



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

PARTICULARITĂȚI CLINICE, IMAGISTICE ȘI TERAPEUTICE
ALE SCLEROZEI MULTIPLE LA COPIL

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Daniela Adriana Ion

Student-doctorand:

Dică Alice Denisa

2025

Cuprins

INTRODUCERE	
I. PARTEA GENERALĂ	1
Capitolul 1. Scleroza multiplă pediatrică - aspecte demografice, tablou clinic, criterii de diagnostic, tratament și prognostic	2
1.1. Aspecte demografice	2
1.1.1. Definiție, incidență, prevalență	2
1.1.2. Particularitățile vârstei pediatrice	2
1.1.3. Importanța factorilor de risc	3
1.2. Fiziopatologie	6
1.2.1. Mecanisme de demielinizare și implicarea sistemului imunitar	6
1.2.2. Factorii genetici	8
1.3. Tabloul clinic	8
1.3.1. Aspectul manifestărilor clinice la debut și variabilitatea acestora în evoluție, la vârsta pediatrică	8
1.3.2. Forme clinice de scleroză multiplă	11
1.4. Investigații paraclinice	14
1.4.1. Imagistica sistemului nervos central - RMN cerebral și medular	14
1.4.2. Analize din sânge	15
1.4.3. Teste din LCR	17
1.4.4. Alte investigații	17
1.5. Diagnosticul pozitiv	18
1.5.1. Criteriile de diagnostic McDonalds revizuite 2017	18
1.6. Diagnosticul diferențial	19
1.6.1. Afecțiuni care "mimează" scleroza multiplă	19
1.7. Boli care se pot asocia sclerozei multiple	22
1.8. Opțiuni terapeutice	23
1.8.1. Tratamentul episodului acut (recădere/puseu)	23
1.8.2. Terapii modificatoare ale evoluției bolii	24
1.8.3. Alte tratamente simptomatice medicamentoase și nemedicamentoase	30
1.9. Evoluție și prognostic	31
1.9.1. Scorul EDSS și alte modalități de cuantificare a dizabilităților pe termen lung	31
1.9.2. Factori care influențează prognosticul	32
1.9.3. Calitatea vieții pacienților, a familiilor acestora și rolul echipei multidisciplinare în îngrijirea pacienților cu scleroză multiplă	32
1.10. Tranziția pacienților pediatrici cu scleroză multiplă la adulți	33

1.11. Cercetările în curs și perspectivele viitoare	34
1.11.1. Metode avansate de diagnostic și tratament	34
1.11.2. Importanța registrelor naționale în monitorizarea sclerozei multiple pediatrice	34
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	35
Capitolul 2. Cadrul general al cercetării	36
2.1. Studii derulate în cadrul cercetării doctorale	36
2.2. Material și metodă	36
2.3. Rezultate	38
Capitolul 3. Provocări de diagnostic și tratament în două cazuri pediatrice cu leziuni inflamatorii tumefactive cerebrale extinse sugestive pentru scleroza multiplă tip Balo (Studiul 1)	44
3.1. Introducere	44
3.2. Studii de caz	44
3.2.1. Prezentare caz 1	44
3.2.2. Prezentare caz 2	47
3.3. Discuții	51
3.4. Concluzii	53
Capitolul 4. Scleroza multiplă pediatrică și epilepsia: explorarea complexității etiologiei celor două afecțiuni - rezultatele unui singur centru (Studiul 2)	54
4.1. Introducere	54
4.2. Material și metodă	54
4.3. Rezultate	55
4.4. Discuții	68
4.5. Concluzii	70
Capitolul 5. Particularitățile SM pediatrice în funcție de vârsta de debut - descrierea spectrului clinic: experiența unui centru terțiar (Studiul 3)	71
5.1. Introducere	71
5.2. Material și metodă	71
5.3. Rezultate	72
5.4. Discuții	89
5.5. Concluzii	93
Capitolul 6. Opțiunile terapeutice și răspunsul la tratament, în special la fingolimod, în scleroza multiplă cu debut pediatric - experiența unui centru terțiar din Europa de Est	94
6.1. Introducere	94
6.2. Material și metodă	94
6.3. Rezultate	95
6.4. Discuții	110
6.5. Concluzii	112

Capitolul 7. Concluzii și contribuții personale	114
7.1. Concluziile finale ale studiului	114
7.2. Limitele studiului	115
7.3. Direcții viitoare de cercetare și contribuții personale	115
Bibliografie	116

Lista cu lucrările științifice publicate

1. Dică AD, Craiu D, Iliescu C, Găină M-A, Sandu C, Pomeran C, Burloiu C, Găină A-M, Ion DA, *Overtime Challenges of Diagnosis and Treatment in Two Pediatric Patients with Extensive Cerebral Tumefactive Lesions Indicative of Baló's Type Multiple Sclerosis*, Children, 2025; 12(5):630.
doi.org/10.3390/children12050630.
<https://www.mdpi.com/2227-9067/12/5/630>. (Cap. 3, pag. 52-61)
2. Dică AD, Craiu D, Iliescu C, Găină M-A, Sandu C, Pomeran C, Bârcă D, Butoianu N, Burloiu C, Minciu I, et al, *Pediatric-Onset Multiple Sclerosis (POMS) and Epilepsy: Exploring Etiological Complexity—Outcomes from a Single-Center Experience*, Children, 2025; 12(5):631.
doi.org/10.3390/children12050631.
<https://www.mdpi.com/2227-9067/12/5/631>. (Cap 4, pag 62-79)
3. Dică AD, Craiu D, Lincă FI, Budișteanu M, Iliescu C, Sandu C, Pomeran C, Bârcă D, Butoianu N, Burloiu C, Minciu I, Focșa IO, Șurlică D, Tarța-Arsene O, Cazacu C, Badea A, Niculae AȘ, Ion DA, *Age-onset-related particularities of pediatric MS—understanding the spectrum: a tertiary center experience*, Diseases, 2025; 13(7):193. <https://doi.org/10.3390/diseases13070193> (Cap 5, 80-105)
4. Dică AD, Craiu D, Lincă FI, Sporea C, Iliescu C, Sandu C, Pomeran C, Bârcă D, Butoianu N, Burloiu C, Minciu I, Șurlică D, Moțescu C, Tarța-Arsene O, Cazacu C, Badea A, Budișteanu M, Roșca I, Ion DA, *Therapeutic options and outcomes in pediatric-onset multiple sclerosis with a focus on fingolimod—Eastern European tertiary center experience and literature review*, Balneo and PRM Research Journal, 2025; 16(2):800.
<https://doi.org/10.12680/balneo.2025.800> (Cap 6, 106-128)

Date epidemiologice

Scleroza multiplă (SM) este o *boală inflamatorie demielinizantă cronică a sistemului nervos central* (SNC) caracterizată prin episoade acute (cu semne și simptome neurologice variabile - afectarea vederii, deficite motorii, tulburări de echilibru și/sau de sensibilitate, etc. denumite recăderi sau pusee) și perioade de remisiune (pacientul este asimptomatic) asociate cu leziuni demielinizante (aflate în stadii diferite de evoluție) cu localizare cerebrală și/sau la nivelul măduvei spinării ce afectează în special adulții cu vârste între 20-40 ani, însă ~5% din cazuri (chiar până la 10% conform unor autori) *debutează la vârstă pediatrică* (<18 ani, în special între 13-16 ani) și <1% la vârstă <10 ani [1-7].

Deși scleroza multiplă este rară la copii, chiar foarte rară la vârstă mică (<10 ani), în ultimii ani a crescut frecvența acesteia [8,9], fiind raportată o rată a incidenței între 0.2-2.9 la 100.000 în rândul persoanelor cu vârsta sub 18 ani și o prevalență între 2.8-6.0/100.000, cu un interval chiar mai larg (0.7-26.9) în funcție de țară și de lotul de copii evaluat [5, 6, 10-12]. Această creștere a numărului de cazuri, în rândul copiilor, a determinat specialiștii în domeniu să acorde o mai mare atenție acestui segment al populației.

Variabilitatea simptomatologiei neurologice de debut, uneori atipică, evoluția clinică imprevizibilă, aspectul imagistic frecvent particular - leziuni mari, extinse, precum și opțiunile terapeutice limitate au fost și continuă să fie o provocare pentru medicii neurologi pediatri.

Noile descoperiri în domeniu: markeri biologici din sânge și lichidul cefalorahidian cu sensibilitate și specificitate mai mari, anumite caracteristici ale leziunilor demielinizante descrise recent (cu modificarea protocolului de efectuare a imagisticii sistemului nervos central) și terapiile înalt eficiente care și-au dovedit efectele benefice asupra controlului bolii la adulți, puține fiind deja folosite recent și la copii, altele fiind în curs de testare la copii în cadrul studiilor clinice, ajută la diagnosticarea precoce și instituirea cât mai rapidă a tratamentului corespunzător, personalizat în funcție de nevoile fiecărui pacient.

De o importanță crucială este și impactul negativ extraordinar pe care îl are un astfel de diagnostic asupra copilului sau adolescentului și a membrilor familiilor lor, cu modificarea semnificativă a calității vieții pacienților, ce aduce în prim-plan necesitatea unei echipe multidisciplinare, care conține, atât personal medical specializat în diagnosticarea și tratarea bolilor demielinizante (neurologul pediatru, medici de alte specialități, asistente, kinetoterapeuți), cât și nemedical (psihologi, asistenți sociali), implicată în îngrijirea acestora.

Nu în ultimul rând, numărul foarte mic de publicații pe această temă la nivel național, dar și din Europa de Est, precum și interesul meu special, încă din anii rezidențiatului, pentru această patologie fascinantă, incomplet studiată și înțeleasă au reprezentat alți factori care m-au

determinat să abordez acest subiect.

Obiectivul principal al cercetării a fost evidențierea caracteristicilor clinice, imagistice și terapeutice ale sclerozei multiple la vârstă pediatrică și s-a efectuat sub forma unui studiu retrospectiv, observațional, longitudinal, desfășurat pe o perioadă de șapte ani în cadrul Clinicii de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof Dr Alexandru Obregia”, cel mai mare centru terțiar de Neurologie Pediatrică din țară și până de curând singurul în care se desfășura Programul Național de Tratament al Bolilor Rare la copii, printre care și Scleroza Multiplă, cu o experiență de peste 15 ani.

Particularitățile lotului studiat, în special legate de modalitățile de debut, evoluția rapid progresivă a sclerozei multiple anterior începerii tratamentului și cu terapie modificatoare a bolii timp de unu până la trei ani, chiar până la cinci ani pentru unii copii cu debut precoce, cuantificate prin *numărul de recăderi/an, al leziunilor noi pe RMN, cu precădere a celor active, dar și valoarea scorului EDSS care măsoară dizabilitatea motorie acumulată*, au reprezentat, de asemenea, *obiective principale ale cercetării*.

Deși nu mai puțin importante, obiectivele secundare au evaluat impactul factorilor de risc și de mediu asupra evoluției bolii, durata de la debutul bolii la diagnostic și de la diagnostic la inițierea tratamentului - în unele dintre cazuri aceste întârzieri fiind datorate “credințelor” locale (întârzierea prezentării la medic, efectuarea incompletă a investigațiilor și a schemei de vaccinare), accesul limitat la unele dintre terapiile de înaltă eficiență aprobate la copii datorită cadrului legal și resurselor financiare reduse.

Consider că acest studiu a fost imperios necesar și a adus informații valoroase despre situația actuală a sclerozei multiple la copil, la nivel național, problemele de diagnostic și tratament existente, precum și despre numărul foarte mic, unele zone fiind neacoperite, de specialiști în domeniu la care să aibă acces pacienții și familiile acestora, creînd astfel contextul și motivația necesare grupului de lucru de SM pediatrică pentru actualizarea și uniformizarea protocolului de diagnostic și tratament la copil, participarea activă la up-datarea ghidului național de tratament alături de colegii neurologi de adulți și la implementarea registrului național pentru a avea date concrete despre impactul real al acestei patologii în România.

Rezultatele obținute și publicate pe lotul studiat sunt similare cu cele din literatura de specialitate și ajută la completarea imaginii de ansamblu a bolilor autoimun-inflamatorii la nivel internațional.

Limitările cercetării sunt legate în primul rând de numărul mic și heterogen de pacienți studiați, de folosirea protocolelor similare, dar nu identice, pentru efectuarea RMN-urilor (centre diferite) astfel că nu s-au putut studia aspecte legate de dimensiunea leziunilor și aprecierea clară a gradului de atrofie cerebrală, precum și faptul că impactul bolii asupra laturii

cognitive și a calității vieții copiilor afectați și al familiilor acestora nu a fost evaluat cu ajutorul testelor standardizate, reprezentând o nouă direcție de cercetare.

Importanța factorilor de risc

Cei mai importanți factori de risc externi pentru apariția SM la vârsta pediatrică sunt: *infecția cu Virusul Epstein-Barr (VEB)*, dar și cu alți agenți patogeni (alte herpesvirusuri, Covid 19), inclusiv vaccinarea, *deficitul de vitamina D3 (25(OH)D3)* și expunerea la razele solare, fumatul, consumul de alcool, regimul alimentar nesănătos, dar și poluarea (atmosferică, detergenți de uz casnic, etc.) [13].

La fel de importanți sunt și factorii de risc interni, printre acestia fiind: *obezitatea, microbiomul intestinal (Gut Microbiome)*, genul feminin și hormonii sexuali, mai ales anumite perioade care asociază modificări hormonale în viața unei femei - pubertatea și sarcina [13].

Mecanismele de demielinizare și implicarea sistemului imunitar

Mecanismele de apariție a sclerozei multiple nu sunt pe deplin cunoscute și înțelese [14, 16], fiind acceptate mai multe teorii, care pare că se întrepătrund cu factorii genetici și de mediu în încercarea de a elucida etiologia SM.

O primă teorie este aceea *a unui proces inflamator mediat imun prin autoactivarea limfocitelor* [17], care afectează în timp microglia și produce neurodegenerare cronică [16]. Astfel, *demielinizarea, inflamația și degenerarea axonală au un rol major în apariția SM* [14, 15].

Inflamația apare prin activarea celulelor proinflamatorii (B, T), a Th1 și macrofagelor [18, 19], producând distrugerea barierei hematoencefalice (BBB), evidențiată pe RMN prin prinderea substanței de contrast în periferia leziunilor active încă de la începutul bolii [20], urmată de intrarea limfocitelor și a celorlalte celule inflamatorii la nivelul SNC cu afectarea mielinei, a oligodendrocitelor și neurodegenerarea axonală. Așadar, *sistemul imun periferic este implicat în ambele faze ale procesului inflamator: acută - în recăderi și cronică - progresia lentă a bolii la nivel cerebral*, dar fără să se știe exact modalitatea prin care celulele imune periferice sunt atrase de factorii intrinseci ai SNC pentru a invada parenchimul cerebral [21].

Alte teorii dezbătute de specialiști pentru a înțelege etiologia SM sunt *cea prin efect imun*, dar nu autimun, *indus de o infecție virală cronică*, cea mai vehiculată variantă fiind infecția cu VEB, însă aceasta nu este prezentă la toți pacienții cu SM, de aceea infecția cu VEB este considerată, în prezent, doar un factor de risc important în apariția bolii [17, 22], dar și *factorii genetici*.

Factorii genetici

Cercetările recente relevă o susceptibilitate genetică crescută în rândul persoanelor cu SM, care alături de factorii de mediu interacționează complex cu procesele inflamatorii autoimune declanșând boala în rândul pacienților [23, 24].

Istoricul familial pozitiv ~ 20% dintre pacienți, crescând astfel riscul de 10-20 de ori față de populația generală (~1/1000 persoane) de a face SM dacă ai un frate, respectiv un părinte cu această boală [24-26].

HLA (Human Leucocyte Antigen) este familia de gene implicată în susceptibilitatea genetică a 20-30% dintre pacienții care dezvoltă SM, în special alela HLA-DRB1*15.01 în populația europeană, uneori aceasta interacționând și cu nivelul scăzut de vitamina D3 [27, 28].

Iar prin metoda GWAS (Genome Wide Association Study) s-au descoperit peste 200 de gene unice, care nu pot declanșa singure boala, dar pot crește riscul de apariție al acesteia, fiind din afara complexului major de histocompatibilitate (MHC) din care fac parte HLA, printre cele mai importante gene fiind IL7R, IRF8, TNFRSF1A, CD6, etc. [29, 30].

Particularitățile vârstei pediatrice

Afectarea este egală, în funcție de gen (fete:băieți (1:1)), înainte de pubertate, cu observarea unei predominanțe de 2-4:1 a sexului feminin după instalarea pubertății [6, 31, 32].

Vârsta de debut este foarte importantă deoarece semnele și simptomele neurologice diferă la vârstă foarte mică (<10 ani) față de cei cu debut la vârsta adolescenței (>12-13 ani) [31-34]. Consider că pacienții ar trebui împărțiți în trei grupe: cu debut precoce (<10 ani), cu vârstă intermediară (între 10 - 12 ani) și cu debut tardiv (>12 ani), deoarece vârsta intermediară are elemente din ambele clase, făcând trecerea de la copil la adolescent, pacienții cuprinși aici neputându-se încadra perfect în niciuna dintre celelalte două, aspecte ce vor fi detaliate în studiul III [35].

Dacă debutul este precoce (<10 ani) afectarea este de obicei *multifocală*, iar simptomele pot fi atipice îngreunând munca neurologului pediatru în procesul de stabilire a diagnosticului, manifestându-se clinic prin: *ataxie, afectare multiplă de nervi cranieni*, encefalomielită acută diseminată (*ADEM-like* - confuzie, afazie, tulburări de echilibru, vărsături, cefalee), *deficite motorii unilaterale*, ce sugerează afectare predominant *infratentorială* a SNC [31-34].

Când debutul este la vârsta adolescenței (>12-13 ani) afectarea este frecvent *monofocală* și tabloul clinic la debut este asemănător celui de la adult cu: *deficit motor unilateral* (hemi- sau monopareză), *tulburări de sensibilitate*, *NO unilaterală* sau *sindrom vestibular*, simptome sugestive pentru implicare *supratentorială* [12, 31, 33, 34].

Progresia SM la copil este mai rapidă, boala se manifestă mai agresiv [32, 36], cu un număr mai mare de recăderi - 95-98% au SM recurent-remisivă în decurs de 2-5 ani de la debut,

în special la vârstă mică [12, 32, 37-40], iar imagistica cerebrală și medulară relevă *leziuni mai multe, mai extinse, active* [31-34, 41-43], precum și *atrofie cerebrală* [6].

În majoritatea cazurilor copiii își revin complet după primele pusee, în special după primele două, iar acumularea deficitelor în timp este mai lentă față de adult [1-3, 31, 37, 44-47], însă *pe termen lung acestea se observă mai devreme* [43, 48-50].

Problemele cognitive se observă la o treime dintre pacienții pediatrici din primele luni de evoluție a bolii, iar în timp majoritatea ajungând să fie afectați [38, 45, 51, 52].

Tabloul clinic

Va fi exemplificat, pe scurt, aspectul clinic la debut și, în evoluție, la diverse vârste.

ADEM-like - modalitate rară de debut a SM la copil, mai frecventă la vârstă mică (<10 ani), unde apare în 8-24% din cazuri [53-56]. Clinic pacientul are *encefalopatie*, care este un simptom obligatoriu pentru diagnosticul de ADEM și presupune alterarea statusului mental (letargie, confuzie, iritabilitate) în absența febrei și a unui context infecțios acut. Poate asocia: tulburări de echilibru, deficite motorii, afectarea nervilor cranieni, cefalee, vărsături, uneori crize epileptice. 17% vor fi diagnosticați în decurs de 5 ani cu SM după ce vor avea un nou puseu non-ADEM la minim 3 luni de cel ADEM [57, 58].

Sindromul ataxic - tulburările de echilibru sunt frecvente ca modalitate de debut precoce a SM, iar leziunile inflamatorii sunt la nivelul cerebelului (12%) [59] sau a trunchiului cerebral (50,3%) [56]. Afectarea cerebelului se manifestă prin dezechilibrări în timpul mersului, în special la mersul în tandem sau la schimbarea direcției de mers, uneori copilul prezintă chiar imposibilitatea mersului; asociază tremor intențional și dismetrie la probele de pareză, vorbire sacadată, precipitată [54-58]. Prinderea trunchiului cerebral se manifestă în special prin oftalmoplegie internucleară [54]. În ambele situații copiii pot asocia senzație de amețeala, vărsături, diplopie. Aspectul este predictibil pentru SM pediatrică [60, 61].

Afectarea multiplă de nervi cranieni - este o manifestare clinică mai frecventă la vârstă mică (10%), dar apare și la adolescenți, datorată leziunilor inflamatorii de la nivelul trunchiului cerebral [54, 56]. Frecvent sunt afectați mai mulți nervi (III, IV, V, VI, VII) , bilateral, dar există posibilitatea sa fie afectat un singur nerv - mai des la adolescenți, în cazul acesta mai des sunt implicați nervii VII (facial) și V (trigemen), pacientul având pareză facială periferică sau acuze de tip “slăbiciune facială”, diplopie (12%), chiar și oftalmoplegie internucleară (30%) [33, 59].

Deficitul motor unilateral/ bilateral/ mielita transversă - este una dintre cele mai frecvente forme de debut la toate vârstele (3-22/50%), adolescenți>copii, predominant unilateral sub forma hemi-/monoparezei sau bilateral asimetric, în cazul mielitei transverse. Se poate instala acut / subacut (4 ore - 21 zile) [53-55, 59]. Mielita la sexul feminin și aspectul imagistic medular tipic sugerează

SM, iar instalarea acută a deficitului este mai degrabă semn pentru altă patologie [53, 62-64].

Leziunea poate fi cerebrală, dar mai ales spinală - în mielita transversă, cu prinderea tracturilor piramidale cu asocierea tulburării de sensibilitate și nivel al afectării, uneori cu tulburări sfincteriene pentru urină sau materii fecale [54, 62, 63].

Nevrita optică - reprezintă una dintre cele mai frecvente modalități de debut sau de recădere ale SM, fiind prezentă atât la copilul mare cât și la vârstă mică în proporție de 22-36%, uneori bilaterală (mai des la copilul mic), dar și unilaterală [7, 53-55, 62]. Se poate instala acut sau subacut și se manifestă clinic prin scăderea acuității vizuale de diverse grade, durere la mișcarea globului ocular sau retrooculară, scotom central, afectarea câmpului vizual și a percepției culorilor (discromatopsie) [54, 55, 63]. RMN-ul cerebral cu secvență pentru nervul optic poate evidenția hipersemnal cu prindere de contrast la nivelul nervului optic afectat. RMN-ul cerebral tipic și prezența benzilor oligoclonale în lichidul cefalorahidian indică mai degrabă SM [66].

Tulburările de sensibilitate - afectarea sensibilității apare mai ales la vârstă mare, 28,2-47% din cazuri debutează astfel, uneori fiind asociată deficitului motor, alteori independentă, instalată de obicei subacut, progresiv, cu afectarea doar a unor tipuri de sensibilitate sau a tuturor componentelor, descrise ca parestezii, uneori dureroase [55, 57, 59, 64].

Formele de SM

Acestea sunt sindromul clinic izolat (CIS) și formele recurent-remisivă (SM RR), secundar progresivă (SM SP) și primar progresivă (SM PP), frecvente la copil fiind primele două forme.

Sindromul clinic izolat (CIS) - reprezintă *primul eveniment demielinizant* cu semne clinice sugestive pentru SM, cu durată de cel puțin 24 ore, debut acut sau subacut, în absența unui istoric personal pozitiv de boală demielinizantă, fără asociere de encefalopatie sau infecție, în care aspectul RMN inițial poate să fie sau nu sugestiv pentru SM [53-57, 62].

Astfel, dacă pacientul are un puseu cu semne neurologice sugestive pentru SM, iar modificările RMN îndeplinesc criteriile McDonald 2017 de diseminare în timp și spațiu se poate pune diagnosticul de SM (se aplică copiilor cu vârsta ≥ 11 ani) [2].

Sau dacă pacientul prezintă în cadrul puseului simptomatologie clinică explicată de 2 leziuni demielinizante aflate în 2 din localizările tipice pentru SM pe RMN (*periventricular, cortical sau juxtacortical, infratentorial, medular, excepție leziunea nervului optic din nevrita optică*) și *benzi oligoclonale pozitive în LCR*, poate fi pus diagnosticul de SM [2].

În situația de SM probabilă (~80% evoluează spre SM) pacientul are un episod polifocal, ≥ 2 semne clinice și ≥ 1 leziune simptomatică pe RMN și necesită criteriul de diseminare în timp SAU dacă există simptome monofocale în timpul puseului și ≥ 1 leziune simptomatică pe RMN necesită criterii de diseminare în timp (DIT) și spațiu (DIS). Iar dacă avem semne clinice mono- sau polifocale la debut și imagistică negativă doar 15% dintre

pacienți vor fi diagnosticați ulterior cu SM [2, 55-57].

Forma Recurent-Remisivă (cu recăderi și remisiuni) - este întâlnită la 97-98% dintre pacienții pediatrici cu SM, al doilea puseu fiind, de obicei, în următorii 2 ani de la cel inițial - exemplul, în 36% din cazuri se întâmplă acest lucru dacă debutul bolii este cu un episod de nevrită optică [39, 55, 67].

Recăderile constau în apariția de noi semne neurologice acute cu durată > 24 ore, în absența unei intercurrente/infecții și, de cele mai multe ori, semnele clinice se remit după tratamentul puseului acut, uneori chiar spontan, în stadiile inițiale (primii 2 ani), cu frecvență și severitate (53%) însă crescute a recăderilor. Nu s-a observat diferență între aceste aspecte pe grupe de vârstă (copii, adolescenți) [53-55, 62].

Sindromul radiologic izolat (RIS) - reprezintă o descoperire incidentală a leziunilor demielinizante tipice la pacienți asimptomatici, care au făcut RMN cerebral pentru alte acuze, fără istoric de evenimente neurologice în cadrul unei afecțiuni autoimun-inflamatorie [68, 69].

Aproximativ 1/3 din pacienții cu RIS pot evolua ulterior către SM, în următorii 5 ani, având, de obicei, forma recurent-remisivă [70].

Dintre formele rare de SM, cu leziuni tumefactive, extinse, concentrice, menționăm forma Balo ce apare la copii și tineri, leziunile sunt mari (>2 cm, chiar >3cm), cu efect de masă, comportându-se ca o tumoră. Despre această formă se va vorbi în studiul I [71-74].

Investigații paraclinice

RMN-ul are un rol *esențial* în SM, atât la adult cât și la copil. În fața unui pacient cu simptome neurologice acut/subacut instalate este *obligatorie* investigația imagistică de tip RMN cerebral sau medular, 1,5T, cu s.c. dacă se observă modificări [75]. Este o investigație folosită pentru diagnostic, monitorizarea evoluției bolii și evaluarea răspunsului la tratament [76]. Secvențele obligatorii sunt: axial și sagital T2, T1, FLAIR, DWI, pre- și postcontrast, iar opționale, dar recomandate 3DT1 (volumul cerebral), DTI (afectarea axonală), SWI (semnul venei centrale), DIR (leziunile fosei posterioare, spinale, corticale) și pentru nervul optic T2 cu supresie de grăsime axial și coronal sau STIR, cu secvențe fine, sub 3 mm [74].

Leziunile cerebrale din SM pediatrică sunt de obicei în substanța albă, mici (<1 cm), ovoide, cu margini clare, bine delimitate, cu aspect hiperintens omogen pe T2, dar par să fie mai mari datorită edemului perilezional intens la copii și cu tendința de a conflua, iar localizarea tipică este *periventriculară* (86%), *juxtacorticală* (fibre în U), *infratentorială* (61% la copii) și *spinală*. Black holes sunt leziuni vechi, hipointense pe T1, datorate unui proces foarte sever de demielinizare și pierdere axonală, au o sensibilitate de 95% și o specificitate de 88% pentru apariția SM [75-77].

Analize specifice din sânge sunt cele pentru diferențierea de alte afecțiuni demielinizante (în

special neuromielita optică - NMOSD și afecțiunile asociate MOG - MOGAD) sau a unor cauze infecțioase. Astfel, se vor determina: *anticorpii antiAPQ4* (NMOSD), *antiMOG* (MOGAD), *antiADNdc* (LES), *ATPO* (tiroidită), *IgM și IgG Borrelia* (b Lyme) - care ar trebui să fie negativi, *VEB* (pot fi +), *dozare vit D3* (frecvent nivel scăzut), dar și markeri mai noi de neurodegenerare precum *neurofilamentele cu lanțuri ușoare* (NFL) folosite atât ca predictorii pentru apariția SM, cât și în monitorizarea activității bolii (cresc înainte de pusee) [78-80, 81-84, 85, 86].

Analizele specifice din LCR sunt reprezentate de *benzile oligoclonale (BO)*, care deși nu sunt caracteristice pentru SM, putând să apară și în alte patologii inflamatorii, dacă markerii pentru alte afecțiuni demielinizante sunt negativi, ele sunt asociate cu apariția SM, fiind chiar criteriu de diagnostic conform criteriilor McDonald 2017 [88]. *NFL* sunt determinate inițial și din LCR, valori asemănătoare celor serice, susținând în plus prezența SM [85, 86]. *Lanturile Kappa ușoare libere (k-FLC)* sunt markeri de neuroinflamație ce au o acuratețe diagnostică asemănătoare BO, au valoare predictivă a activității precoce a SM, sunt mai ieftine și mai ușor de determinat față de BO [87].

Alte investigații necesare și utile, în special dacă pacientul are NO sunt *potențialele evocate vizuale (PEV)* și *tomografia computerizată oculară (OCT)*.

PEV este o investigație noninvazivă, sensibilă, care evidențiază întârzierea conducerii axonale sau chiar absența acestora în zonele de demielinizare, fiind un factor de prognostic negativ, dar și o metodă de monitorizare a pacienților cu SM [89]. OCT este tot o metodă noninvazivă, prin care se măsoară grosimea stratului de celule retiniene (RNFL), dar și a celor maculare. Reducerea RNFL și a celulelor maculare se corelează direct cu leziunile cerebrale noi și accentuarea atrofiei cerebrale fiind un biomarker al evoluției bolii [90].

Diagnosticul pozitiv

Se stabilește prin asocierea manifestărilor clinice episodice cu modificările imagistice specifice sub forma criteriilor McDonald revizuite în 2017 din tabelul de mai jos [2, 91].

Manifestările clinice	Nr leziuni RMN + semne clinice corespunzătoare leziunilor:	Date suplimentare necesare pt dg SM		Dg SM
		Diseminare în spațiu (DIS)	Diseminare în timp (DIT)	
≥ 2 pusee	≥ 2 leziuni + semne clinice asociate	NU	NU	DA
≥ 2 pusee	1 leziune + semne clinice asociate + istoric anterior de puseu clinic cu semne de afectare într-o altă regiune față de cea afectată în prezent	NU	NU	DA
≥ 2 pusee	1 leziune + semne clinice asociate	+ DIS necesar	NU	DA

1 puseu	≥ 2 leziuni + semne clinice asociate	NU	+ DIT necesar	DA
1 puseu	1 leziune + semne clinice asociate	+ DIS necesar	+ DIT necesar	DA
CIS tipic	2 leziuni + semne clinice coresp (DIS)	NU	BO + in LCR (DIT)	DA

DIS (diseminarea în spațiu) = un *nou atac cu semne de afectare al altui nivel SNC SAU un RMN cu o leziune cu hipersemnal T2 caracteristică SM în 2 din cele 4 zone SNC*, excepție leziunea NO.

DIT (diseminarea în timp) = un *nou puseu clinic SAU un RMN cu prezența simultană a unor leziuni cu și fără priză de contrast SAU o nouă leziune hiperintensă T2 SAU o leziune cu priză de contrast comparativ cu RMN bazal indiferent de momentul efectuării RMN de control SAU BO pozitive în LCR*.

Diagnosticul diferențial se face în special cu alte afecțiuni autoimun-inflamatorii care “mimează” SM. Așadar se va face în special cu ADEM (a fost prezentat mai sus la manifestările de debut), neuromielita optică și spectrul acesteia (NMOSD) și afecțiuni asociate MOG (MOGAD).

NMOSD - este un grup de boli inflamatorii ale SNC, caracterizate prin leziuni axonale și demielinizări mediate imun, în special la nivelul nervilor optici și măduvei spinării [53, 62]. Biomarkerii specifici sunt autoanticorpii IgG AQP 4 care se leagă de astrocite, activează complementul, este infiltrat țesutul cu leucocite, limfocite T și celule NK cu moartea astrocitelor, afectarea oligodendrocitelor și neuronilor [92]. Se manifestă clinic prin NO (22-36%) [63] sau MT [53], rar cu afectarea ariei postrema (vărsături (38%), greață, sughit intractabile), a trunchiului cerebral (disfuncția oculomotricității, ataxia) sau a hipotalamusului (narcolepsie, anorexie, afectarea diurezei, hipotermie, hipersomnie) [63]. 90% evoluează în pusee, la 60% al doilea puseu apare în primul an de la debut. Anticorpii anti AQP4-IgG asociază evoluție mai proastă, mai multe recăderi (81%–91%), sunt mai afectate fetele, iar NMO asociază mai frecvent alte afecțiuni autoimune (LES, sarcoidoză, miastenia gravis, etc.) [53, 54].

MOGAD - este o boală demielinizantă care se manifestă clinic prin: ADEM (45%), NO (29% - mai severe, bilaterale, NU afectează chiasma optică), MT (11% - deficit sever, disfuncție sfincteriană și erectilă), asociere NO+MT sau afectare arie postremă. Deși e frecvent monofazică aceste fenotipuri pot recidiva [93]. Biomarkerii sunt anticorpii antiMOG care trebuie determinati la <3 luni de la debut, de preferat prin metoda aglutinării celulare (CBA) [94].

Ambele se tratează în acut asemănător SM, cu pulsterapie cu metilprednisolon 5 zile în doze mari, apoi se scade treptat medrolul po, în MOGAD foarte lent, în 3-4 luni, pentru a nu

recidiva. Tratamentul cronic este diferit de cel al SM.

Boli care se asociază SM pediatrice - frecvent sunt tot autoimune, de tipul DZ tip I sau tiroiditei Hashimoto, iar în 5-10% din cazuri se asociază epilepsia, care la copii poate avea o cauză genetică. Astfel, în cazul copiilor cu SM și epilepsie etiologia poate fi autoimună (secundară SM), genetică (independentă de SM) sau combinată, cele două afecțiuni influențându-se reciproc. Acest aspect va fi discutat pe larg în studiul II [95].

Tratamentul SM

În puseu se tratează cu pulsterapie cu Metilprednisolon 1g/zi sau 30mg/kgc/zi 5 zile, apoi medrol po 2-3 săptămâni. În situația rară în care răspunsul este minim se poate face plasmafereză sau IG 2g/kgc/cură împărțită în 5 zile.

Tratamentul cronic, cu medicație modificatoare a evoluției bolii (DMT) se va iniția cât mai repede după stabilirea diagnosticului de SM, de către și sub supravegherea unui medic neurolog pediatru specializat în scleroza multiplă, cu un medicament conform recomandărilor ghidurilor în vigoare, particularizat în funcție de nevoile pacientului [10].

În prezent prima linie de tratament este reprezentată, încă, de terapiile de platformă, vechi, cu eficiență moderată, din clasa interferonilor beta (IFNb) și a glatiramerului acetat (GA), care se administrează injectabil im sau sc, folosindu-se metoda de escaladare - se începe cu o medicație cu eficiență moderată (MET) și, în lipsa răspunsului la tratament, se trece la clasa superioară [10, 96-98]. Această atitudine este folosită și pentru că multe dintre terapiile cu eficiență înaltă (HET) nu sunt încă aprobate la copii, folosindu-se off-label în formele foarte active, fiind multe studii clinice în desfășurare, inclusiv în clinica noastră. Fingolimodul (FTY) este singurul HET aprobat în prezent pentru tratamentul SM pediatrice, care și-a dovedit eficiența față de terapiile vechi [99-102]. Dintre HET aflate în curs de aprobare la copii ar fi de menționat anticorpii monoclonali precum: natalizumabul, ocrelizumabul, rituximabul, alemtuzumabul [103-105]. Deoarece în clinica noastră, se folosesc IFNb din 2010 și Fingolimod (FTY) din 2022, iar în curând vor fi disponibile Dimetil fumarat și Teriflunomida, recent aprobate în țara noastră (noiembrie 2024), având eficiență moderată, dar administrare orală, în teză au fost descrise pe larg IFNb și FTY în cadrul studiului IV despre eficiența și siguranța celor două DMT-uri în lotul de pacienți studiat, cu evidențierea superiorității FTY.

IFNb - sunt o clasă de imunomodulatori care se folosesc în CIS și SMRR, cu scor EDSS 0 - 5,5 sau în SMSP cu EDSS $\leq 6,5$, de la 12 ani, excepție Rebif care se administrează de la 2 ani, având profil de siguranță bun, reacții adverse similare cu ale adulților, reduc rata recăderilor, dar datorită administrării injectabile (im sau sc) complianța este scăzută, în special din al treilea an de administrare scade cu 50% [96-98]. În primele luni de administrare poate apărea

simptomatologie pseudo-gripală, frecvent în primele 24 ore post administrare, iritație la locul injectării, ușoare creșteri ale transaminazelor, majoritatea fiind tranzitorii [98, 99], fără a exista, în cei 15 ani de utilizare în clinica noastră reacții adverse severe. Totuși, în ciuda administrării corecte, 30-40% dintre pacienți prezintă progresia bolii manifestată prin: ≥ 2 recăderi confirmate clinic într-un 1 an, menținere/creștere rată recăderi pe o perioadă de minim 6 luni, acumulare de leziuni decelate imagistic (≥ 1 leziune nouă T2) sau leziune cu priză K la o nouă evaluare RMN față de cea anterioară medicației [106, 107].

FTY - este un modulator al receptorului de sfingozina-1-fosfat care supresează limfocitele ce ies din nodulii limfatici, astfel fiind un număr mic de limfocite circulante, având ca rol reducerea neuroinflamației și se administrează începând cu vârsta de 10 ani [99, 100]. Se folosește ca linia II de tratament în SMRR care nu a răspuns la linia I sau ca linia I de tratament în formele foarte active de boală (caracteristici la IFNb) și este disponibil sub formă de cp de 0,25 și 0,5 mg, 1 cp/zi, zilnic. Concentrația mică se folosește la copiii cu $G < 40$ kg, iar cea de 0,5 mg la cei cu $G \geq 40$ kg. Reacțiile adverse frecvente sunt: cefaleea, creșterea GGT, greață, vărsături, fatigabilitate, infecții și limfopenie [100]. Anterior administrării se fac: evaluare cardiologică, dermatologică și oftalmologică pentru posibilele efecte adverse ce pot apărea la nivelul acestor organe și schema de vaccinare completă, inclusiv pentru virusul varicelo-zosterian (VZV), datorită efectului imunosupresor. Prima doză se administrează obligatoriu în spital deoarece există risc de bradicardie, cu monitorizare timp de șase ore, din oră în oră, a constantelor vitale și ECG înainte și după cele șase ore [101]. Atât în studiul nostru cât și în alte studii FTY a avut un profil de siguranță bun, tolerabilitate bună și eficiență superioară față de cea a IFNb cu număr de recăderi și leziuni noi puține și scorul Expanded disability status scale (EDSS) stabil sau îmbunătățit [102].

Evoluția bolii se cuantifică prin scorul EDSS pentru dizabilitatea motorie, Symbol digit modalities test (SDMT0 pentru afectarea cognitivă și scala calității vieții (PedQL) pentru cuantificarea calității vieții pacientului și familiei acestuia [108, 109].

Există factori de prognostic *favorabili*, precum: vârsta mai mare la debut (>12 ani), debutul cu NO, sexul feminin, EDSS 0 după primul puseu, rata anuală a recăderilor, numărul leziunilor cerebrale noi și scoruri EDSS mici, forma RR, timpul lung între pusee, simptome ușoare în timpul puseelor (tulburări de sensibilitate), absența afectării cognitive și a altor boli asociate [10, 61], iar cei *nefavorabili* sunt opusul acestora, la care se adaugă obezitatea, deficitul de vit D3, modificările OCT. Se încearcă *îmbunătățirea prognosticului* prin diagnosticarea și intervenția precoce, tratament personalizat, stil de viață sănătos, activ, evitarea factorilor nocivi: fumat, alcool, droguri, menținerea unui echilibru emoțional individual și familial [61].

Calitatea vieții reprezintă, de fapt, un complex de factori - este percepția pacientului

asupra stării sale de sănătate în raport cu afecțiunea cronică de care suferă, iar SM este o boală progresivă cu impact negativ asupra calității vieții pacienților. Echipa multidisciplinară este cheia unei calități a vieții (HRQoL) mai bune a pacientului și familiei acestuia [47, 61, 110].

Studii derulate în cadrul cercetării doctorale

În cursul cercetării doctorale au fost realizate 4 *studii*:

Primul studiu a evidențiat particularitățile evoluției clinice, dificultățile de diagnostic și răspunsul la tratament a doi pacienți cu o formă rară și agresivă de scleroză multiplă la copil - scleroza concentrică Baló [74].

Al doilea studiu a analizat un grup de șase pacienți din lotul total al studiului de 120 copii, care au și epilepsie, comparând evoluția cu cea a celorlalți 114 pacienți, cu scopul de a evidenția heterogenitatea etiologiei epilepsiei la copiii care asociază aceste două entități deoarece aceasta nu este întotdeauna secundară sclerozei multiple, ci uneori aceste afecțiuni se pot doar asocia cu diverse grade de influență reciprocă, epilepsia având, de fapt, o cauză genetică [95].

Al treilea studiu a identificat, caracteristicile clinice a trei grupuri în funcție de vârsta de debut a SM: vârsta mică (<10 ani), cea intermediară (între 10 și 12 ani) și a adolescenților (>12 ani), cu accent pe particularitățile grupului de vârstă cu debut precoce (<10 ani) [35].

Al patrulea studiu, în care au fost incluși 115 pacienți a evaluat răspunsul la tratamentul modulator de boală (DMT), comparându-se pacienții care au primit terapie injectabilă, cu eficiență moderată (interferon beta), cu cei care au primit tratament cu administrare orală, cu eficiență înaltă (fingolimod), având ca lot de control cei 22 pacienți care nu au primit tratament specific [102].

Menționez că inițial vor fi prezentate materialul și metoda folosite și rezultate generale privind datele demografice ale lotului și efectul factorilor de risc externi care pot crește riscul de apariție al sclerozei multiple, urmând ca apoi să fie expuse și discutate pe larg rezultatele celor patru studii enumerate mai sus.

Material și metodă

Cercetarea s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Alexandru Obregia", în cadrul Secției Neurologie Pediatrică, în perioada 01 ianuarie 2018 - 31 decembrie 2024 și a inclus 120 pacienți cu scleroză multiplă, cu vârsta sub 18 ani, diagnosticați și/sau monitorizați și tratați în clinica noastră în acest interval de șapte ani.

Studiul a fost retrospectiv, observațional, longitudinal și s-a desfășurat cu respectarea legislației în vigoare, aprobarea din partea Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Alexandru Obregia" (nr. 8377/25.03.2025) și obținerea consimțământului informat al

apartenențelor legali ai tuturor pacienților incluși în cercetare. Anterior obținerii consimțământului informat, appartenențelor legali li s-au explicat toate detaliile studiului, faptul că vor fi analizate datele clinice din dosare, dar și modul de diseminare al rezultatelor obținute.

Criteriile de includere au fost: vârsta < 18 ani, diagnosticul pozitiv de scleroză multiplă (să îndeplinească criteriile McDonald 2017) - formele CIS sau SMRR (majoritatea), să aibă minim două internări în clinica noastră, fiind monitorizați cel puțin 6 luni, să nu fie incluși în alte studii de scleroză multiplă, cu sau fără medicație, pe perioada cercetării.

Criteriile de excludere au fost: diagnosticul incert de scleroză multiplă sau altă formă de scleroză multiplă (SMSP sau SMPP), dacă au avut doar o internare continuă în spital, participarea la studii clinice de scleroză multiplă, cu sau fără medicație, în timpul acestei cercetări.

Dosarele medicale ale pacienților au fost studiate și au fost extrase datele demografice, dar și datele medicale necesare: prezența factorilor de risc, forma de SM, prezența BO, simptome de debut, număr pusee/an înainte și după tratament, număr leziuni cerebrale noi/an înainte și după tratament, valoare scor EDSS/an înainte și după tratament, ultima valoare EDSS, tipul de tratament și numărul tratamentelor, afectarea cognitivă, prezența depresiei, etc.

La debutul bolii, toți pacienții au efectuat RMN cerebral la aparate de 1,5T, nativ și cu substanță de contrast și screeningul întregii coloane medulare (cervico-toraco-lombar). Ulterior, RMN-ul cerebral s-a efectuat la 6 luni, apoi anual sau în pusee, la inițierea sau schimbarea tratamentului, iar RMN-ul medular s-a efectuat doar la nivelul coloanei cervicale anual sau dacă simptomatologia sugera leziune cervicală și înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, acest protocol fiind în concordanță cu cel internațional în vigoare [91].

Toți pacienții au efectuat, pe lângă analizele uzuale, teste din sânge pentru excluderea unor patologii infecțioase (*Borrelia*, VEB, HIV, HVB, HVC, TPHA, etc.) sau autoimune (anticorpi anti-AQP4, MOG, ADNdc, ATPO, etc.) care au fost negative. De asemenea, toți copiii au făcut puncție lombară cu determinarea biochimiei LCR și a benzilor oligoclonale (BO). În funcție de patologia asociată sau de simptomatologia neurologică din timpul puseului, subiecții au beneficiat de: evaluare endocrinologică, oftalmologică, psihologică și psihiatrică, program de kinetoterapie. Cei cu epilepsie au efectuat EEG la debutul crizelor, apoi periodic - descris în studiul II.

Rezultate - date demografice generale și efectul factorilor de risc asupra lotului studiat

Lotul conține 79 fete și 41 băieți, cu raportul fete:băieți de 2:1, iar vârsta de debut a fost între 5 ani și 2 luni și 17 ani și 6 luni, cu o vârstă medie de 14,29 ani la debutul bolii și de 14,99 ani la diagnostic. Majoritatea pacienților provin din mediul urban (62,5%), iar ca zonă geografică din Muntenia 28,3%, apoi din Ardeal 23,3%, Moldova 22,5%, București 14,1%, 8% Oltenia.

În ceea ce privește factorii de risc 17,5% erau obezi, din aceștia 71,4% (15 din 21) fiind de sex feminin, 14,1% au afirmat prezența unei intercorențe în luna precedentă debutului bolii, la 23,5% dintre aceștia pozitivându-se VEB (4 din 17), iar la 17,6% SARS-Cov2, restul nefiind identificate, iar consumul de alcool (0), droguri (1,6%) și fumatul (5%) au fost practic aproape inexistente, probabil datorită prezenței părinților în timpul anamnezei. Toți pacienții evaluați au avut deficit de vit D3, majoritatea 63,3% având un deficit moderat, între 20-24 dl/ml.

64,1% dintre subiecții din cohortă au SMRR, iar restul CIS. 80% dintre participanți au BO pozitive, iar 36,4% dintre ei sunt pacienți cu CIS (35 din 96), adică 81,3% din copiii cu CIS (35 din 43) au BO pozitive și pot fi diagnosticați cu SM înainte de apariția unui nou puseu, deoarece din 2017 prezența acestora în LCR reprezintă criteriu de diagnostic.

Pacienții din lot au asociat afectare cognitivă în 24,1% și depresie în 25,8%, doar 5% au avut epilepsie, 3,3% tiroidită Hashimoto și 1 pacient avea DZ tip I diagnosticat anterior SM. Antecedentele familiale, în special pe latura autoimună, au fost pozitive pentru următoarele patologii: 8,3% (10) tiroidită Hashimoto, 7,5% (9) SM, 4% (5) DZ tip I și câte 2 cu lupus eritematos sistemic, hipotiroidism, poliartrită reumatoidă, psoriazis și epilepsie. În 70% din cazuri rudele afectate sunt de gradul I, iar în 30% de gradul II. În 3 cazuri sunt afectate persoane din mai multe generații consecutive, iar în 4 cazuri o rudă afectată are două patologii autoimune asociate.

Durata monitorizării bolii în timpul studiului a fost între 1-3 ani pentru 51,6% dintre copii, iar 54,8%, dintre aceștia (34 din 62) au fost monitorizați 2-3 ani, 26,6% au fost evaluați periodic >3 ani, 7,5% >5 ani și 20% între 6 luni-1 an. ~20% dintre pacienți (22) nu au primit tratament cronic (motivul fiind durată <1 an până la vârsta de 18 ani cu acces la moleculele noi), iar 39,1% (47) au primit tratament între 1-3 ani și 59,5%, dintre aceștia (28 din 47) au fost tratați 1-2 ani, restul de 25,8% au primit medicație specifică <1 an.

În cadrul **studiului I** [74] am descris caracteristicile clinice, dificultățile de diagnostic și provocările tratamentului în două cazuri de scleroză concentrică Balo, cu leziune cerebrală extinsă (> 2/3 cm), tumefactivă, cu edem perilezional masiv și "comportament" pseudo-tumoral - efect de masă, simptome de hipertensiune intracraniană (HIC) sau deficite motorii acut instalate, o formă foarte rară de SM, atât la adult, cât și la copil.

Primul caz a fost al unei adolescente de 15 ani, care s-a prezentat în clinică pentru cefalee episodică, intensă, debutată de 3 luni, inițial cu episoade scurte, de 15 minute, 3-4/săptămână, remise spontan, dar cu creșterea frecvenței și intensității în ultimele săptămâni, cu semne de alarmă: intensitate mare, durată ≥3-4 ore, nu răspundea la antiinflamator, asocia foto-/fonofobie și vărsături. Deși examenul neurologic era normal, datorită simptomelor de hipertensiune intracraniană (HIC), s-

a efectuat RMN cerebral care a evidențiat o leziune tumefactivă extensivă, în lobul temporal drept cu dimensiuni de 23×19×21,5 mm, sugestivă pentru leziune demielinizantă și încă una <1mm, cu aspect de „placă activă”. RMN-ul medular a fost normal, iar spectroscopia, efectuată pentru a diferenția o boală demielinizantă de un gliom a arătat modificări inflamatorii. S-au continuat investigațiile pe latura autoimună, cu evidențierea BO pozitive în lichidul cefalorahidian (LCR), iar anticorpii antiAQP4, antiMOG au fost negativi și ATPO crescut în carul unei tiroidite autoimune asociate, stabilindu-se diagnosticul de SM tip Balo. A făcut pulsterapie cu Metilprednisolon 5 zile, apoi Medrol po 2 săptămâni, cu remiterea simptomelor. Evoluția clinică a fost favorabilă în următorii 2 ani și jumătate, cu rare episoade de cefalee, iar RMN-urile de control au evidențiat noi leziuni demielinizante cerebrale și cervicale și diminuarea leziunii mari. Datorită asocierii unei depresii a necesitat tratament psihiatric și psihoterapie. După >2 ani a prezentat simptomatologie nouă cu dizartrie și asimetrie facială dreaptă, iar examenul neurologic a relevat pareză facială periferică dreaptă și afectarea nervului hipoglos drept. S-a repetat pulsterapia cortizonică cu remiterea simptomelor, dar la încercarea de scoatere completă a Medrolului au apărut parestezii ale membrelor, motiv pentru care s-a menținut corticoterapia în doze mici. La ultima evaluare EDSS a fost 2 - fără cortizon (1 după o lună de la reinițiere), intelect normal. S-a propus IFNb ca tratament de fond, care mai fusese propus și anterior, dar pacienta și familia au dorit temporizarea tratamentului deoarece împlinea curând 18 ani și avea acces la HET.

Al doilea caz este al unei fete de 11 ani care s-a prezentat în clinică pentru dizartrie și scăderea forței musculare la nivelul hemicorpului stâng, debutate în ziua prezentării. Examenul neurologic la camera de gardă a evidențiat hemipareză stângă cu pareză facială centrală stângă, iar RMN-ul cerebral a arătat o leziune tumefactivă mare în lobul frontal drept 24x15,5x20,4 mm, dar și alte leziuni mici, demielinizante, suspicionându-se o boală demielinizantă vs o cauză infecțioasă. RMN-ul medular a fost în limite normale, puncția lombară a relevat prezența BO, iar analizele de sânge anticorpii antiAQP4, antiMOG negativi și IgG VEB pozitivi. S-a efectuat pulsterapie cu Metilprednisolon, apoi Medrol po 2 săptămâni, cu remiterea completă a deficitului. Peste 3 luni prezintă contracturi paravertebtrale episodice, durată minute, se repetă RMN cerebral și se observă extinderea leziunii cerebrale, cu edem masiv perilezional. Neurochirurgul recomandă spectroscopie, ca și în primul caz, care arată aspect inflamator. Simptomele s-au remis spontan, a fost monitorizată periodic imagistic cu reducerea dimensiunii leziunii. Următorul puseu a fost la >3 ani, tot cu hemipareză stângă, remis după corticoterapie. S-a propus IFNb, dar familia a dorit temporizarea medicației cronice datorită administrării injectabile. După episodul trei, la 9 luni distanță, familia a optat pentru tratament cu rituximab (RTX) în străinătate, cu evoluție favorabilă, fără noi pusee și cu reducerea leziunii. Și această adolescentă a necesitat medicație psihiatrică și psihoterapie pentru depresie, intelectul a fost normal, iar EDSS s-a menținut 0 între pusee și la ultima evaluare.

În aceste cazuri diagnosticul diferențial s-a făcut în special cu formațiunile tumorale, iar aspectul specific al leziunii - concentrică, tumefactivă și spectroscopia au fost înalt sugestive pentru leziuni demielinizante [74, 75, 77] evitându-se biopsia cerebrală. Localizarea leziunilor a fost supratentorială, aceasta fiind mult mai frecventă decât cea infratentorială. În ambele cazuri răspunsul la curele de cortizon în doze mari a fost favorabil, cu remiterea completă a simptomelor, aspect regăsit frecvent în literatură, acest tratament fiind considerat ”de primă linie” [71, 72, 111]. Evoluția clinică a fost diferită, primul caz urmând un curs monofazic, cu doar o recădere după >2 ani, iar al doilea caz a avut o frecvență mai mare a puseelor asemănător unui caz tipic de SM. Benzile oligoclonale au fost pozitive în LCR la ambele paciente, iar RMN-urile ambelor cazuri au arătat și leziuni tipice pentru SM, toate fiind argumente în plus pentru această afecțiune [71, 72].

În ceea ce privește tratamentul cronic, pentru stabilizarea bolii, se recomandă inițierea unui DMT, nefiind însă un ghid sau un protocol cu ce tip de medicament să fie folosit, de preferat un medicament cu eficiență înaltă având în vedere evoluția posibil agresivă a formei [72]. În cazurile studiate, prima pacientă a dorit temporizarea IFNb până la 18 ani, cealaltă a primit RTX în străinătate, cu evoluție favorabilă (fără recăderi, fără leziuni noi cerebrale). Tratamentul cu RTX este o opțiune bine aleasă, deoarece în scleroza concentrică Balo se produc afectarea oligodendrocitelor și a astrocitelor, cu apariția inflamației și demielinizării [112], fiind implicate în special celulele B periferice, iar RTX este un anticorp monoclonal antiCD20, ce acționează tot asupra celulelor B periferice, activând rolul lor antiinflamator, cu reducerea rapidă a demielinizării și inflamației, observat prin controlul puseelor și lipsa noilor leziuni cerebrale [105, 113].

În patologiile foarte rare, împărtășirea experienței ajută clinicienii să managerieze mai bine cazurile similare, iar obiectivele studiului au fost caracterizarea acestei forme rare de SM și dorința ca aceste exemple să fie utile altor colegi, ușurându-le procesul diagnostic și alegerea tratamentului.

Al doilea studiu [95] are ca obiective principale evidențierea caracteristicilor grupului cu epilepsie și a heterogenității etiologiei epilepsiei, care, la copiii cu SM nu este de fiecare dată corelată cu afecțiunea autoimună, existând și cauza genetică, ce poate explica apariția epilepsiei la acești copii, în acest caz, cele două boli asociindu-se cu grade diferite de influență reciprocă.

Pentru acest studiu retrospectiv, observațional, au fost selectați 120 pacienți diagnosticați cu SM conform criteriilor McDonald 2017 și tratați în clinica de Neurologie Pediatrică a Spitalului Obregia în perioada 2018-2024. Dintre aceștia, 6 copii (3 băieți și 3 fete; vârsta medie 9,8 ani, interval 4,6–15,3 ani) au prezentat convulsii sau epilepsie. S-au colectat date privind detaliile crizelor pentru cei 6: vârsta la debut; momentul față de debutul SM; tipul, frecvența și durata crizelor; dacă a fost stabilit diagnosticul de epilepsie (conform clasificării ILAE), etc.; dar și privind SM pentru toți copiii din studiu: vârsta la debutul și diagnosticul SM, durata monitorizării SM, rata anuală a

recăderilor (ARR) înainte și după tratament, ultimul EDSS. Pacienții au efectuat RMN-uri cerebrale de 1,5T nativ și cu K, conform protocoalelor de epilepsie și SM, iar cei cu epilepsie electroencefalografii (EEG-uri) în sistemul internațional 10-20 cu un montaj dublu banană și canal ECG suplimentar; toți cei 6 pacienți au avut ≥ 1 EEG prelungit (3-4 ore) de veghe și somn, dar și multiple EEG-uri de veghe, ale căror detalii au fost descrise. Pentru analiza statistică s-a folosit programul JASP 0.19, iar ca teste: chi-pătrat cu corecția continuității lui Yates și Mann-Whitney U confirmată de testarea Shapiro-Wilk. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Caracteristicile epilepsiei: debutul crizelor < 10 ani la 3 copii, 1 la 10 ani și 2 la adolescență. La 4 copii crizele au început cu ≥ 2 ani înaintea SM, iar la 2 dintre ei în apropierea debutului SM (2 săptămâni/9 luni). La un adolescent au apărut crizele la 2 săptămâni după debutul SM, fiind controlate cu levetiracetam (LEV). La un copil < 10 ani au debutat la 9 luni de la apariția SM, la al 2-lea puseu, sub forma unui status epileptic focal stâng de 4 ore, a fost tratat cu LEV 6 luni deși s-a considerat criză acută nu epilepsie. *Ambii au avut crizele controlate și acestea au fost de cauză autoimună (secundare SM).* Dintre subiecții ale căror convulsii au precedat SM, *doi îndeplinesc criteriile pentru o formă genetică de epilepsie.* Primul adolescent fost diagnosticat cu epilepsie focală autolimitată cu vârful centro-temporal (SeLECTS) la 6 ani, a primit tratament cu acid valproic (VPA) 3 ani, cu controlul crizelor și era de doi ani fără tratament antiepileptic (AE) la debutul SM, iar RMN-ul cerebral de la 6 ani era normal. Un alt copil a prezentat o criză epileptică tonico-clonică generalizată (TCG) în condiții de privare de somn, la 13 ani, iar EEG-ul a evidențiat modificări tip PVU-CVU și fotosensibilitate la SLI între 10-30 Hz asociată cu mioclonii, punându-se diagnosticul de epilepsie generalizată idiopatică - epilepsie mioclonică juvenilă (EMJ), controlată cu LEV, cu declanșarea SM după 2 ani de la epilepsie. RMN-ul făcut pentru epilepsie, apoi în dinamică a arătat leziuni demielinizante staționare până la declanșarea SM. Ultimii doi copii din grup prezintă o situație complexă: au epilepsia debutată cu ≥ 6 ani anterior SM, la vârsta 4 ani, respectiv 10 ani, au prezentat mai multe tipuri de crize (generalizate, focale +/- generalizare secundară), rezistente la tratament, mai frecvente după debutul SM, au modificări generalizate și focale pe EEG-uri, politerapie antiepileptică, *sugerând o cauză genetic-autoimună* (forme genetice de epilepsie agravate după declanșarea SM). Toți 6 au avut tratament AE, 4 au avut 1 AE care a controlat crizele, 2 au avut politerapie cu persistența acestora.

Caracteristicile SM: debutul a fost cu hemipareză la 4 copii, 1 cu tulburări de sensibilitate și 1 cu ataxie, hemipareză și afectare nervi cranieni. La 1 debut la < 10 ani, 2 între 10-12 ani și 3 la > 12 ani. Doi copii au CIS, iar patru au SMRR, iar BO au fost pozitive la 4 copii. Toți au primit DMT, 4 un singur DMT (2 IFNb și 2 FTY), iar 2 au primit mai multe DMT-uri - inițial IG, apoi IFNb și în final FTY, cu evoluție favorabilă. Cei cu SMRR au avut 2, 4, 7 și respectiv 8 pusee, cei cu mai multe DMT-uri având 7/8 recăderi. Acești 6 copii au fost monitorizați ≥ 2 ani de la

diagnosticul de SM. Pentru a stabili dacă epilepsia este un factor de risc pentru progresia mai rapidă a SM și acumularea de dizabilități, au fost comparate rata anuală a recăderilor (ARR) și scorurile EDSS între grupul pacienților cu epilepsie și cel al celor fără epilepsie și s-a dovedit că, în grupul celor cu epilepsie asociată, ultimul EDSS a evidențiat un scor semnificativ statistic crescut în acest grup față de celălalt ($p < 0,006$).

Rezultatele acestei cercetări demonstrează că pacienții pediatrici cu SM și epilepsie constituie un grup heterogen, complex, ceea ce face dificilă definirea relației precise dintre aceste două entități. La copiii cu SM procesul inflamator este mai activ decât la adulți – iar debutul precoce al SM implică o durată mai lungă a bolii și acumularea dizabilităților în timp [112]. Pe de altă parte, epilepsia este una dintre cele mai frecvente patologii neurologice pediatrice („boala copilăriei”) [114, 115], iar cauzele genetice și structurale sunt cele mai comune etiologii ale acesteia. Zuo a dovedit existența unei relații cauzale bidirecționale între SM și epilepsie [116].

Astfel, în acest studiu, 2 pacienți au crize/epilepsie de cauză autoimună, 2 pacienți au epilepsie de cauză genetică, cu SM ca factor suplimentar, iar 2 pacienți au etiologie genetic-autoimună, agravându-se reciproc. Ca obiectiv secundar, în acest lot epilepsia este factor de risc pentru un scor EDSS mai mare și acumularea de dizabilități, dar rezultatul a fost influențat și de vârsta mică la debutul SM, evoluția lungă a bolii și forma foarte activă de SM în cazul acestor copii. Studiul prezentat este un promotor pentru alte cercetări multicentrice, în vederea validării în populația generală a ipotezelor descrise.

Studiul trei [35] are ca obiectiv principal caracterizarea clinică a pacienților pediatrici cu SM, împărțindu-i în trei grupuri în funcție de vârsta de debut: precoce (<10 ani), intermediar (10-12 ani) și tardiv (>12 ani), punând accent pe particularitățile grupului de vârstă mică deoarece de la modalitățile de debut până la evoluție și răspuns la tratament acești copii se manifestă cu totul atipic. Am considerat necesară introducerea grupului de vârstă intermediară, care asociază elemente din celelalte două grupuri, fiind o perioadă de tranziție a dezvoltării copilului care nu se încadrează complet în niciunul dintre celelalte două.

La acest studiu retrospectiv au participat 120 copii diagnosticați și tratați cu SM, formele RR sau CIS, în Clinica de Neurologie Pediatrică a Sp Obregia timp de 7 ani (2018-2024). Fișele medicale ale acestor pacienți au fost examinate și s-au extras datele demografice, vârsta la debut, manifestări primul puseu, numărul de recăderi, aspectul RMN, scorul EDSS, prezența BO. RMN-urile cerebral și medular de 1,5T s-au efectuat la debut și apoi conform protocolului de monitorizare.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată folosind SPSS versiunea 22 și JAMOVI versiunea 0.17.1.0. Statisticile descriptive au evidențiat caracteristicile clinice și demografice. Analizele inferențiale au inclus teste chi-pătrat pentru a evalua asocierile dintre variabilele

categoriale și testul Kruskal-Wallis pentru a compara distribuțiile în trei grupuri de vârstă. Pentru a asigura coerența între grupuri, un eșantion aleatoriu de zece pacienți cu debutul SM după vârsta de 12 ani a fost selectat pentru analiza de subgrup.

La debutul SM - primul episod demielinizant, 11 pacienți aveau vârsta < 10 ani (grupul 1), 10 aveau între 10 și 12 ani (grupul 2) și 99 aveau vârsta >12 ani (grupul 3), cu o predominanță a sexului feminin la grupul 3 (2:1). La grupurile 1 și 2 durata debut-diagnostic a fost de până la 6-12 luni datorită neîndeplinirii criteriilor McDonald față de grupul 3 unde majoritatea au fost diagnosticați în <1 lună, cu valoare semnificativă statistic, $p=0,005$, $p<0,01$. 80% dintre subiecți au SMRR, majoritatea având un număr mai mare de recăderi înainte de tratament, în special grupul 1 [31-33]. 27% dintre pacienții grupului 1 au o durată mare între primele 2 pusee, chiar 3 ani, dar per total un număr mai mare de recăderi, diferit de relațiile lui Kuppke și Kauth unde intervalul dintre primele 2 pusee e comparabil între grupuri. La grupul 1 debutul a fost cu: episod ADEM-like 27,27%, ataxie 36,36% și afectări ale nervilor cranieni 36,36%, iar la grupul 3 manifestările clinice la debut au fost: hemipareză 14,14%, tulburări de sensibilitate 14,14%, nevrită optică 6,06% și sindrom vestibular 23,23%, rezultate comparabile, dar nu identice cu literatura [31, 32, 50, 58]. Benzile oligoclonale au fost pozitive la 63% dintre subiecții cu debut precoce și la 80-85% dintre cei din grupurile 2 și 3 [6, 33 50]. 85% dintre pacienții de toate vârstele au primit DMT. 54% din grupul 1 au primit INFb și 18% FTY, iar 1/3 au trecut la FTY sau RTX. În grupul 2 au primit 20% RTX, 30% IFNb și 50% FTY, iar în grupul 3, 81% au fost tratați cu IFNb, 5% cu FTY, rezultate parțial asemănătoare studiului lui Kauth [31]. EDSS începe să fie modificat după 2-3 ani de boală, mai ales din anul 4 de SM la copiii cu debut precoce ($p<0,001$). Cu tratament, scorul EDSS este ușor îmbunătățit ($p>0,05$, $p=0,052-0,584$) sau staționar în toate cele trei grupuri de studiu ($p<0,001$), cu valoare semnificativă statistic. La finalul studiului, în grupul 1, EDSS a fost 0 la 54% și ușor modificat (1-2) la 36%; în grupul 2, 70% au avut EDSS 0 și 20% au avut EDSS 1-2; în grupul 3, 84% aveau EDSS 0 și 10% aveau EDSS 1-2, iar 5 adolescenți au avut EDSS 3, rezultate asemănătoare cu cele publicate de Kauth [31]. În primii ani de boală RMN-ul a arătat multe leziuni noi, în special la grupul 1, iar după introducerea DMT s-a observat scăderea semnificativă a dimensiunii celor vechi și a numărului celor noi, concordant cu literatura [6, 31-33, 58]. În grupul 1, 20% aveau intelect liminar, 20% întârziere mintală ușoară; toți aveau tulburări de învățare și afectarea funcției executive [52, 61]. $\geq 50\%$ din grupul 3 aveau afectare psihiatrică - depresie, anxietate [59, 117]. În grupul 2 întâlnim o combinație de manifestări clinice, aspecte imagistice și răspuns la tratament prezente în celelalte două grupuri.

În cele din urmă, se evidențiază caracteristicile grupului cu debut precoce: simptome atipice în special la debut, deficite acumulate în timp - motorii și cognitive, leziuni cerebrale multe și active, toate atrăgând atenția experților asupra acestui grup special - copii cu debut <10 ani al

SM. Rezultatele studiului au evidențiat o întârziere a stabilirii diagnosticului de SM datorită debutului și evoluției atipice și modificarea EDSS cu apariția deficitelor după 3-4 ani de evoluție la grupul 1.

Al patrulea studiu [102] a avut ca obiectiv principal evaluarea răspunsului pacienților din lotul studiat la tratamentul modificator al bolii (DMT), cu dovedirea eficienței superioare și a profilului de siguranță bun al fingolimodului (FTY) asupra interferonului beta (IFNb). Subiecții au fost împărțiți în trei loturi: grupul cu IFNb, cei cu FTY și cei fără medicație (lotul control). Răspunsul la tratament a fost cuantificat prin măsurarea numărului recăderilor, al leziunilor cerebrale noi și al nivelului de dizabilitate acumulată - scorul EDSS, evidențiate înainte și după inițierea tratamentului.

Prezentul studiu a inclus 115 participanți (5 excluși având alte tratamente) cu vârsta <18 ani, diagnosticați cu SM în timpul spitalizării în Secția de Neurologie Pediatrică a Spitalului Obregia, 38 băieți (33%) și 77 fete (67%), 9 cu debut precoce (< 10 ani), 8 cu debut între 10 și 12 ani și 98 cu debut tardiv (> 12 ani). 22 subiecți au fost fără tratament, 79 au fost tratați cu IFNβ și 14 cu FTY. RMN-ul cerebral și medular 1,5T a fost efectuat la debut apoi conform protocolului de SM. Analiza statistică a datelor a fost efectuată cu SPSS v 22. Testele de asociere Kruskal Wallis și Chi-pătrat au fost aplicate pentru a identifica orice diferențe între grupuri. Din grupul cu IFNb, au fost selectați aleatoriu 15 copii pentru omogenitatea grupului și s-a aplicat testul Chi-pătrat.

20 de pacienți netratați și 73 cu IFNb au avut SM cu debut tardiv. În grupul tratat cu FTY, 4 pacienți au avut SM cu debut precoce, 5 au avut debutul bolii între 10 și 12 ani și 5 au avut SM cu debut tardiv. 62 din grupul cu IFNb au inițiat tratamentul în <6 luni de la diagnostic, iar 11 din grupul cu FTY în 6-12 luni și 3 în 1-2 ani datorită schemei incomplete de vaccinare necesară anterior începerii FTY. Raportul fete:băieți a fost de 2:1 în grupul celor netratați și cu IFNb și de 1:1 în grupul cu FTY. Toți pacienții tratați au primit terapie minim 1 an, majoritatea 1-3 ani.

Numărul de recăderi a fost similar între grupuri înainte de tratament și au arătat diferențe semnificative statistic pe parcursul celor 3 ani de urmărire cu tratament: 0 recăderi în grupul cu FTY, 58% fără recăderi cu IFNb, rezultate asemănătoare cu cele raportate de Chitnis și Spelman [99, 118]. Durata între primele 2 pusee a fost asemănătoare între grupuri. Toți pacienții au avut multe leziuni cerebrale noi anterior tratamentului, dar cu diferențe semnificative în cei 3 ani de tratament: reducere cu >50% în grupul cu IFNb și cu 67-80% în cel cu FTY, procente asemănătoare raportării lui Arnold [119]. Fără diferențe semnificative ale scorurilor EDSS între grupuri înainte de tratament, dar după inițierea acestuia 14% dintre pacienții cu IFNb au avut afectare ușoară și 4% moderată după 1 an, ulterior 10% au avut dizabilitate ușoară și 2% moderată. Pentru grupul cu FTY, 20% au prezentat deficite ușoare și 7% moderate după 1 an, apoi 7% au prezentat deficite ușoare. Rezultatele indică o îmbunătățire cu 30% în grupul cu IFNp și cu 70% în cel cu FTY după 1 an, care se menține, confirmate și de Piri Cinar și alți autori [120-122]. S-au evidențiat, de asemenea,

valori scăzute ale EDSS la copiii și adolescenții tratați cu FTY. Reacțiile adverse au fost ușoare cu aspect pseudo-gripal la IFNb și limfopenie la FTY confirmând profilul de siguranță bun [105, 123].

Inițierea precoce a terapiei modificatoare de boală (DMT) este esențială în scleroza multiplă cu debut pediatric (POMS) pentru a îmbunătăți rezultatele pe termen lung. Acest studiu a dovedit superioritatea și profilul bun de siguranță al FTY în tratamentul SM pediatrice față de IFNb și susține necesitatea folosirii HET în tratarea SM la copii.

Concluzii

Obiectivul principal al acestui studiu a fost acela de a *caracteriza* din punct de vedere clinic, imagistic și al răspunsului la tratamentele specifice disponibile, scleroza multiplă la vârsta pediatrică în România.

Astfel, am evidențiat particularitățile clinice în funcție de vârsta de debut a SM cu accent pe descrierea grupului cu debut precoce (<10 ani) datorită evoluției atipice; am descris formele rare de SM, cu leziuni tumefactive, care pun probleme de diagnostic și tratament - scleroza concentrică Balo; am explorat complexitatea etiologiei epilepsiei la copii care asociază cele două entități: SM și epilepsie și, nu în ultimul rând, am relevat necesitatea inițierii cât mai rapide a DMT, în special a HET, demonstrând eficiența superioară și profilul bun de siguranță al FTY în tratamentul SM pediatrice față de IFNb pentru o evoluție favorabilă, cu un control cât mai bun al bolii și o calitate a vieții bună pe termen lung a pacienților și familiilor acestora.

Menționez că un astfel de studiu, pe un lot de copii cu SM, nu a mai fost efectuat până în prezent în țara noastră.

Bibliografie

1. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler*. 2009 May;15(5):627-31. doi: 10.1177/1352458508101933. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19299440.
2. Broła W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(6):508-517. doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0069. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32940341.
3. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenembaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23572237.
4. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27-40. doi: 10.1111/ene.13819. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30300457.

5. Jeong A, Oleske DM, Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol*. 2019 Oct;34(12):705-712. doi: 10.1177/0883073819845827. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185780.
6. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Jan-Feb;176(1-2):30-36. doi: 10.1016/j.neurol.2019.02.002. Epub 2019 May 12. PMID: 31088692.
7. Yan K, Balijepalli C, Desai K, Gullapalli L, Druyts E. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102260. doi: 10.1016/j.msard.2020.102260. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32540746.
8. Harding KE, Liang K, Cossburn MD, Ingram G, Hirst CL, Pickersgill TP, Te Water Naude J, Wardle M, Ben-Shlomo Y, Robertson NP. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Feb;84(2):141-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-303996. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23154123.
9. Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol*. 2014 Sep;13(9):936-48. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70093-6. PMID: 25142460; PMCID: PMC4443918.
10. Fisher, K.S.; Cuascut, F.X.; Rivera, V.M.; Hutton, G.J. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines* **2020**, 293 8(4), 71, 1–9; doi:10.3390/biomedicines8040071. PMID: 32231060; PMCID: PMC7235875
11. Sandesjö, F.; Tremlett, H.; Fink, K.; Marrie, R.A.; Zhu, F.; Wickström, R.; McKay, K.A. Incidence rate and prevalence of pediatric-onset multiple sclerosis in Sweden: A population-based register study. *Eur. J. Neurol*. **2024**, 31, e16253; doi:10.1111/ene.16253. 298
12. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Abkal J, Al-Hashel J. Incidence and prevalence of pediatric onset multiple sclerosis in Kuwait: 1994-2013. *J Neurol Sci*. 2015;353(1-2):107-10. doi: 10.1016/j.jns.2015.04.025. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25936254.
13. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Apr 1;9(4):a028944. doi: 10.1101/cshperspect.a028944. PMID: 29735578; PMCID: PMC6444694.
14. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1502-17. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID: 18970977.
15. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58. doi: 10.1038/nri3871. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26250739.
16. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:231-66. doi: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8. PMID: 24507521.
17. Roach ES. Is multiple sclerosis an autoimmune disorder? *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1615-6. doi: 10.1001/archneur.61.10.1615. PMID: 15477522.
18. Gharibi T, Babaloo Z, Hosseini A, Marofi F, Ebrahimi-Kalan A, Jahandideh S, Baradaran B. The role of B cells in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Immunology*. 2020 Aug;160(4):325-335. doi: 10.1111/imm.13198. Epub 2020 May 10. PMID: 32249925; PMCID: PMC7235875

PMC7370136. Arneth B. Contributions of T cells in multiple sclerosis: what do we currently know? *J Neurol* 2021; 268:4587.

19. Zierfuss B, Larochelle C, Prat A. Blood-brain barrier dysfunction in multiple sclerosis: causes, consequences, and potential effects of therapies. *Lancet Neurol*. 2024 Jan;23(1):95-109. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00377-0. PMID: 38101906.

20. Greiner T, Kipp M. What Guides Peripheral Immune Cells into the Central Nervous System? *Cells*. 2021 Aug 10;10(8):2041. doi: 10.3390/cells10082041. PMID: 34440810; PMCID: PMC8392645.

21. Chaudhuri A, Behan PO. Multiple sclerosis is not an autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004 Oct;61(10):1610-2. doi: 10.1001/archneur.61.10.1610. PMID: 15477520.

22. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27934854.

23. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188. doi: 10.1126/science.aav7188. PMID: 31604244; PMCID: PMC7241648.

24. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, Saarela J, Cotsapas C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022 Sep;21(9):830-842. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00255-1. PMID: 35963264.

25. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):700-9. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9. Epub 2014 May 19. PMID: 24852507.

26. Bronson PG, Caillier S, Ramsay PP, McCauley JL, Zuvich RL, De Jager PL, Rioux JD, Iverson AJ, Compston A, Hafler DA, Sawcer SJ, Pericak-Vance MA, Haines JL; International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Hauser SL, Oksenberg JR, Barcellos LF. CIITA variation in the presence of HLA-DRB1*1501 increases risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2010 Jun 1;19(11):2331-40. doi: 10.1093/hmg/ddq101. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20211854; PMCID: PMC2865376.

27. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dymment DA, Deluca GC, Herrera BM, Chao MJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Knight JC. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet*. 2009 Feb;5(2):e1000369. doi: 10.1371/journal.pgen.1000369. Epub 2009 Feb 6. PMID: 19197344; PMCID: PMC2627899.

28. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, Caillier SJ, Ban M, Goris A, Barcellos LF, Lincoln R, McCauley JL, Sawcer SJ, Compston DA, Dubois B, Hauser SL, Garcia-Blanco MA, Pericak-Vance MA, Haines JL; Multiple Sclerosis Genetics Group. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2007 Sep;39(9):1083-91. doi: 10.1038/ng2103. Epub 2007 Jul 29. PMID: 17660817.

29. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, Piccio L, Raychaudhuri S, Tran D, Aubin C, Briskin R, Romano S; International MS Genetics Consortium; Baranzini SE, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL, Gibson RA, Naeglin Y, Uitdehaag B, Matthews PM, Kappos L, Polman C, McArdle WL, Strachan DP, Evans D, Cross AH, Daly MJ, Compston A,

Sawcer SJ, Weiner HL, Hauser SL, Hafler DA, Oksenberg JR. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2009 Jul;41(7):776-82. doi: 10.1038/ng.401. Epub 2009 Jun 14. PMID: 19525953; PMCID: PMC2757648.

30. Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *Adv Pediatr.* 2019 Aug;66:209-229. doi: 10.1016/j.yapd.2019.03.003. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31230695.

31. Kauth F, Bertolini A, Wendel EM, Koukou G, Naggar IE, Chung J, Baumann M, Schödl C, Lechner C, Bigi S, Blaschek A, Hengstler JG, Schimmel M, Nosadini M, Sartori S, Puthenparampil M, Van's Gravesande KS, Drenckhahn A, Nikolaus M, Kauffmann B, Thiels C, Häusler MG, Eckenweiler M, Karenfort M, Marina AD, Selek A, Öncel I, Kornek B, Reindl M, Rostásy K. Characterization of children with early onset pediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2025 Jan;54:113-120. doi: 10.1016/j.ejpn.2025.01.006. Epub 2025 Jan 23. PMID: 39879856.

32. Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H, Friede T, Gärtner J, Huppke P. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):441-6. doi: 10.1111/ene.12327. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24330201.

33. Carvalho IV, Dos Santos CS, Amaral J, Ribeiro JA, Pereira C, Pais RP, Palavra F. Multiple sclerosis under the age of ten: the challenge of a rare diagnosis in a special population - a case series. *Front Neurosci.* 2023 Dec 20;17:1297171. doi: 10.3389/fnins.2023.1297171. PMID: 38174051; PMCID: PMC10761493.

34. Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gärtner J, von Kries R. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *Eur J Neurol.* 2014 Apr;21(4):654-9. doi: 10.1111/ene.12371. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24471864.

35. Dică AD, Craiu D, Lincă FI, Budişteanu M, Iliescu C, Sandu C, Pomeran C, Bârcă D, Butoianu N, Burloiu C, Minciu I, Focşa I., Şurlică D, Tarţa-Arsene O, Cazacu C, Badea A, Niculae AŞ, Ion DA. Age-onset-related particularities of pediatric MS - understanding the spectrum: a tertiary center experience. *Diseases* 2025 Jun; 13(7):193. <https://doi.org/10.3390/diseases13070193>

36. McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2019 Jun 11;92(24):e2764-e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647. Epub 2019 May 15. PMID: 31092624; PMCID: PMC6598792.

37. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Jan;66(1):54-9. doi: 10.1001/archneurol.2008.505. PMID: 19139299.

38. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, Debouverie M, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Pelletier J, Moreau T, Lubetzki C, Vermersch P, Rouillet E, Magy L, Tardieu M, Suissa S, Confavreux C; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2603-13. doi: 10.1056/NEJMoa067597. PMID: 17582070.

39. Ghezzi, A., Baroncini, D., Zaffaroni, M. *et al.* Pediatric versus adult MS: similar or different?. *Mult Scler Demyelinating Disord* 2, 5 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40893-017-0022-6>

40. Fay AJ, Mowry EM, Strober J, Waubant E. Relapse severity and recovery in early pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jul;18(7):1008-12. doi: 10.1177/1352458511431725. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22183939.
41. Özdemir A, Poyraz CA, Erten E, Çırakoğlu E, Tomruk N. Electroconvulsive Therapy in Women: A Retrospective Study from a Mental Health Hospital in Turkey. *Psychiatr Q*. 2016 Dec;87(4):769-779. doi: 10.1007/s11126-016-9425-3. PMID: 26887856.
42. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, Sadovnick AD, Bar-Or A, Arnold DL, Marrie RA, Banwell B; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011 Dec;10(12):1065-73. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70250-2. Epub 2011 Nov 6. PMID: 22067635.
43. Forrester MB, Coleman L, Kornberg AJ. Multiple sclerosis in childhood: clinical and radiological features. *J Child Neurol*. 2009 Jan;24(1):56-62. doi: 10.1177/0883073808321042. Epub 2008 Oct 21. PMID: 18940915.
44. Chitnis T, Aaen G, Belman A, Benson L, Gorman M, Goyal MS, Graves JS, Harris Y, Krupp L, Lotze T, Mar S, Ness J, Rensel M, Schreiner T, Tillema JM, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Roalstad S, Rose J, Weiner HL, Casper TC, Rodriguez M; US Network of Paediatric Multiple Sclerosis Centers. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. *Brain*. 2020 Sep 1;143(9):2733-2741. doi: 10.1093/brain/awaa199. PMID: 32810215.
45. Nicotera AG, Spoto G, Saia MC, Midiri M, Turriziani L, Amore G, Di Rosa G. Treatment of multiple sclerosis in children: A brief overview. *Clin Immunol*. 2022 Apr;237:108947. doi: 10.1016/j.clim.2022.108947. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35123059.
46. Ramphul K, Mejias SG, Joynauth J. Pediatric multiple sclerosis in the United States in children ages 0-18. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Feb;38:101874. doi: 10.1016/j.msard.2019.101874. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31805467.
47. Jakimovski D, Awan S, Eckert SP, Farooq O, Weinstock-Guttman B. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs*. 2022 Jan;36(1):45-59. doi: 10.1007/s40263-021-00887-w. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34940954; PMCID: PMC8697541.
48. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, Marrosu MG, Milani N, Milanese C, Simone I, Zaffaroni M. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002 Apr;8(2):115-8. doi: 10.1191/1352458502ms786oa. PMID: 11990867.
49. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadovnick D; University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10. doi: 10.1212/wnl.59.7.1006. PMID: 12370453.
50. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1133-9. doi: 10.1542/peds.2006-0655. PMID: 16951008.
51. Aaen G, Waltz M, Vargas W, Makhani N, Ness J, Harris Y, Casper TC, Benson L, Candee M, Chitnis T, Gorman M, Graves J, Greenberg B, Lotze T, Mar S, Tillema JM, Rensel M, Rodriguez M, Rose J, Rubin J, Schreiner T, Waldman A, Weinstock-Guttman B, Belman A, Waubant E,

- Krupp L. Acquisition of Early Developmental Milestones and Need for Special Education Services in Pediatric Multiple Sclerosis. *J Child Neurol*. 2019 Mar;34(3):148-152. doi: 10.1177/0883073818815041. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30556452; PMCID: PMC6579723.
52. Julian L, Serafin D, Charvet L, Ackerson J, Benedict R, Braaten E, Brown T, O'Donnell E, Parrish J, Preston T, Zaccariello M, Belman A, Chitnis T, Gorman M, Ness J, Patterson M, Rodriguez M, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Yeh A, Krupp LB; Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J Child Neurol*. 2013 Jan;28(1):102-7. doi: 10.1177/0883073812464816. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23155206; PMCID: PMC3652651.
53. Chou IJ, Whitehouse WP, Wang HS, Tanasescu R, Constantinescu CS. Diagnostic modalities in multiple sclerosis: perspectives in children. *Biomed J*. 2014 Mar-Apr;37(2):50-9. doi: 10.4103/2319-4170.129269. PMID: 24732659.
54. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S67-73. doi: 10.1212/WNL.0000000000002881. PMID: 27572864.
55. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000003028. PMID: 27572865; PMCID: PMC10688072.
56. Yılmaz Ü, Anlar B, Gücüyener K; Turkish Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Nov;21(6):864-872. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.06.004. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28694135.
57. Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, Pohl D, Krupp LB. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S8-S11. doi: 10.1212/WNL.0000000000002877. PMID: 27572866.
58. Mikaeloff Y, Maurey H, Tardieu M. Nouveautés sur la sclérose en plaques de l'enfant [Innovations on multiple sclerosis]. *Arch Pediatr*. 2007 Dec;14(12):1468-71. French. doi: 10.1016/j.arcped.2007.09.009. Epub 2007 Oct 30. PMID: 17977699.
59. Boesen MS, Sellebjerg F, Blinkenberg M. Onset symptoms in paediatric multiple sclerosis. *Dan Med J*. 2014 Apr;61(4):A4800. PMID: 24814585.
60. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:673947. doi: 10.1155/2013/673947. Epub 2013 Nov 2. PMID: 24294520; PMCID: PMC3835839.
61. Chitnis T. Role of puberty in multiple sclerosis risk and course. *Clin Immunol*. 2013 Nov;149(2):192-200. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.014. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23623473.
62. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Graves J, Harris Y, Lotze T, Ness J, Rodriguez M, Tillema JM, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Casper TC; US Network of Pediatric MS Centers. Characteristics of Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160120. doi: 10.1542/peds.2016-0120. PMID: 27358474; PMCID: PMC4925083.
63. Deiva K, Absoud M, Hemingway C, Hernandez Y, Hussson B, Maurey H, Niotakis G,

- Wassmer E, Lim M, Tardieu M; United Kingdom Childhood Inflammatory Demyelination (UK-CID) Study and French Kidbiosep Study. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):341-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001179. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25540303.
64. Nasehi MM, Sahraian MA, Naser Moghadasi A, Ghofrani M, Ashtari F, Taghdiri MM, Tonekaboni SH, Karimzadeh P, Afshari M, Moosazadeh M. Clinical and Epidemiological Aspects of Multiple Sclerosis in Children. *Iran J Child Neurol*. 2017 Spring;11(2):37-43. PMID: 28698726; PMCID: PMC5493828.
65. Langille MM, Islam T, Burnett M, Amezcua L. Clinical Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Multiple Sclerosis in Hispanic Americans. *J Child Neurol*. 2016 Jul;31(8):1068-73. doi: 10.1177/0883073816638754. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27021143.
66. Heussinger N, Kontopantelis E, Gburek-Augustat J, Jenke A, Vollrath G, Korinthenberg R, Hofstetter P, Meyer S, Brecht I, Kornek B, Herkenrath P, Schimmel M, Wenner K, Häusler M, Lutz S, Karenfort M, Blaschek A, Smitka M, Karch S, Piepkorn M, Rostasy K, Lücke T, Weber P, Trollmann R, Klepper J, Häussler M, Hofmann R, Weissert R, Merkenschlager A, Buttmann M; for GRACE-MS (German-speaking Research Alliance for ChildrEn with Multiple Sclerosis). Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis. *Ann Neurol*. 2015 Jun;77(6):1076-82. doi: 10.1002/ana.24409. Epub 2015 May 11. PMID: 25820181.
67. Wilejto M, Shroff M, Buncic JR, Kennedy J, Goia C, Banwell B. The clinical features, MRI findings, and outcome of optic neuritis in children. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):258-62. doi: 10.1212/01.wnl.0000224757.69746.fb. PMID: 16864818.
68. Makhani N, Lebrun C, Siva A, Narula S, Wassmer E, Brassat D, Brenton JN, Cabre P, Carra Dallièrè C, de Seze J, Durand Dubief F, Inglese M, Langille M, Mathey G, Neuteboom RF, Pelletier J, Pohl D, Reich DS, Ignacio Rojas J, Shabanova V, Shapiro ED, Stone RT, Tenenbaum S, Tintoré M, Uygunoglu U, Vargas W, Venkateswaren S, Vermersch P, Kantarci O, Okuda DT, Pelletier D; Observatoire Francophone de la Sclérose en Plaques (OFSEP), Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP), the Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) and the Pediatric Radiologically Isolated Syndrome Consortium (PARIS). Oligoclonal bands increase the specificity of MRI criteria to predict multiple sclerosis in children with radiologically isolated syndrome. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019 Mar 20;5(1):2055217319836664. doi: 10.1177/2055217319836664. PMID: 30915227; PMCID: PMC6429663.
69. Wilbur C, Yeh EA. Radiologically isolated syndrome in children: Current knowledge and future directions. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Aug;24:79-84. doi: 10.1016/j.msard.2018.06.010. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29966829.
70. Bhise V, Waltz M, Casper TC, Aaen G, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Goyal MS, Wheeler Y, Lotze T, Mar S, Rensel M, Abrams A, Rodriguez M, Rose J, Schreiner T, Shukla N, Waubant E, Weinstock-Guttman B, Ness J, Krupp L, Mendelt-Tillema J; U.S. Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Silent findings: Examination of asymptomatic demyelination in a pediatric US cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Mar;71:104573. doi: 10.1016/j.msard.2023.104573. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36871372.
71. Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, et al. Clinical and radiologic features, pathology, and treatment of Baló concentric sclerosis. *Neurology* 2021;97:e414–22. doi: 10.1212/WNL.00000000000012230.
72. Dreha-Kulaczewski SF, Helms G, Dechent P, Hofer S, Gärtner J, Frahm J. Serial proton MR

spectroscopy and diffusion tensor imaging in infantile Balo's concentric sclerosis. *Neuroradiology*. 2009 Feb; 51(2): 113-21. doi: 10.1007/s00234-008-0470-y

73. Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):740-6. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70052-3. PMID: 24943346.

74. Dică AD, Craiu D, Iliescu C, Găină M-A, Sandu C, Pomeran C, Burloiu C, Găină A-M, Ion DA, Overtime Challenges of Diagnosis and Treatment in Two Pediatric Patients with Extensive Cerebral Tumefactive Lesions Indicative of Baló's Type Multiple Sclerosis, *Children*, 2025; 12(5):630. doi.org/10.3390/children12050630. <https://www.mdpi.com/2227-9067/12/5/630>.

75. Banwell B, Arnold DL, Tillema JM, Rocca MA, Filippi M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Sormani MP. MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S88-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000002787. PMID: 27572868.

76. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis : An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol*. 2021 Mar;31(1):61-71. doi: 10.1007/s00062-020-00929-8. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676699.

77. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34139157.

78. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.

79. Jarius S, Franciotta D, Paul F, Ruprecht K, Bergamaschi R, Rommer PS, Reuss R, Probst C, Kristoferitsch W, Wandinger KP, Wildemann B. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*. 2010 Sep 8;7:52. doi: 10.1186/1742-2094-7-52. PMID: 20825655; PMCID: PMC2945323.

80. Kim W, Lee JE, Li XF, Kim SH, Han BG, Lee BI, Kim JK, Choi K, Kim HJ. Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler*. 2012 May;18(5):578-86. doi: 10.1177/1352458511424590. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21965418.

81. Salama S, Khan M, Pardo S, Izbudak I, Levy M. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler*. 2019 Oct;25(11):1427-1433. doi: 10.1177/1352458519837705. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30907249; PMCID: PMC6751007.

82. Mummert E, Fritzler MJ, Sjöwall C, Bentow C, Mahler M. The clinical utility of anti-double-stranded DNA antibodies and the challenges of their determination. *J Immunol Methods*. 2018 Aug;459:11-19. doi: 10.1016/j.jim.2018.05.014. Epub 2018 May 26. PMID: 29807021.

83. Boelen R, de Vries T. Clinical characteristics of paediatric Hashimoto's encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 May;32:122-127. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.04.006. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33964645.
84. Pietikäinen A, Glader O, Kortela E, Kanerva M, Oksi J, Hytönen J. Borrelia burgdorferi specific serum and cerebrospinal fluid antibodies in Lyme neuroborreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022 Nov;104(3):115782. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2022.115782. Epub 2022 Jul 22. PMID: 35970019.
85. Wong YYM, Bruijstens AL, Barro C, Michalak Z, Melief MJ, Wierenga AF, van Pelt ED, Neuteboom RF, Kuhle J, Hintzen RQ. Serum neurofilament light chain in pediatric MS and other acquired demyelinating syndromes. *Neurology*. 2019 Sep 3;93(10):e968-e974. doi: 10.1212/WNL.0000000000008057. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31383792.
86. Preziosa P, Rocca MA, Filippi M. Current state-of-art of the application of serum neurofilaments in multiple sclerosis diagnosis and monitoring. *Expert Rev Neurother*. 2020 Aug;20(8):747-769. doi: 10.1080/14737175.2020.1760846. Epub 2020 May 12. PMID: 32326770.
87. Hegen H, Berek K, Bsteh G, Auer M, Altmann P, Di Pauli F, Grams A, Milosavljevic D, Ponleitner M, Poskaite P, Schnabl C, Wurth S, Zinganell A, Berger T, Walde J, Deisenhammer F. Kappa free light chain and neurofilament light independently predict early multiple sclerosis disease activity-a cohort study. *EBioMedicine*. 2023 May;91:104573. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104573. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37086651; PMCID: PMC10148088.
88. Vanderschelden RK, Benjamin NL, Shurin MR, Shelton L, Wheeler SE. Clinical laboratory test utilization of CSF oligoclonal bands and IgG index in a tertiary pediatric hospital. *Clin Biochem*. 2024 Oct;131-132:110803. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110803. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39053601.
89. Papadopoulou A, Pfister A, Tsagkas C, Gaetano L, Sellathurai S, D'Souza M, Cerdá-Fuertes N, Gugleta K, Descoteaux M, Chakravarty MM, Fuhr P, Kappos L, Granziera C, Magon S, Sprenger T, Hardmeier M. Visual evoked potentials in multiple sclerosis: P100 latency and visual pathway damage including the lateral geniculate nucleus. *Clin Neurophysiol*. 2024 May;161:122-132. doi: 10.1016/j.clinph.2024.02.020. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38461596.
90. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018 May;32(5):884-888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29391574; PMCID: PMC5944645.
91. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977.
92. Absoud M, Cummins C, Desai N, Gika A, McSweeney N, Munot P, Hemingway C, Lim M, Nischal KK, Wassmer E. Childhood optic neuritis clinical features and outcome. *Arch Dis Child*. 2011 Sep;96(9):860-2. doi: 10.1136/adc.2009.175422. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554767.
93. Bruijstens AL, Lechner C, Flet-Berliac L, Deiva K, Neuteboom RF, Hemingway C, Wassmer E; E.U. paediatric MOG consortium; Baumann M, Bartels F, Finke C, Adamsbaum C, Hacohen Y,

Rostasy K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 - Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:2-13. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.006. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33162302.

94. Armangue T, Capobianco M, de Chalus A, Laetitia G, Deiva K; E.U. paediatric MOG consortium. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:22-31. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.11.001. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33191096.

95. Dică AD, Craiu D, Iliescu C, Găină M-A, Sandu C, Pomeran C, Bârcă D, Butoianu N, Burloiu C, Minciu I, et al, Pediatric-Onset Multiple Sclerosis (POMS) and Epilepsy: Exploring Etiological Complexity—Outcomes from a Single-Center Experience, *Children*, 2025; 12(5):631. doi.org/10.3390/children12050631. <https://www.mdpi.com/2227-9067/12/5/631>.

96. Krysko KM, Graves J, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Aaen G, Benson L, Chitnis T, Gorman M, Goyal M, Krupp L, Lotze T, Mar S, Rodriguez M, Rose J, Waltz M, Charles Casper T, Waubant E; US Network of Pediatric MS Centers. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018 Nov 6;91(19):e1778-e1787. doi: 10.1212/WNL.0000000000006471. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30333163; PMCID: PMC6251604.

97. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, Pohl D, Freedman M, Schelensky L, Antonijevic I. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):472-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000198257.52512.1a. PMID: 16505297.

98. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinel M, Lehr L, Rocak S, Cantogno EV, Moraga MS, Ghezzi A; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. 2013 Jul;28(7):849-56. doi: 10.1177/0883073813488828. Epub 2013 May 10. PMID: 23666046.

99. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, Greenberg B, Krupp L, Rostásy K, Tardieu M, Waubant E, Wolinsky JS, Bar-Or A, Stites T, Chen Y, Putzki N, Merschhemke M, Gärtner J; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1017-1027. doi: 10.1056/NEJMoa1800149. PMID: 30207920.

100. U.S. Food and Drug Administration. FDA expands approval of Gilenya to treat multiple sclerosis in pediatric patients. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm607501.htm> (Accessed on October 29, 2018).

101. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, Vollmer T, Agius MA, Kappos L, Stites T, Li B, Capiello L, von Rosenstiel P, Lublin FD. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):545-56. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70049-3. Epub 2014 Mar 28. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2013 Jun;13(6):536. PMID: 24685276.

102. Dică AD, Craiu D, Lincă FI, Sporea C, Iliescu C, Sandu C, Pomeran C, Bârcă D, Butoianu N, Burloiu C, Minciu I, Șurlică D, Moțescu C, Tarța-Arsene O, Cazacu C, Badea A, Budișteanu M, Roșca I, Ion DA, Therapeutic options and outcomes in pediatric-onset multiple sclerosis with a

focus on fingolimod—Eastern European tertiary center experience and literature review, *Balneo and PRM Research Journal*, 2025; 16(2):800. <https://doi.org/10.12680/balneo.2025.800>.

103. Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, Milos RI, Steiner I, Penzien J, Hellwig K, Pitarokoili K, Storm van's Gravesande K, Karenfort M, Blaschek A, Meyer A, Seidl R, Debelic D, Vass K, Prayer D, Kristoferitsch W, Bayas A. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013 Apr;70(4):469-75. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.923. PMID: 23420110.

104. Bibinoğlu Amirov C, Saltık S, Yalçinkaya C, Tütüncü M, Saip S, Siva A, Uygunoğlu U. Ocrelizumab in pediatric multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023 Mar;43:1-5. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.01.011. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36724688.

105. Breu M, Sandesjö F, Milos RI, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, Reichelt JB, Bertolini A, Blaschek A, Fink K, Höftberger R, Lycke J, Rostásy K, Seidl R, Siegert S, Wickström R, Kornek B. Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 May;31(5):e16228. doi: 10.1111/ene.16228. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38375947; PMCID: PMC11235651.

106. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S97-S102. doi: 10.1212/WNL.0000000000002823. Erratum in: *Neurology*. 2016 Nov 8;87(19):2068. doi: 10.1212/WNL.0000000000003369. PMID: 27572869.

107. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S103-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002884. PMID: 27572854.

108. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444. PMID: 6685237.

109. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. *Los Angeles: Western Psychological Services*; 1991. 139.

110. Tarantino S, Proietti Checchi M, Papetti L, Monte G, Ferilli MAN, Valeriani M. Neuropsychological performances, quality of life, and psychological issues in pediatric onset multiple sclerosis: a narrative review. *Neurol Sci*. 2024 May;45(5):1913-1930. doi: 10.1007/s10072-023-07281-y. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38157101; PMCID: PMC11021227.

111. Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. *J Neurol*. 2008 Dec;255 Suppl 6:119-22. doi: 10.1007/s00415-008-6022-x. PMID: 19300972.

112. Margoni, M.; Rinaldi, F.; Perini, P.; Gallo, P. Therapy of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: State of the Art, Challenges, and Opportunities. *Front Neurol*. 2021, May, 17;12:676095. doi: 10.3389/fneur.2021.676095.

113. Zecca C, Bovis F, Novi G, Capobianco M, Lanzillo R, Frau J, Repice AM, Hakiki B, Realmuto S, Bonavita S, Curti E, Brambilla L, Mataluni G, Cavalla P, Di Sapio A, Signoriello E, Barone S, Maniscalco GT, Maietta I, Maraffi I, Boffa G, Malucchi S, Nozzolillo A, Coghe G, Mechi C, Salemi G, Gallo A, Sacco R, Cellerino M, Malentacchi M, De Angelis M, Loreface L, Magnani E, Prestipino E, Sperli F, Brescia Morra V, Fenu G, Barilaro A, Abbadessa G, Signori A, Granella F, Amato MP, Uccelli A, Gobbi C, Sormani MP. Treatment of multiple sclerosis with

rituximab: A multicentric Italian-Swiss experience. *Mult Scler.* 2020 Oct;26(12):1519-1531. doi: 10.1177/1352458519872889. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31573386.

114. Hirsch, E.; French, J.; Scheffer, I.E.; Bogacz, A.; Alsaadi, T.; Sperling, M.R.; Abdulla, F.; Zuberi, S.M.; Trinka, E.; Specchio, N.; Somerville, E.; Samia, P.; Riney, K.; Nabbout, R.; Jain, S.; Wilmschurst, J.M.; Auvin, S.; Wiebe, S.; Perucca, E.; Moshé, S.L.; Tinuper, P.; Wirrell, E.C. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022, Jun, 63(6), 1475-1499. doi: 10.1111/epi.17236.

115. Specchio, N.; Wirrell, E.C.; Scheffer, I.E.; Nabbout, R.; Riney, K.; Samia, P.; Guerreiro, M.; Gwer, S.; Zuberi, S.M.; Wilmschurst, J.M.; Yozawitz, E.; Pressler, R.; Hirsch, E.; Wiebe, S.; Cross, H.J.; Perucca, E.; Moshé, S.L.; Tinuper, P.; Auvin, S. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022 Jun, 63(6), 1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241.

116. Zuo, H., Peng, L., Li, W., Wang, Y., Du, X., Zou, X., Dong, Z., Yi, L., Yin, H., Quan, F., Cheng, O. Assessment of bidirectional relationships between multiple sclerosis and epilepsy: A two-sample Mendelian randomization study. *Mult Scler Relat Disord.* 2024, Jan;81:105148. doi: 10.1016/j.msard.2023.105148.

117. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig.* 2019 Dec;16(12):877-888. doi: 10.30773/pi.2019.0106. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31805761; PMCID: PMC6933139.

118. Spelman T, Simoneau G, Hyde R, Kuhelj R, Alroughani R, Ozakbas S, Karabudak R, Yamout BI, Khoury SJ, Terzi M, Boz C, Horakova D, Kubala Havrdova E, Weinstock-Guttman B, Patti F, Altintas A, Mrabet S, Gouider R, Inshasi J, Shaygannejad V, Eichau S, Ward WL, Butzkueven H; MSBase Investigators. Comparative Effectiveness of Natalizumab, Fingolimod, and Injectable Therapies in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Registry-Based Study. *Neurology.* 2024 Apr 9;102(7):e208114. doi: 10.1212/WNL.0000000000208114. Epub 2024 Mar 6. Erratum in: *Neurology.* 2024 Jul 9;103(1):e209573. doi: 10.1212/WNL.0000000000209573. PMID: 38447093; PMCID: PMC11033984.

119. Arnold, D.L.; Banwell, B.; Bar-Or, A.; Ghezzi, A.; Greenberg, B.M.; Waubant, E.; Giovannoni, G.; Wolinsky, J.S.; Gärtner, J.; Rostásy, K.; et al. Effect of Fingolimod on MRI Outcomes in Patients with Paediatric-Onset Multiple Sclerosis: Results from the Phase 3 PARADIGM MS Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2020**, *91*, 483–492, doi:10.1136/jnnp-2019-322138.

120. Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, Ness J, Chitnis T, Kuntz N, Ramanathan M, Belman A, Chabas D, Gorman MP, Rodriguez M, Rinker JR 2nd, Weinstock-Guttman B; National Network of Pediatric MS Centers of Excellence. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011 Apr;68(4):437-44. doi: 10.1001/archneurol.2010.325. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21149803.

121. Krupp, L.; Banwell, B.; Chitnis, T.; Deiva, K.; Gaertner, J.; Ghezzi, A.; Huppke, P.; Waubant, E.; DeLasHeras, V.; Azmon, A.; et al. Effect of Fingolimod on Health-Related Quality of Life in Paediatric Patients with Multiple Sclerosis: Results from the Phase 3 PARADIGM MS Study. *BMJ Neurol. Open* 2022, *4*, e000215, doi:10.1136/bmjno-2021-000215.

122. Piri Cinar B, Konuskan B, Anlar B, Ozakbas S. Narrative review based on fingolimod therapy in pediatric MS. *SAGE Open Med.* 2023 May 8;11:20503121231171996. doi:

10.1177/20503121231171996. PMID: 37181277; PMCID: PMC10170592.

123. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *Pediatr Neurol.* 2017 May;70:56-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.017. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28389054.