pogoršanja u prve dve godine bolesti povezana sa lošijom prognozom. Naši rezultati se razlikuju od gore navedenih, grupa sa ranim početkom ima manju stopu relapsa (1,0) u odnosu na odrasle pacijente (0,9).

Ghezzi (117) je 2002 god objavio rezultate prospektivne multicentrične studije u kojoj je učestvovalo 54 dece i koja su praćena 2 godine, frekvencija relapsa u toj studiji je 1.3.

Boiko (116) je takođe 2002 god objavio rezultate retrospektivne studije u kojoj je obrađeno 116 pacijenata, praćenih 16,3 godine, frekvencija relapsa je 0.54.

Gorman (57) je 2009 god objavio rezultate prospektivne studije u kojoj je učestvovalo 21 dete i koje je pratio 3,7 godina, frekvencija relapsa u ovoj studiji je bila 1,1.

Vrlo je važno predvideti dalji tok bolesti. Poznavanje daljeg toka je najviše od pomoći kod donošenja terapijskih odluka, optimalnog izbora terapije i brzine primene iste. Uprkos velikom napretku neuroimidžinga i biohemijskih analiza još uvek ne postoji pouzdan način za predviđanje toka bolesti. Dosadašnja brojna ispitivanja na ovu temu dala su raznovrsne rezultate i smernice. Postavljanje dijagnoze MS kod dece je složenije nego kod odraslih, a mogućnost predviđanja daljeg toka još kompleksnije.

Za postizanje značajnih rezultata na polju iznalaženja prediktivnih faktora potrebne su prospektivne, nacionalne studije sa pacijentima koji imaju rani početak MS-a. Takve prospektivne studije bi se radile uz jasno definisane dijagnostičke, pre svega neuroradiološke protokole. Posebno bi bilo interesantno komparirati pojedine biomarkere sa brzinom napredovanja bolesti. Pored parametara kojima se bavi ova studija u literaturi postije brojni podaci i o drugim parametrima koji utiču na prognozu bolesti, ali odabir je bio uslovljen retrospektivnošću studije, nivoom dostupne laboratorijske i MRI dijagnostike.

Pacijent osim dijagnoze od svog lekara očekuje i podatak o prognozi, brzini napredovanja bolesti. Multipila skleroza kao i druge hronične bolesti može da utiče na mlade ljude na razne načine. Danas postoji nekoliko terapijskih opcija koje su dostupne pacijentima obolelim od MS-a, a koje uključuju imunomodulatornu terapiju, imunospresivnu terapiju i simptomatsku terapiju. Imunomodulatorna terapija se uključuje u što ranijoj fazi bolesti da bi sprečila inflamaciju i svela na minimum gubitak aksona. Mnogi pacijenti započinju ovu terapiju jako mladi. Ukoliko lekar ne informiše dobro pacijenta o terapijskim mogućnostima, pacijenti se okreću alternativnim izborima informacija kao i alteranativnim načinima lečenja koji izgledaju ubedljivije, ali su bez naučnog dokaza o njihovom dejstvu. Dobra informacija sa dugoročnim pogodnostima je preduslov za dobru odluku o uvođenju terapije kod mladih pacijenta obolelih od MS-a

Postojanje hronične bolesti kod dece i adolescenata utiče na lični identitet, emocionalni život, ostvarivanje veza, izbor obrazovanja i zanimanja kao i na porodični život.

Adolescencija je vreme promena i prelaza: od deteta do nezavisne, zrele i odgovorne osobe, od školskog perioda do zaposlenja, prelazak iz uloge sina ili ćerke u bračnog (emotivnog) partnera i u nekim slučajevima i roditelja. Dijagnoza MS-a kod adolescenta komplikuje stvar dodatno potrebom da se bolest prihvati i da joj se prilagodi. U tom periodu lečenje se nastavlja na Odeljenjima za odrasle, menja se dotadašnji doznat lekar i MS tim. Takve promene zahtevaju prilagođavanja koje može biti teško.

U adolescentskom periodu naš pacijent se suočava sa dijagnozom MS-a: da je to hronična bolest, da ne postoji izlečenje, da je eventualna terapija kontinuirana u našim uslovima podrazumeva kontinuiranu aplikaciju subkutanih injekcija, da se pogoršanje može javiti bilo kada i bilo gde, da tegobe u vidu zamora mogu da utičnu na aktivnosti dnevnog života, koncentraciju, budući profesionalni i emotivni život. Na žalost, suočavanja sa dijagnozom MS-a podrazumeva suočavanje sa činjenicom da je pacijent drugačiji od svojih vršnjaka i sa mogućim gubitkom kontrole s obzirom da se tegobe mogu javiti bilo kada i bilo gde. Roditelji pacijenta sa MS-om se takođe suočavaju sa gubitkom, pre svega moraju da se pomire da njihove nade i snovi koje su imali u odnosu na svoje dete najverovatnije neće biti ispunjeni. Odgovornost roditelja je da uobliče i racionalizuju nade i želje kako svoje dece tako i svoje.

Deca često zauzimaju pasivnu ulogu u donošenju odluka o lečenju. Roditelji preuzimaju odgovornost i donose odluke, i umesto da budu podrška svome detetu stavljaju se u ulogu supervizora. Ovakvi konflikti mogu da dovedu do napetosti u porodici. U prirodi mladih ljudi je da budu nezavisni i da se uglavnom ne slažu sa svojim roditeljima. Adolescenti su uglavnom fokusirani na sadašnjost i ovaj trenutak bez mogućnosti sagledavanja dugoročnih posledica i mogućnosti. Ovo se pre svega odnosi na uvođenje imunomodulatorne terapije kojoj je i jedan od osnovnih ciljeva dugoročna kontrola bolesti. Uloga medicinskog osoblja u ovim izuzetno teškim godinama za naše pacijente i njihovo suočavanje sa bolešću je od krucijalnog značaja. Uputiti pacijenta da živi sa MS-om i zadrži samopoštovanje je osim pravilne dijagnoze i lečenja najznačajni doprinos lekara i tehničara koji rade sa ovim bolesnicima.

Samosvest o sebi i samopoštovanje se stvaraju kao odraz pacijentove slike o sebi. Za mnoge mlade ljude samosvest i samopoštovanje (bez obzira da li oni boluju od MS-a, neke druge bolesti ili su zdravi je teško steći).

U skorašnjim studijama, socijalna podrška je najznačajnija da se popravi samopoštovanje i psihička stabilnost pacijenta sa MS-om (185). Socijalna podrška pacijentima se zasniva na mogućnosti komunikacije sa drugim ljudima koji boluju i stručnim osobljem.

Izbor zanimanja odnosno upis odgovarajuće škole može da bude jedna od jako bitnih stvari za dalje funkcionisanje kod pacijenata sa ranim početkom MS-a. Svakako da škole i univerziteti moraju biti osposobljeni da private osobe sa invaliditetom i da im olakšaju boravak u njima. Svakako je pitanje školovanja nešto što rezultira izborom životnog poziva. U većini slučajeva suočavanje sa bolešću u ranim životnim godinama je i suočavanje sa nekim ambicijama i snovima koji možda neće biti ostvareni onako kako su zamišljeni (186).

Jedan od prioriteta adolescenata je ostvarivanje emotivnih veza i traženje, tj. nalaženje emotivnog partnera. Muškarci i žene koji boluju od MS-a često brinu da ih bolest ograničava u traženju partnera i da ih partner neće prihvatiti s obzirom na bolest koja bi u jednom trenutku mogla da dovede do znatne onesposobljenosti. Ali kao i drugi mladi ljudi i pacijenti sa MS-om imaju uspešne emotivne veze, nalaze životne partnere i ostvaruju porodični život.

Osim uticaja na sliku o sebi i samopoštovanje, MS može da utiče i na sliku sopstvenog tela i seksualnu disfunkciju koja se vrlo često ne dijagnostikuje zbog toga što pacijenti ne žele da govore o tome (187).

Opazili smo da pacijenti sa blagim simptomima MS-a više pažnje posvećuju održavanju svoje atraktivnosti i seksualne funkcije nego što su zabrinuti za fizičku onesposobljenost. (188) Održavanje seksualne funkcije je komplikovan proces koji zavisi od nervnog sistema, vaskularnog i endokrinog sistema, kao i od brojnih psihičkih faktora kao što su izbor partnera, samopouzdanje i slika o sebi. Mladi ljudi uglavnom smatraju da njihovi seksualni problemi nisu dovoljno važni da bi se izneli na kontrolu kod lekara. Seksualna disfunkcija znatno utiče na kvalitet života.

Suočavanje sa pitanjem roditeljstva i da li stvarati porodicu a boluješ od MS-a je dilema sa kojom se suočavaju naši pacijenti. Jedno od prvih pitanja koje se postavlja je mogućnost nasleđivanja bolesti kod potomstva. Procentualni rizik da dete razvije MS je 0.1% u opštoj populaciji, 3-5% je rizik za potomke kod kojih je jedan roditelj oboleo od MS-a i to je češće majka, a 12 % kod dece kod kojih su oba roditelja obolela od MS-a (190) . U našoj studiji kod 8% dece sa prvim demijelinacionim događajem sa ranim početkom postojao je podatak da jedan od roditelja ima MS. Nismo imali pacijenta kod koga su oba roditelja obolela od MS-a. (190).

Trudnoća ne utiče dugoročno na tok bolesti (189,191). Mnoge žene sa MS-om su imale relaps tokom trudnoće, najčešće tokom drugog i trećeg trimestra. Smatra se da su ova pogoršanja posledica hormonskog uticaja na imuni sistem. Najčešće se relapsi javljaju u prvim mesecima nakon porođaja. Istraživanja su pokazala da trudnoća i porođaj, epiduralna anestezija i pogoršanja nakon porođaja nemaju dugoročni uticaj na onesposobljenost pacijentkinje. Dojenje takođe ne povećava broj relapsa i ne vodi ka onesposobljenosti. Dojenje može da ima i zaštitnu funkciju za majku u odnosu na aktivnost bolesti. (191,192,193)

Od svih pacijenta obolelih od MS-a 3-5 % je imalo prvi simptom u detinjstvu. Ukoliko lekari, kliničari koji se bave MS-om, budu bolje upoznati sa prepoznavanjem i dijagnozom ranog početka MS-a, istraživanja će biti fokusirana na razlike kod MS-a odraslih i ranog MS-a. Takođe, kod dece prvi klinički simptom demijelinizacionog oboljenja je bliži faktoru koji je pokrenuo bolest, praćenjem tih pacijenta i prepoznavanje takvog faktora bi dovelo do boljeg razumevanja patogeneze i etiologije multiple skleroze.

5.5 Nedostaci studije

Nedostatak ove studije je njena delom retrospektivna priroda. Retrospektivnim studijama pribegavamo zbog male incidence i prevalence ove bolesti kako bi bili u prilici da uključimo veći broj bolesnika u studiju.

Relativno mali broj pacijenata je nedostata i drugih sličnih studija o dečijem MS-u mali broj ispitanika u ovoj i drugim studijama utiče i na statistički domet podataka koji je mali. Moguće da bi neke razlike uočene u našem ispitivanju, a koje nisu pokazale statističku značajnost uključivanjem većeg broja pacijenta bile statsitički začajne.

Značajno ograničenje ove studije odnosi se na inkluzione kriterijume. Uključeni su samo pacijenti koji su lečene na Klinici na neurologiju KCV. Poznato je da se dijagnoza pa ni sumlja na dijagnozu MS-a ne psotavi prilikom prve egzacerbacije, posebno ako se pacijenti javljaju pedijatrima bez posebnog interesovanja za dečija neurološka oboljenja i MS I oftalmolozima zbog česte prezentacije u vidu slabovidosti a bez drugih tegoba. Sigurno bi bilo više slučajeva da su ispitivanjem obuhvaćene i druge zdravstvene ustanove koje se bave lečenjem dece, pre svega Institut za decu i omladinu Vojvodine i Klinika za oftalmologiju, kliničkog Centra Vojvodine. To su ustanove gde bi se mogli javiti pacijenti sa inicijalnim demijelinacionim događajem.

Ograničenje ove studije je različit period praćenja , od 1 do 12 godina. Minimalni period praćenja naših pacijenata bio je godinu dana.

MRI pregledi su rađeni u različitim ustanovama, na različitim aparatima I tumačeni su od različitih radiologa. Pored rutinskih sekvenci u malom broju su načinjene dopunske sekvence, koje variraju od radiologa do radiologa. Pacijenti nisu snimani po jedinstvenom protokolu.ije. Dosta pacijenata nije uključeno u ispitivanje zbog ne urađenog neuroimidžinga tokom prvog ataka bolesti. Takođe nepostojanje obaveznih protokola za snimanje dece sa sumnjom na demijelinizaciono oboljenje onemogućava standardizaciju.

6. ZAKLJUČCI

- 1) Kod dece je ređi polisimptomatski početak bolesti nego kod odraslih pacijenata
- 2) U dečijoj grupi pacijenata najčešće prva klinička manifestacija je optički neuritis i stabilno/ataksijska simptomatologija za razliku od grupe odraslih pacijenata gde je najčešća prva manifestacija bolesti poremećaj senzibiliteta a zatim poremećaj piramidnog sistema.
- 3) Oligoklonalne trake u likvoru češće se javljaju kod pacijenata sa uobičajenim početkom MS-a u odnosu na pacijente sa ranim početkom MS-a
- 4) Inicijalni nalaz MRI pregleda endokranijuma razlikuje se kod uobičajenog i ranog početka MS-a. Pacijenti sa ranim početkom MS-a imaju manji broj lezija na inicijalno načinjenom MRI pregledu.
- 5) Inicijalni MRI pregled glave ne razlikuje se značajno kod odraslih pacijenata i dece po prisustvu lezija u korpus kalozumu.
- 6) Tumefaktivne lezije su češće prisutne u grupi pacijenata sa ranim početkom na inicijalnom MRI pregledu.
- 7) Prosečno vreme do drugog pogoršanja u grupi dece je 12 meseci a u grupi odraslih je 9 meseci.
- 8) U grupi pacijenata sa ranim početkom ne postoje statistički značajne razlike u odnosu broja lezija viđenih na inicijalnom MRI pregledu i vremenu pojave drugog relapsa. Kod odraslih postoji značajna razlika u vremenu relapsa između grupe sa manje od 4 lezije i grupe sa 4-10 lezija. Kraće vreme relapsa je kod grupe sa 4-10 lezija, može se reći da oni sa manje od 4 lezije imaju statistički značajno duže vreme do relapsa od ostalih.
- 9) Prisutan oligoklonalitet tokom inicijalne kliničke manifestacije demijelinizacione bolesti su značajno češći u grupi odraslih u odnosu na pacijente sa ranim početkom bolesti.
- 10) Prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru u obe grupe, ne utiče na brzinu pojave drugog pogoršanja
- 11) Kod ispitanika sa ranim početkom češća je pozitivna porodična anamneza, za prisustvo MS i drugih autoimunih bolesti
- 12) Ni jedan simptom kojim se inicijalno manifestovala bolest nije pokazao korelaciju sa brzinom pojave drugog pogoršanja.

7. LITERATURA

1. Chruveilhier J. Anatomie pathologique du corps humain. Paris J.B. Bialaire, 1829-1842.
2. Frerichs FT, Uber Hirnsklerose. Arch Ges Med 1849; 10:334-337.
3. Charcot JM. Histologiae de la Sclerose en plaques. Gaz Hop 1968;41:554-566.
4. Mariae P. De la sclerose en plaques chez les enfants. Rev Med 1883;536.
5. Muller E. Die Multiple Sclerose des Gehirns und Rückenmarks. Jena: Gustav-Fischer-Verlag, 1904.
6. Schilder P. Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa (sogenannte diffuse Sklerose). Z Ges Neurol Psychiatr 1912;10:1-60.
7. Schilder P. Die Encephalitis periaxialis diffusa (nebst Bemerkungen über die Apraxie des Lidschlusses). Arch psychiatr 1924;71:327-356.
8. Low NL, Carter S. Multiple sclerosis in children. Pediatrics 1956;24:24-30.
9. Gall JC, Hayles AB, Siekert RG, et al. Multiple sclerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood. Pediatrics 1958;21:703-709.
10. Arnauts C. La sclerose en plaques chez l'enfant: une observation anatomoclinique nouvelle. Act neurol Belge 1958; 59:796-814.
11. Duquette P, Murray TJ, Plaines J. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. J Pediatr 1987;111:359-363.
12. Folker H. Pediatric multiple sclerosis. A short history of a long story. Neurology 2007;68 (Suppl 2):S3-S6.
13. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008 Mar;7(3):268-77
14. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010 May;9(5):520-32.
15. 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.
16. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. Neurology. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S37-45.
17. Sedani S, Lim M, Hemingway C, Wassmer E, Absoud M. Paediatric multiple sclerosis: examining utility of the McDonald 2010 criteria. Mult Scler. 2012 May;18 (5):679-82.

18. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007 Jun 21;356(25):2603-13.
19. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale C R, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated disorders: revision to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19(10):1261-1267.
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
21. Mikaeloff Y, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246-52.
22. 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 Sep 20;77(12):1143-8.
23. Absaud M, Ming J Lim, Wui K Chong, De Goede GC et al. Pediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance features. *Mult Scler* 2012; 19(1):76-86.
24. Pohl D, Hannemuth I, von Kries R and Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J pediatrics* 2007;166:405-412.
25. Alonso A, Hernan M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:129-135.
26. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*. 2002;6(10):1-73.
27. Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, Yasumoto S, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev*. 2010 Jun;32(6):454-62.
28. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36.
29. Pohl D, Rostoky K, Treiber-Hold S, Brockmann K, Gartner J, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):125-127.

30. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, Arnold DL, Magalhaes S, Wambera K, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. *Neurology*. 2009 Jan;72(3):232-9.
31. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 Feb;11(2):157-69.
32. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1157-74.
33. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology*. 2007 May 1;68(18):1474-80.
34. De Goede CG, Holmes EM, Pike MG. Acquired transverse myelopathy in children in the United Kingdom - A 2 year prospective study. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan 18.
35. Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A395-9.
36. Krris A et al. Recovery after optic neuritis in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1253-58.
37. Riinkonen R, Ketonen L, Siponen J. Magnetic resonance imaging, evoked responses and cerebrospinal fluid findings in a follow-up study of children with optic neuritis. *Acta neurol Scand* 1988;77:44-49.
38. Lucchinetti CF et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997; 49:1413-18.
39. Costello F et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-69.
40. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12.
41. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840-6.
42. Gusev E, Boiko A, Bikova O, Maslova O, Guseva M, Boiko S, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:203-207.

43. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. February 2004;144:246–252.
44. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. May 2001; 56: 1313–18.
45. Calabrese M, Federle L, Bernardi V, Rinaldi F, Favaretto A, Varagnolo M, et al. The association of intrathecal immunoglobulin synthesis and cortical lesions predicts disease activity in clinically isolated syndrome and early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. February 2012; 18(2):174–180.
46. Miller DH, Robb SA, Ormerod IE. Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white- matter diseases of childhood. *Dev Med Child Neurol*. Jun 1990; 32: 97–107.
47. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Valle L, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*. August 2004; 127: 1942–47.
48. Pinhas-Hamiel O, Sarova-Pinhas I, Achiron A. Multiple sclerosis in childhood and adolescence: clinical features and management. *Paediatr Drugs*. January 2001;3:329–336.
49. Ness JM, D. Chabas, A.D. Sadovnick, D. Pohl, MD; B. Banwell, MD; B. Weinstock-Guttman, et al.; for the International Pediatric MS Study Group* Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*. April 2007;68(Suppl2):S37–S45.
50. Meinl E, Hohlfeld R. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: MBP and beyond. *Clin Exp Immunol*. Jun 2002; 128: 395–97.
51. International Pediatric MS Study Group: Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders, *Neurology*. April 2007;68 (Suppl 2):7-12.
52. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Erälinna J-P,Forrestal F, Jongen P , et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsingremitting MS. *Neurology*. Septembar 2006; 67: 944–53.
53. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM,Murray TJ, al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a fi rst demyelinating event in multiple sclerosis.. *N Engl J Med*. Septembar 2000; 343: 898–904.
54. Comi G, Filippi M, Barkhif F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. May 2001; 357: 1576–582.

55. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. October 2004; 364: 1489–96.
56. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C, Tardieu M, Suissa S; KIDMUS Study Group on Radiology. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*. 2004;127:1942-1947.
57. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Jan;66(1):54-9.
58. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*. 1989 Dec;112 (6):1419-28.
59. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002 Apr;8(2):115-8.
60. Hickey WF. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia*. 2001 Nov;36(2):118-24.
61. Bailey SL, Carpentier PA, McMahon EJ, Begolka WS, Miller SD. Innate and adaptive immune responses of the central nervous system. *Crit Rev Immunol*. 2006;26(2):149-88.
62. Berge T, Leikfoss IS, Brorson IS, Bos SD, Page CM, Gustavsen MW, et al. The multiple sclerosis susceptibility genes TAGAP and IL2RA are regulated by vitamin D in CD4+ T cells. *Genes and Immunity* 2016; 17: 118–127.
63. Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both central and peripheral nervous system. *Autoimmunity Reviews* 2012;11: 167–173.
64. Rosati G. Prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-39.
65. Nils Koch-Henriksen, Per Soelberg Sørensen, The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology* 2010; 9 (5): 520-532.
66. Hawkes CH, Mcgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler* 2009;15:661-7.
67. Willer CJ, Dymant DA, Sadovick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *Br Med J* 2005; 330:120-4.
68. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545-58.
69. Ozakbas S, Idiman E, Baklan B, Yulug B. Childhood and juvenile onset multiple sclerosis. Clinical and paraclinical features. *Brain Dev* 2003;25:233-36.

70. Simone IL, Carara D, Tortorella C, Caccarelli A et al. Early onset multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2000; 21 (4 Suppl 2): 864-3.
71. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristic and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006;253:720-23.
72. Tardieu M. Paediatric neurology: brain development at an interface between genetics, the environment, and the immune system. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):13-4.
73. Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology*. 2011 Mar 1;76(9):781-6.
74. Ramagopalan SV, Link J, Byrnes JK, Dymment DA, Giovannoni G, Hintzen RQ, et al. HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Dec 15;73(24):2107-11.
75. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-17.
76. Ramagopalan SV, Ebers GC. Epistasis: multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Neurology*. 2009 Feb 10;72(6):566-7.
77. Ramagopalan SV, Byrnes JK, Dymment DA, Guimond C, Handunnetthi L, Disanto G, et al. Parent-of-origin of HLA-DRB1*1501 and age of onset of multiple sclerosis. *J Hum Genet*. 2009 Sep;54(9):547-9.
78. Krupp L. Unexpected demographic profile in Pediatric MS. *Ann Neurol* 2004;56:S6.
79. Kennedy A. Age at onset of multiple sclerosis may be influenced by place of residence during childhood rather than ancestry. *J Neuroepidemiology*. 2006;26:162-7
80. Dean G. Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *BMJ*. 1967;2:724-30.
81. Dean G. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(5):565-8.
82. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 387-94.
83. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis Risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurolog* 2010; 9: 727-39.
84. Etemadifer M, Abtahi SH, Raymjoo H, Abtahi MA, Dehghani A, Salari M, et al. 25-Hydroxy vitamin D Concentrations in Patients with Optic Neuritis as a Clinically Isolated Syndrome and Health Controls. *Int J Prev Med* 2012; 3: 313-7.

85. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-8.
86. Mowrz EM, Krupp LB, Milayo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric onset MS. *Ann Neurol* 2010; 67: 618-24.
87. Alotaibi S. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA*. 2004;291:1875-9.
88. Mikaeloff Y. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*. 2007;130(4):1105-10.
89. Rostasy K. Chlamydia pneumoniae in children with MS: frequency and quantity of intrathecal antibodies. *Neurology*. 2003;61:125-8.
90. Munger K. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2003;14:141-7.
91. Hammerschlag M. The Role of Chlamydia pneumoniae in multiple sclerosis: real or fictitious? *J Infect Dis* 2005.192:1305-7.
92. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, Rao S. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S13-22.
93. Aviv RI, Bensler SM, Silverman E, et al. MRI imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:192-99.
94. Bensler SM, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1291-97.
95. Yaari R et al. Childhood primary angitis of the central nervous system: two biopsy-proven cases. *J Pediatr* 2004;145:693-97.
96. Natowicz MR, Bejani B. Genetic disorders that masquerade as multiple sclerosis. *Am J Med Genet* 1994;49:149-69.
97. Kim JH, Kim HJ: Childhood X-linked adrenoleucodystrophy: clinical-pathologic overview and MR manifestations at initial evaluation and follow-up. *Radiographics* 2005;25:619-39.
98. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002 Aug; 86 : 125-136.
99. Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice. Transverse myelitis. *N Engl J Med*. 2010 Aug 5;363(6):564-72.
100. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilio G, Aguglia U, Bono F, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1833-6.

101. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):878-86.
102. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu MG, Martinelli V, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a: long-term results. *Neurol Sci*. 2007 Jun;28(3):127-32.
103. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr*. 2001 Sep;139(3):443-6.
104. Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):888-90.
105. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics*. 2001 Aug;32(4):211-3.
106. Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):54-65.
107. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan;18(1):116-27.
108. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler*. 2010 Oct;16(10):1258-67.
109. Kappos L et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-53.
110. Jacobs LD, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
111. Comi G et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357:1576-582.
112. Mikaeloff Y, et al. Interferon beta treatment in patient with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001; 32:211-13.
113. Pohl D et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology* 2005; 64:888-90.

114. Banwell et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:472-76.
115. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010 Aug;67(8):1016-7.
116. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-10.
117. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 2002;8: 115-18.
118. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ and Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J med* 2002; 346:158-164.
119. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr.* 2004;144:246-252.
120. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult onset forms. *Neurology* 2002;59:1922-28. Feb;144(2):246-52.
121. Defresne P, Hollenberg H, Husson B, Tabarki B, Landrieu P, Huault G, et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. *J Child Neurol.* 2003 Jun;18(6):401-6.
122. Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, Fuiani A, Cataldi S, Di Monte E. Atypical forms of multiple sclerosis or different phases of a same disease? *Neurol Sci.* 2004 Nov; 25 Suppl 4:323-5.
123. Franklin RJ, French-Constant C, Edgar JM, Smith KJ. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2012 Nov 5;8(11):624-34.
124. Hampton DW, Innes N, Merkler D, Zhao C, Franklin RJ, Chandran S. Focal immune-mediated white matter demyelination reveals an age-associated increase in axonal vulnerability and decreased remyelination efficiency. *Am J Pathol.* 2012 May;180(5):1897-905.
125. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Portaccio E, et al. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology.* 2008 May 13;70(20):1891-7.
126. MacAllister WS, Belman AL, Milazzo M, Weisbrodt DM, Christodoulou C, Scherl WF, et al. Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1422-5.

127. Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E, et al. 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.
128. Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL, Blaser SI, Banwell BL, Hetherington CR. Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol*. 2003 Aug;29(2):117-23.
129. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, Lori S, Zipoli V, Moidola L, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010 Sep 28;75(13):1134-40.
130. Till C, Deotto A, Tipu V, Sled JG, Bethune A, Narayanan S, et al. White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Neuro report*. 2011 Dec 21;22(18):1005-9.
131. Till C, Ghassemi R, Aubert-Broche B, Kerbrat A, Collins DL, Narayanan S, et al. MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*. 2011 May;25(3):319-32.
132. Gudbjornsson BT, Haraldsson Á, Einarsdóttir H, Thorarensen Ó. Nation wide Incidence of Acquired Central Nervous System Demyelination in Icelandic Children. *Pediatr Neurol*. 2015 Dec;53(6):503-7.
133. Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. *Mult Scler*. 2016 Apr 1. pii: 1352458516641776. [Epub ahead of print]
134. Jayakody H, Bonthius DJ, Longmuir R, Joshi C. Pediatric optic neuritis: does a prolonged course of steroids reduce relapses? A preliminary study. *Pediatr Neurol*. 2014 Nov;51(5):721-5.
135. Jonkman LE, Rosenthal DM, Sormani MP, Miles L, et al. Gray Matter Correlates of Cognitive Performance Differ between Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2015;77 (6): 1076-1082.
136. Bejar JM, Dewey K, Ziegler K. Onset of MS in a 24-month-old child. *Arch Neurol* 1984;41:881-882.
137. Rojas JI, Petrucco L and Cristiano E. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. *J Neurol* 2010; 257: 1188-1191.
138. Singh V, van Pelt ED, Stoop MP, Stingl C, Ketelslegers IA, Neuteboom RF, et al. Gray matter-related proteins are associated with childhood-onset multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Sep ;2(5): 155.

139. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949.
140. Kriss A, Francis DA, Cuendet F, et al. Recovery after optic neuritis in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1253-1258.
141. Lucchinetti CF, Kiers L, O'Duffy A, et al. Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997;49:1413-1418.
142. Morales DS, Siatkowski RM, Howard CW, et al. Optic neuritis in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:254-259.
143. Lana-Peixoto MA, Andrade GC. The clinical profile of childhood optic neuritis. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:311-317.
144. Parkin PJ, Hierons R, McDonald WI. Bilateral optic neuritis. A long term follow-up. *Brain* 1984;107:951-964.
145. Hwang JM, Lee YJ, Kim MK. Optic neuritis in Asian children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002;39:26-32.
146. Gulay A, Li Wang. Demyelinating optic neuritis in children. *J Child Neurol*. 2009; 24(1): 45-48.
147. Mike P. Wattjes, Àlex Rovira, David Miller, Tarek A. Yousry, Maria P. Sormani, Nikola de Stefano et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11: 597–606
148. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, et al. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology* 2006;67:258-261.
149. Gulay A, Kalliopi A Petropoulou, Charles R Fitz and Y Kim. Idiopathic acute transverse myelitis in children: analysis and discussion of MRI findings. *Mult Scler*. 2011 January; 17:74-80.
150. Deryck O, et al. Clinical characteristics and long term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253:720-23.
151. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, Li DK, Lotze T, Stephens D, Banwell BL. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009 Mar 17;72(11):968-73.

152. Neuteboom R F, M. Boon, C. E. Catsman Berrevoets et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology*,2008; 71: 967–973.
153. Anderson M, Alvarey-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*1994;57: 897-902.
154. Pohl D, Rostasy K, Reiber H, Hanefeld F. CSF characteristic in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:1966-967.
155. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LME. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999;53:478-484.
156. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease –related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 2001;184:101-122.
157. Reiber H, Teut D, Pohl D, Ratosay KM and Hanefeld F. Pediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid. *Mult Scler* 2009. 15 (12): 1466-1480.
158. Quentin CD, Reiber H. Fuchs Heterochromic Cystitis-rubella virus antibodies and genome aqueous humor. *AJO* 2004; 138:46-54.
159. Stachan-Kunstyr R, Wagner D, Wurster U. Occurrence of virus antigenspecific antibodies in neurological diseases. *Akt Neurol* 1996;23:66.
160. Calabrese M, Federle L, Bernardi V, Rinaldi F. The association of intratecal immunoglobulin synthesis and cortical lesions predicts disease activity in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis J* 2011. 18(2);174-180.
161. Villar LM, Sadaba MC, Roldan E, et al. Intratecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MSA. *J Clin Invest* 2005;115:187-194.
162. Perini P, Ranzeto F, Calabrese M, Battistin L and Gallo P. Intratecal IgM production and clinical onset correlates with a more severe disease course in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:953-955.
163. Atzori M, et al. Clinical and diagnostic aspects of multiple sclerosis and acute monophasic encephalomyelitis in pediatric patients: a single centre prospective study. *Mult Scler* 2009;15:363-370.
164. Chabas D, Ness J, Belman A, Yeh E.A, Kuntz N, Gorman MP et al. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology* 2010;74:399-405.

165. Pohl, Rostasy K, Treiber-Held S, Brockmann K, Garther JU, Hanefeld F. Pediatric multiple sclerosis. Detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr* 2006;149:125-27.
166. Kjaer M. Visual evoked potentials in normal subjects and patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2009. Volume 62, Issue 1, 14-19.
167. Fillipi M, Rocca M, Ciccorelio M, De Stefano N et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurology* 2016;15 (3): 292-303.
168. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallée L, Ponsot G, Confavreux C, Tardieu M, Suissa S; KIDMUS Study Group on Radiology. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*. 2004;127:1942-1947.
169. Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Multiple Sclerosis in Hispanic Americans *J Child Neurol July 1, 2016 ; 31: 1068-1073 .*
170. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics*. 2006;118:1133-1139.
171. Verhey LH, Bronson HM, Shrofl MN et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination a prospective national cohort study. *Lancet Neurology* 2011;10:1056-1073.
172. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi E et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurology* (2015) 15:174.
173. Ruggieri M et al. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999; 53:478-84.
174. Tenenbaum S et al. Acute Disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224-31.
175. Absaud M, Cummins C, Desai N et al. Childhood optic neuritis clinical features and outcome. *Arch Dis Child* 2011;96:860-862.
176. Bonwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 10:364-445.
177. Yiu EM, Laughlin S, Verhey LH, Banwell BL; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Clinical and magnetic resonance imaging (MRI) distinctions between tumefactive demyelination and brain tumors in children. *J Child Neurol*. 2014 May;29(5):654-65.

178. Kaya D, Idiman E, Ozakbaş S. Inflammatory demyelinating central nervous system diseases in childhood: clinical and paraclinical profiles in 133 patients. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:957802.
179. Ketelslegers IA, Neuteboom RF, Boon M, Catsman-Berrevoets CE et al. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS. *Neurology.* 2010 May 4;74(18):1412-5.
180. Gulati S, Chakrabarty B, Kumar A, Jain P et al. Acquired demyelinating disorders of central nervous system: A pediatric cohort. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015 Sep;18(Suppl 1):S48-55.
181. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol.* 2015 Nov;78(5):801-13.
182. Marytery Fajardo and Jennifer P. Rubin. Prognostic Factors of MS Conversion in Optic Neuritis. *Pediatr Neurol Briefs.* 2015 Jun; 29(6): 46.
183. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):157-69.
184. Kornek B, Schmitl B, Vass K, Zehetmayer S, Pritsch M, Penzien J, et al. Evaluation of the 2010 McDonald multiple sclerosis criteria in children with a clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2012 Apr 23.
185. M. Wilski and T. Tasiemski. Illness perception, treatment beliefs, self-esteem, and self-efficacy as correlates of self-management in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2015; 133 (5); 338-345
186. Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Scaratti C et al. Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disabil Rehabil.* 2016;38(10):936-44.
187. Ilse A. Hoppenbrouwers, Rogier Q. Hintzen. Genetics of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* February 2011,; 1812 (2); 194–201.
188. Tsui A, Lee MA. Multiple sclerosis and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011 Dec; 23(6):435-9.
189. Christian Confavreux, M.D., Michael Hutchinson, M.D., Martine Marie Hours, M.D., Patricia Cortinovis-Tourniaire, M.D., Thibault Moreau, MD, and *the Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 339:285-291.
190. Sandra Vukusic, Michael Hutchinson, Martine Hours, Thibault Moreau, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMSS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-1360.

191. Annette Langer-Gould, MD, PhD; Stella M. Huang, MS; Rohit Gupta; Amethyst D et al. Exclusive Breastfeeding and the Risk of Postpartum Relapses in Women With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66(8):958-963.
192. Pavol Mikula, Iveta Nagyova, Martina Krokavcova, Marianna Vitkova, Jaroslav Rosenberger et al. Self-esteem, social participation, and quality of life in patients with multiple sclerosis. *J Health Psychol.* 2016 Jan 12. pii: 1359105315621778. [Epub ahead of print]
193. J.G. Prévinaire, G. Lecourt, J.M. Soler, P. Denys. Sexual disorders in men with multiple sclerosis: Evaluation and management. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, July 2014; 57 (5): 329-336.