



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Marija Kubiliūtė-Fuks VI kursas, 8 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Vaikų amžiuje manifestavusi išsėtinė sklerozė: klinikinių atvejų serija

Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: Clinical Case Series

Darbo vadovas

Doc. dr. Nataša Giedraitienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas

marija.kubiliute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

Santrauka	3
Santrumpos	4
Įvadas.....	5
1. Klinikinių atvejų aprašymai.....	7
1.1. Atvejis A	7
1.2. Atvejis B	11
1.3. Atvejis C	20
2. Diskusija	27
2.1. IS klinikinis pasireiškimas bei ligos eiga	27
2.2. Diagnostika.....	30
2.3. Gydymas.....	31
2.4. Paūmėjimų gydymas.....	32
2.5. Ligos eigą modifikuojantis gydymas.....	32
Išvados.....	35
Šaltiniai.....	37

SANTRAUKA

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė autoimuninė centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti įvairaus pobūdžio neurologiniais simptomais. Nors dažniausiai liga prasideda suaugus, apie 3–10 % atvejų pirmieji simptomai išryškėja vaikystėje ar paauglystėje. Šiame darbe nagrinėjami trys klinikiniai vaikų išsėtinės sklerozės atvejai – dviejų 16 metų amžiaus berniukų ir vienos 14 metų mergaitės – siekiant įvertinti ligos pasireiškimo ypatumus, diagnostikos ir gydymo iššūkius. Analizuojant atvejus nustatyta, kad vaikų IS dažniausiai pasireiškia recidyvuojančia-remituojančia forma ir pasižymi dažnesniais bei intensyvesniais recidyvais nei suaugusiųjų atvejais. Aprašyti klinikiniai atvejai atspindi literatūroje aprašytus dėsningumus: pacientui A efektyviai taikytas ankstyvas gydymas lėmė recidyvų nebuvimą, o pacientei B, pradžioje gydytai konservatyviai, recidyvai dažnėjo ir ilgainiui prireikė agresyvesnės terapijos. Pacientui C, kuriam recidyvas pasireiškė tik po kelių metų, magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) buvo stebimi aktyvumo požymiai, todėl taip pat reikėjo gydymo korekcijos. Gauti rezultatai patvirtina, kad vaikams būtina kuo anksčiau taikyti aukšto efektyvumo gydymą.

Raktažodžiai: vaikų išsėtinė sklerozė, vaikų išsėtinės sklerozės gydymas, klinikiniai atvejai

SUMMARY

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, characterised by a variety of neurological symptoms. Although the disease most commonly begins in adulthood, approximately 3–10% of cases first present during childhood or adolescence. This study presents three paediatric MS cases — two 16-year-old boys and one 14-year-old girl — in order to evaluate the clinical presentation, diagnostic challenges, and treatment approaches. The analysis of the cases confirm that paediatric MS most frequently follows a relapsing-remitting course and is associated with more frequent and more severe relapses compared to adult-onset MS. The described clinical cases reflect patterns commonly found in the literature: early treatment in patient A led to effective disease control with no further relapses, whereas patient B, who initially received low-efficacy treatment approach, experienced frequent relapses requiring escalation to high-efficacy therapies. Patient C experienced a relapse only after several years, but activity in magnetic resonance imaging

(MRI) indicated the need for treatment escalation. These cases support the recommendation for the early initiation of high-efficacy therapies in paediatric MS patients to improve disease control and long-term outcomes.

Keywords: pediatric multiple sclerosis, treatment of pediatric multiple sclerosis, clinical case series

SANTRUMPOS

AQP4 - akvaporinas-4

AP IS - antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

CBN - cerebrobulbariniai nervai

EDSS - išplėstinė neįgalumo skalė (angl. Expanded Disability Status Scale)

EEG - elektroencefalograma

EMA - Europos vaistų agentūra

FDA - JAV Maisto ir vaistų administracija

IS - išsėtinė sklerozė

JC - Džono Kaningemo (angl. John Cunningham) virusas

KKM - kulno-kelio mėginys

LMG - ligos eigą modifikuojantys vaistai

LSMUL KK - Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Kauno klinikos

MOG-AK - mielino oligodendrocitų glikoproteinas

MOGAL - mielino oligodendrocito glikoproteino antikūnų asocijuota liga

MRT - magnetinio rezonanso tomografija

ONSS - optinio neuromielito spektro susirgimai

PML - progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija

PNM - piršto-nosies mėginys

PP IS - pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

RR IS - recidyvuojanti-remituojanti išsėtinė sklerozė

ŪDEM - ūminis diseminuotas encefalomyelitas

VULSK VL - Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė autoimuninė centrinės nervų sistemos liga, pasižyminti uždegiminiu mielino sluoksnio pažeidimu, kuris lemia aksonų degeneraciją ir progresuojančius neurodegeneracinius pokyčius. IS skirstoma į keturias pagrindines formas: kliniškai izoliuotas sindromas, kuris pasireiškia kaip pirmasis neurologinių simptomų epizodas ir gali progresuoti į IS, tačiau ne visais atvejais; recidyvuojanti-remituojanti išsėtinė sklerozė (RR IS), kuri yra dažniausia ligos forma ir pasižymi pasikartojančiais simptomų paūmėjimais, po kurių seka remisijos laikotarpiai; pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė (PP IS), kuriai būdingas nuolatinis neurologinės būklės blogėjimas nuo ligos pradžios be ankstyvų recidyvų; ir antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė (AP IS), kuri iš pradžių pasireiškia kaip recidyvuojanti-remituojanti forma, tačiau laikui bėgant pereina į nuoseklų neurologinės funkcijos blogėjimą, nepriklausomai nuo paūmėjimų dažnio (1).

IS etiologija yra daugialypė ir priklauso nuo sudėtingos genetinių veiksnių bei aplinkos veiksnių poveikio sąveikos (2). Pastaruoju metu moksliniuose tyrimuose vis dažniau nustatomi genetiniai ir aplinkos rizikos veiksniai, susiję su IS pasireiškimu vaikų amžiuje. Galimų rizikos veiksnių nustatymas pagerina IS patofiziologijos supratimą bei sudaro galimybes efektyvesniam gydymui (3). Vienas iš moksliniuose tyrimuose aptartų galimų vaikų amžiuje manifestavusios IS etiologinių faktorių yra ankstyvas brendimas, nutukimas bei ankstyvas menstruacijų pasireiškimas mergaitėms. Manoma, kad tam įtakos turi lytiniai hormonai, tačiau brendimo ir hormoninių pokyčių vaidmuo išsėtinės sklerozės patogenezėje kol kas nėra iki galo aiškus (3,4). Taip pat pastebėta, kad HLA-DRB1*15 genotipo buvimas, anksčiau persirgta Epstein-Baro viruso infekcija ir vitamino D trūkumas gali didinti riziką vaikams susirgti IS (5).

Nors IS dažniausiai pasireiškia suaugusiesiems, ypač tarp 20 ir 40 metų amžiaus, moksliniai duomenys rodo, kad maždaug 3–10 % visų pacientų pirmuosius klininius simptomus patiria dar vaikystėje arba paauglystėje (6). Vaikams IS dažniausiai pasireiškia recidyvuojančia-remituojančia ligos eiga. Ūminiai recidyvai pasireiškia naujais neurologiniais simptomais, kurie trunka ilgiau nei 24 valandas ir nėra susiję su gretutinėmis ligomis. Lyginant su suaugusiųjų RR IS, vaikams ligos pradžioje recidyvai pasireiškia dažniau, jie būna sunkesni (7).

Vaikų IS dažniausiai pasireiškia optiniu neuritu, jutimo sutrikimais ir motorinės funkcijos pažeidimais. Optinis neuritas, kurį sukelia regos nervo uždegimas, gali

lemti regėjimo aštrumo sumažėjimą, akių skausmą ir spalvų suvokimo pokyčius. Jutimo sutrikimai dažnai pasireiškia galūnių tirpimu, dilgčiojimu ar pakitusiu jutimu, o motorinės funkcijos pažeidimai gali sukelti raumenų silpnumą, pusiausvyros ir koordinacijos sutrikimus bei eisenos nestabilumą (7). Vaikams iki 12 metų dažniau būdingi encefalopatijos požymiai ir koordinacijos sutrikimai, o vyresniems nei 12 metų pacientams dažniau pasireiškia jutimo funkcijos sutrikimai (8). Lentelėje 1 pateikiama klinikinių požymių, skiriančių vaikų IS nuo suaugusiųjų IS, santrauka.

Lentelė 1. Klinikinių požymių, skiriančių vaikų IS nuo suaugusiųjų IS, santrauka.
Iš Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. Neurology. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74-81.

Kategorija	Aprašymas
Lytis	Vaikų IS, prasidėjusios iki 11 metų amžiaus, atveju moterų ir vyrų santykis yra mažesnis; po brendimo dažniau serga mergaitės.
Klinikiniai simptomai	Pirmasis IS epizodas vaikams dažniausiai būna monofokalinis. Jaunesniame amžiuje dažnesnė polifokalinė pradžia. Simptomai panašūs į suaugusiųjų IS, tačiau smegenų kamieno pažeidimai būna dažnesni vaikams
Paūmėjimų dažnumas	Vaikų IS pasižymi didesniu metiniu paūmėjimų dažniu nei suaugusiųjų ligos pradžios atvejais.
Paūmėjimų sunkumas	Lyginant su suaugusiųjų IS, paūmėjimai vaikų IS dažniau būna sunkesni
Atsigavimas po pirmo epizodo	Nors neurologinių pažeidimų sunkumas paūmėjimo metu didesnis, dauguma vaikų visiškai arba beveik visiškai atsigauja po pirmojo klinikinio epizodo, kas yra ne taip būdinga suaugusiesiems.
Negalia	Nors iki negrįžtamų neurologinių pažeidimų slenksčio nueinama per ilgesnį laiką, reikšminga negalia vaikų IS atveju išsivysto jaunesniame amžiuje. Pasiekus šį slenkstį, progresavimo tempas panašus į suaugusiųjų.
Baigties rodikliai	Suaugusiųjų klinikinių tyrimų baigties rodiklių pritaikymas vaikų IS atvejui yra ribotas dėl amžiaus, vystymosi ir smegenų brendimo vaikystėje ir paauglystėje.

IS diagnostikai svarbūs metodai apima neurovizualinius tyrimus, cerebrospinalinio skysčio analizę, regos funkcijos vertinimą, įskaitant regos sukeltų potencialų tyrimą bei optinę koherentinę tomografiją, kurie leidžia tiksliai įvertinti neurologinę būklę ir stebėti ligos progresavimą. Šiuo metu magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra svarbiausias diagnostinis metodas vertinant IS tiek vaikams, tiek suaugusiesiems (9).

Kadangi vaikystėje prasidedanti IS dažnai pasižymi didesniu recidyvų dažniu nei suaugusiųjų IS, ankstyvas ir intensyvus gydymas yra būtinas siekiant sumažinti uždegimą, kontroliuoti simptomus ir sulėtinti ligos progresavimą. Tyrimai rodo, kad ankstyvas aukšto

efektyvumo imunomoduliuojančio gydymo taikymas reikšmingai sumažina recidyvų riziką, negalios progresavimą, naujų ir/ar aktyvių židinių atsiradimą MRT ir pagerina ilgalaikius klinikinius rezultatus (10). Lentelėje 2 pateikiama dalies gydymo būdų santrauka.

Lentelė 2. Vaikų IS ligą modifikuojančio gydymo apžvalga.

Pagal Walsh R, Chitnis T. Therapeutic Advances in Pediatric Multiple Sclerosis. Children. 2025 Feb 20;12(3):259.

Gydymo pavadinimas	Aprašymas	Rizikos / Šalutiniai poveikiai
Interferonas beta	Injekuojamas imunomodulatorius, mažinantis recidyvų dažnį.	Į gripą panašūs simptomai, reakcijos injekcijos vietoje, kepenų fermentų padidėjimas.
Glatiramerio acetatas	Mieliną imituojantis baltymas moduliuojantis imuninį atsaką.	Reakcijos injekcijos vietoje, lengvi sisteminiai poveikiai.
Fingolimodas	S1P modulatorius, neleidžiantis limfocitams patekti į centrinę nervų sistemą.	Leukopenija, širdies laidumo sutrikimai, traukuliai.
Natalizumabas	Monokloninis antikūnas, blokuojantis imuninių ląstelių migraciją į CNS.	Infekcijos, padidėjęs jautrumas, PML rizika pacientams su JCV+.
Alemtuzumabas	Anti-CD52 antikūnas, naikinantis T ir B limfocitus.	Autoimuniniai sutrikimai, infekcijos, infuzinės reakcijos.
Okrelizumabas	Anti-CD20 antikūnas, taikantis į B ląsteles.	Infuzinės reakcijos, infekcijos, limfopenija.
Rituksimabas	Monokloninis antikūnas, naikinantis B ląsteles.	Infuzinės reakcijos, infekcijos, hipogamaglobulinemija.
Teriflunomidas	Pirimidino sintezės inhibitorius, mažinantis limfocitų dauginimąsi.	Virškinimo sutrikimai, kepenų fermentų padidėjimas, plaukų slinkimas.
Dimetilfumaratas	Geriamas vaistas, keičiantis imuninį atsaką į priešūždegiminį.	Virškinimo sutrikimai, paraudimas, limfopenija, infekcijos.

Šio darbo tikslas – apžvelgti vaikystėje manifestavusios IS klinikinius atvejus ir išanalizuoti mokslinę literatūrą, kurioje nagrinėjami šios ligos klinikiniai požymiai, diagnostiniai kriterijai bei šiuolaikinės gydymo strategijos.

1. KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI

1.1. Atvejis A

16 metų amžiaus pacientas 2015 m. balandžio mėn. 14 d. kreipėsi į Respublikinės Šiaulių ligoninės Moters ir vaiko klinikos priėmimo ir skubiosios pagalbos skyrių dėl galvos skausmo, dešinės rankos ir dešinės kojos tirpimo. Galvos skausmas atsirado prieš porą savaičių,

dažniausiai skaudėdavo dešinio smilkinio srityje, o galūnių tirpimas pasireiškė prieš keletą dienų (balandžio mėn. 9 d.). Berniukas pastaruoju metu ruošėsi olimpiadoms, daug dirbo prie kompiuterio, tėvai pastebėdavo, kad apie mėnesį laiko, grįžęs po pamokų, miegodavo. Prieš mėnesį sirgo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, vieną dieną buvo subfebrili temperatūra. Prieš metus gydytas dermatologo dėl infekcinio dermatito juosmens/klubo srityje. Galvos skausmai iki šio pasireiškimo būdavo reti. Pacientą nuspręsta hospitalizuoti.

Pacientas buvo konsultuotas neurologo. Objektyviai: pacientas buvo sąmoningas, orientuotas, buvo stebimas I° horizontalus nistagmas į dešinę, kitų cerebrolulbarinių (CBN) nervų pakitimų nestebėta. Raumenų tonusas galūnėse buvo normalus. Pilvo refleksai buvo išgaunami, greičiau išsenkantys dešinėje pusėje. Babinskio simptomas stebėtas teigiamas dešinėje. Tikrinant judesių koordinaciją, stebėtas netikslus piršto-nosies mėginys (PNM) dešine ranka su nedideliu tremoru. Taip pat stebėta hipestezija dešinės rankos distalinėje dalyje, apatiniam dilbio trečdalyje. Rombergo pozoje pacientas nežymiai svyravo. Meninginių simptomų nestebėta. Atliktoje elektroencefalogramoje (EEG) pataloginių pakitimų nebuvo. Atliktuose kraujo bei šlapimo tyrimuose reikšmingų pakitimų neaptikta. Taip pat pacientas buvo konsultuotas oftalmologo, akių dugnuose pataloginių pakitimų stebėta nebuvo.

Dėl įtariamos smegenų patalogijos 2015 m. balandžio mėn. 15 d. pacientui buvo atliktas MRT tyrimas be kontrasto, kuriame buvo matyti demielinizuojantys židiniai tilto dešinėje, smegenėlių kojytėse, supratentorialiai dešinio smegenų pusrutulio temporaliai, parietaliai, kairiojo šoninio skilvelio užpakalinio rago srityje, jukstakortikaliai, *corpus callosum*.

Pacientui stacionare praleidus dvi dienas jo būklė buvo patenkinama, galvos skausmo nebejautė. Išliko dešinės rankos distalinės dalies tirpimas, judesių netikslumas dešine ranka, nistagmas. Raumenų tonusas rankose buvo normalus. Kojose jėga buvo nepakitusi, sausgyslių refleksai be ryškesnės asimetrijos. Pacientas nurodė hiperesteziją dešinės rankos distalinėje dalyje, žemiau apatinio trečdalio. PNM atliko su intensyviu tremoru, ypač dešinėje. Rombergo pozoje buvo stabilus. Diagnostikos ir gydymo patikslinimui pacientas nukreiptas į III lygio stacionarą, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninę, Kauno klinikas (LSMUL KK).

2015 m. balandžio mėn. 16 d. pacientas stacionarizuotas skubos tvarka į LSMUL KK vaikų neurologijos skyrių ištyrimui ir tolimesniam gydymui, įtariant IS. Pacientui atvykus, objektyviai - orientuotas, stebėtas nežymus horizontalus nistagmas į dešinę. Kitų galvinių nervų funkcija nebuvo sutrikusi. Raumenų tonusas buvo normalus. Raumenų jėga: rankose proksimaliai ir distaliai 5 balai; kojose – dešinėje proksimaliai ir distaliai 4–5 balai, kairėje proksimaliai ir distaliai 5 balai. Sausgysliniai ir antkaulio refleksai išgaunami abipus, simetriški. Išgautas pataloginis Babinskio refleksas dešinėje. Pilvo odos refleksai dešinėje

išgauti mažiau gyvi nei kairėje pusėje. Rombergo pozoje pacientas pasvyravo. PNM dešine ranka atliko su intensiniu tremoru. Eisenos sutrikimų nestebėta. Stebėti jutimų pakitimai: dešinėje kaklo, pėdų, žasto, dilbio jutimai sumažėję, lyginant su kaire puse. Dešinės plaštakos jutimai mažesni. Liemens srityje sumažėję jutimai Th8, Th12 inervacijos zonose. Gilieji jutimai: dešinės plaštakos ne visai tikslus padėties ir vibracinis jautumas. Kairėje jutimai buvo nesutrikę. Meninginių simptomų nestebėta. Anti MOG, akvaporinas buvo neigiami.

Balandžio mėn. 22 d. atliktas nugaros smegenų MRT tyrimas su ir be kontrasto, stebimi demielinizaciniai pokyčiai ties C1, C6, Th2.

Balandžio mėn. 23 d. atlikta juosmeninė punkcija, nustatytos teigiamos oligokloninės juostos likvoro, uždegimo pokyčių nerasta.

Įvertinus ligos anamnezę, klinikinius simptomus, atliktų tyrimų rezultatus (pakitimus galvos smegenų ir stuburo MRT, teigiamas oligoklonines juostas likvoro), patvirtinta išsėtinės sklerozės diagnozė (kliniškai izoliuotas sindromas).

Pacientui buvo skirtas gydymas intravenine metilprednizolono pulsterapija 5 dienas po 1 g nuo 2015-04-17 iki 2015-04-21. Išlaikant tirpimui dešinio dilbio ir plaštakos srityse nuo 2015-04-22 gydymas vėliau pratęstas peroraliniu prednizolonu: 60 mg per dieną 9 dienas, vėliau 50 mg per dieną, mažinant po 5 mg kas 2 dienas. Atsistatymas truko apie 2 savaites po išvykimo.

Paciento būklė dinamikoje pagerėjo. Gegužės mėn. 6 d. išvykstant iš ligoninės išliko apie nežymiai susilpnėję dešinės rankos distalinių falangų jutimai. Pacientas nukreiptas tolimesniam reabilitaciniam gydymui. Konsiliumo metu nuspręsta pakartoti galvos smegenų MRT tyrimą po 3 mėn. su kontrastavimu, vertinant pakitimus dinamikoje, sprendžiant dėl tolimesnės gydymo taktikos.

2015 m. liepos mėn. 22 d. atliktame kontroliniame galvos MRT tyrime stebėti pakitimai be neigiamos dinamikos, kontrastinės medžiagos kaupimo nebuvo.

2015 m. gruodžio mėn. 12 d. pacientui įvyko antrasis paūmėjimas, pasireiškęs kojų aptirpimu, vėliau kylančiu ir plintančiu į šlaunis bei liemenį. 13 d. pacientas pajuto nežymų badymą ir rankų pirštuose, kitos funkcijos nesutriko. 14 d. pacientas skubos tvarka buvo hospitalizuotas į LSMUL KK vaikų neurologijos skyrių. Objektiviai: pacientas atvykus buvo orientuotas, sąmoningas. Akių judesiai laisvi visomis kryptimis, nistagmo nestebėta. Veidas simetriškas, liežuvis vidurio linijoje, gomurio lankai fonuojant kilo simetriškai. Klausos, regos, uoslės, skonio sutrikimų nebuvo. Raumenų jėga simetriška, kairėje ir dešinėje 5 balai, tonusas normalus. Sausgysliniai, antkaulio ir paviršiniai refleksai: rankose simetriški, vidutinio gyvumo, kojose simetriški, gyvesni nei rankose, pilvo odos refleksai simetriški, vidutinio

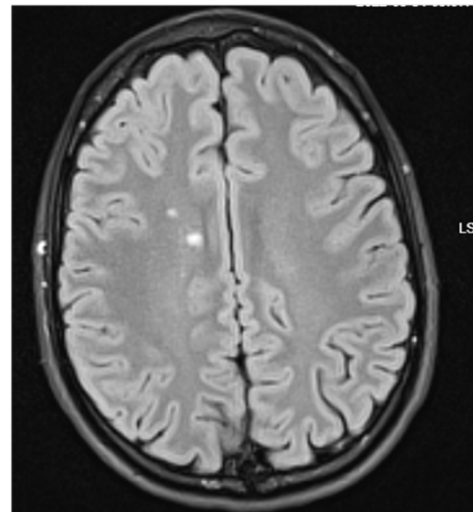
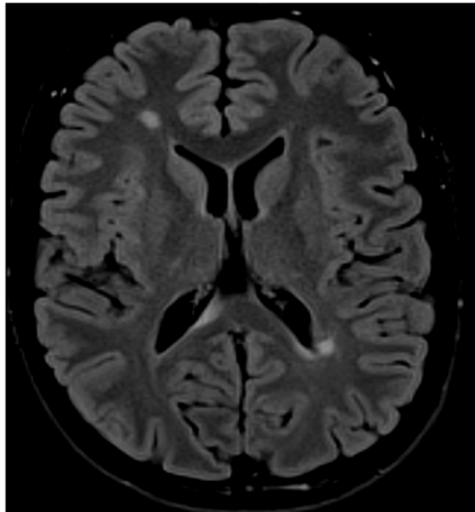
gyvumo. Rombergo pozoje atsimerkus buvo stabilus, užsimerkus kiek pasvyravo, apsunkintoje Rombergo pozoje pasvyravo nežymiai. PNM atliko normaliai. Eisenos sutrikimų nestebėta. Švelnaus lietimui jutimai rankų pirštuose, delnuose, šlaunyse, blauzdose, pėdose ir liemenyje buvo nežymiai sumažėję. Padėties jautimas rankose nebuvo sutrikęs, kojų pirštuose atsakė teisingai, bet su latencija. Stebėtas vibracinio jautimo keliuose nežymus sumažėjimas. Nebuvo normalaus pado reflekso, stebėtas polinkis į teigiamą Babinskio refleksą abipus. Meninginių simptomų nestebėta. Pagal išplėstinę neįgalumo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) paciento būklė įvertinta 2,0 balais.

2015 m. gruodžio mėn. 16 d. atliktas MRT tyrimas naudojant kontrastinę medžiagą, jame išryškėjo du nauji židiniai, nekaupiantys kontrastinės medžiagos. Pacientui skirtas gydymas intravenine metilprednizolono pulsterapija 1 g 3 dienas i/v (2015-12-16 – 2015-12-18).

Remiantis McDonald 2010 kriterijais bei vaikų IS apibrėžimu 2015 m. gruodžio mėn. 16 d. pacientui patvirtinta išsėtinės sklerozės, recidyvuojančios-remituojančios eigos diagnozė.

Nuo 2016 m. sausio mėn. 19 d. pacientas pradėjo dalyvauti PARADIGMS klinikiniame tyrime, kurio metu dvigubai akloje fazėje, trukusioje dvejus metus, skirtas gydymas ligos eigą modifikuojančiais vaistais (LMG) - interferonu beta 1a (Avonex) 30 mikrog. 1 k/sav. i/r vs fingolimod 0,5 mg 1 k/d per os. Nuo 2017 m. birželio mėn. 20 d. pacientas pradėjo dalyvauti atviroje tyrimo fazėje, trukusioje 5 metus, kurioje skirtas gydymas Fingolimodu 0,5 mg per dieną, kasdien vartojant per burną. Pacientas vaistą vartoja iki šiol, gydymas kompensuojamas iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo lėšų.

Vartojant Fingolimodą pacientas IS paūmėjimų nepatyrė, negalia vertinant pagal EDSS skalę stabili, gydymą toleruoja gerai, šalutinių reiškinių nebuvo. 2021-05-30 ir 2022-05-31 atliktuose MRT tyrimuose matomi demielinizuojantys židiniai (1 ir 2 paveikslai).



1 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2021-05-30). T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma	2 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2022-05-31). T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma
---	---

1.2. Atvejis B

14 metų pacientė 2016 m. gruodžio mėn. 14 d. hospitalizuota į vaikų ligoninę, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialą (VUL SK VL), vaikų akių ligų skyrių dėl penkias dienas trunkančių nusiskundimų: pablogėjusio matymo dešine akimi, skausmo judinant dešinę akį. Anamnezėje prieš savaitę buvo peršalusi, slogavo.

Pacientė konsultuota oftalmologo. Objektyviai: OD - akis rami, judesiai skausmingi visomis kryptimis, optinės terpės skaidrios, dugne - OND hiperemiškas, ribos vualizuotos, ypač medialinė pusė, tinklainė - be pakitimų, OS - rami, optinės terpės skaidrios, dugne - OND ribotas, rausvas, tinklainė - be pakitimų.

Atliktuose kraujo tyrimuose reikšmingų pakitimų nenustatyta.

2016 m. gruodžio mėn. 15 d. pacientei buvo atlikta galvos kompiuterinė tomografija, joje pakitimų galvos smegenyse nematyti.

Pacientė konsultuota vaikų neurologo. Objektyviai buvo stebima medikamentinė midriazė. Akių obuolių judesiai buvo laisvi, nistagmo nestebėta. Dešine akimi pacientė nematė centrinės dalies, periferijoje skyrė spalvas. Veido mimika simetriška, liežuvis vidurio linijoje. Rombergo pozijoje buvo stabili. PNM ir kulno kelio (KKM) mėginius atliko tiksliai. Jutimo sutrikimo nestebėta. Pilvo odos refleksai buvo simetriški. Sausgysliniai refleksai išgauti abipus, simetriški. Patologinių refleksų nestebėta. Meninginiai simptomai buvo neigiami.

Buvo diagnozuotas regos nervo neuritas ir rekomenduota tęsti gydymą hormonais. Taip pat, jei neišryškės nauja neurologinė simptomatika, galvos MRT tyrimą demielinizaciniais

pakitimams ekskliuduoti rekomenduota atlikti ambulatoriškai planine tvarka (mergaitė nešiojo breketus). Stacionare taikytas gydymas: sol. Dexamethasoni 0,1 proc.*4/d. į deš. akį, į/v Solumedroli 1,0 g. infuzija N.3, nuo 12.17 d. p/os Prednisoloni 60 mg/parai 9-13 val., Flixotide 1 įkvėpimas 2k/d.

2016 m. gruodžio mėn. 23 d. būklė išrašant, objektyviai: OD - akis rami, optinės terpės skaidrios, dugne - OND ribotas, rausvas, tinklainė - be pakitimų, OS - rami, optinės terpės skaidrios, dugne - OND ribotas, rausvas, tinklainė - be pakitimų. Rekomenduota tęsti gydymą p/os prednisolonu nuo 55 mg per parą, mažinant kas 3 dienas po 2,5 mg, Flixotide, 1 įkvėpimas 2k/d, p/os, Omeprazolum 20 mg ryte 30 min. prieš valgį, rekomenduoti akiniai toliui OU: -1,5 D. Taip pat rekomenduota kontrolė po 2 mėn.

2018 m. rugsėjo mėn. pradžioje pacientė skundėsi sutrikusiu spalvų matymu, tai tęsėsi apie 1 sav., po ko išliko nežymiai sutrikusi rega, akių diskomforto jausmas. 2018 m. rugsėjo mėn. 12 d. konsultuota gydytojo oftalmologo, objektyviai: OU - ramios, priekiniai segmentai n.y., akių dugne (pl.v.): RND aiškiomis ribomis, rausvai gelsvos spalvos, makulose ir periferijose n.y. Akies dugno nuotrauka OU - n.y. Perimetrija OU - be patologinių pakitimų.

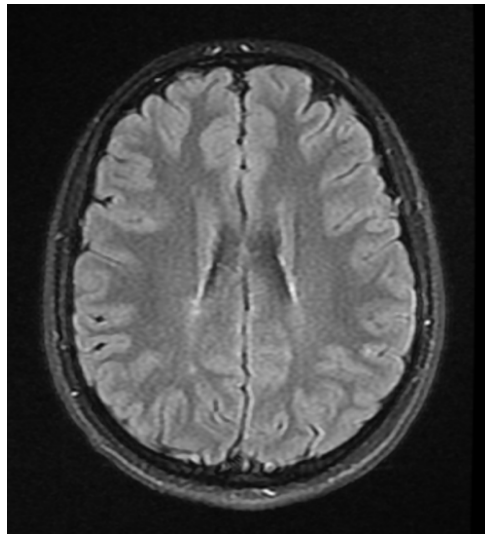
2018 m. rugsėjo mėn. 14 d. atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, nenaudojant kontrastinės medžiagos. MRT tyrime matomi baltosios smegenų medžiagos negausūs, smulkūs židiniai, dalis specifinės lokalizacijos, vienas židinukas kairiajame smegenėlių pusrutulyje - demielinizuojančio susirgimo vaizdas. Taip pat yra hipofizito požymiai, pakitęs piltuvėlio signalas. Aiškių optinio neurito požymių tuo metu nematyta. Reikalinga kontrolė dinamikoje. Atliktas akvaporino tyrimas: neigiamas.

2018 m. rugsėjo mėn. 15 d. pacientė hospitalizuota į VULSK VL vaikų neurologijos skyrių dėl įtariamos demielinizuojančios CNS ligos. Hospitalizacijos metu pacientė skundėsi nežymiai sutrikusia rega, akių diskomforto jausmu. Objektyviai: pacientė buvo sąmoninga, kontaktiška, gero fizinio išsivystymo ir raidos, adekvačių psichoemocinių reakcijų ir elgesio. CBN - pakitimų nestebėta. Motorikos deficito nestebėta. Raumenų buvo tonusas fiziologinis, simetriškas. Sausgyslių refleksai išgauti abipus, simetriški. Pilvo refleksai buvo išgaunami. Pusiausvyra ir koordinacijos sutrikimo nestebėta. Jutimo sutrikimų nenurodė. Meninginiai simptomai buvo neigiami. Dubens organų kontrolė buvo nesutrikusi.

Hospitalizacijos metu naujos neurologinės simptomatikos neišryškėjo, rekomenduota atlikti galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimą naudojant kontrastinę medžiagą.

2018 m. rugsėjo mėn. 19 d. atlikti galvos smegenų MRT (3 paveikslas) ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimai su kontrastu jų aprašymuose: galvos MRT - yra smulkių baltosios

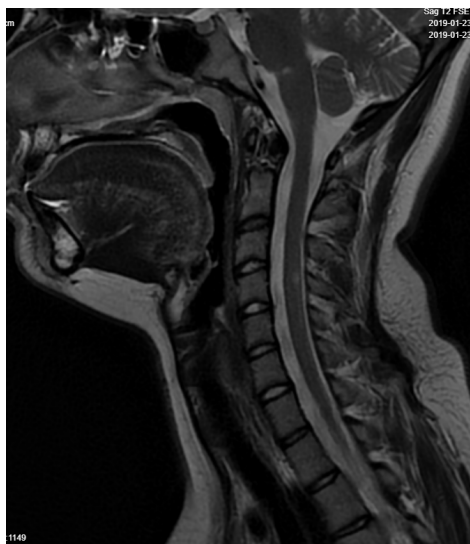
smegenų medžiagos židinių (ne mažiau 6), tikėtina demielinizacinės kilmės, du smulkūs židiniai kaupia kontrastą, aiškių optinio neurito požymių nėra.



3 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2018-09-19).
T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.

Stuburo kaklinės dalies MRT: nedideli intrameduliniai židiniai be kontrasto kaupimo, galimai demielinizacinės kilmės. MRT duomenų už skersinį mielitą, būdingą Devico sindromui nepakako.

2019 m. sausio mėn. 27 d. pakartotinai atlikti galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT (4 paveikslas), juose stebimi daugybiniai židiniai, tikėtina demielinizaciniai, dinamikoje mažesni, be kontrastinės medžiagos kaupimo.



4 paveikslas. Stuburo kaklinės dalies
MRT
(2019-01-27).
T2W režimas, sagitalinė plokštuma.

2019 m. vasario mėn. 27 d. pacientei buvo atlikta standartinė EEG, joje registruotas normalus pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas alfa 8-9 Hz, 50-90 μ v amplitudės, moduluotas, įprastinio erdvinio išsidėstymo PO sr. FS įtakos nedaro. HV - ritmo sulėtėjimas, užaštrintos bangos abipus frontaliai (Fp1-2, F7-8 sr. projekcijose). Jaudrumo padidėjimo nespecifiniai pakitimai: užaštrintos bangos abipus frontaliai (Fp1-2, F7-8 sr. projekcijose), reg. HV metu. Epilepsiforminių pakitimų neregistruota.

2019 m. kovo mėn. 6 d. pacientė ambulatoriškai konsultuota vaikų neurologo dėl keletą metų beveik kasdien varginančių galvos skausmų kaktos srityje, skausmai spaudžiantys, 4-5 balų intensyvumo, dažnai varginantys nuo pat ryto, be lydinčių simptomų. Pacientė taip pat skundėsi, kad jai dažnai sunku užmigti, nes skauda galvą, kartais išgerdavo Perseno, kuris padėdavo. Be to, pacientė konsultacijos metu atžymėjo, kad jai pora kartų per mėnesį iki 10 min. pasireiškė rankų pirštų (IV-V tai vienos tai kitos pusės) aptirpimai, pacientė pasakojo apie buvusius užmiršimo, lyg nesusivokimo epizodus, kai nežinojo, kur eina, įlipo ne į tą autobusą. Objektyviai: neurologinė būklė be židininės simptomatikos. Rekomenduota atlikti galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT su kontrastu po 6 mėn., vartoti vit D 2000 VV x 1, omega-3 rieb. rr., laikytis dienos režimo, vengti karščio.

2019 m. rugsėjo mėn. 25 d. atlikti galvos ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimai, buvo matomi smulkūs židiniai galvos smegenų didžiuosiuose pusrutuliuose, židiniai smulkūs (iki 5

mm) abipus periventrikuliariai bei F-P skilčių subkortikinėse-jukstakortikinėse srityse T2/flair hiperintensiniai > 10 vnt., be kontrasto kaupimo, tikėtina demielinizacija. Lyginant su 2019-01-23, dinamikoje matomi 2 nauji židiniai periventrikuliariai ties dešinio šoninio skilvelio kūnu ir kairiojo šoninio skilvelio dorzalinio ragu. Išliko labai smulkus signalo pakitimas 3 mm Flair cube sekoje retrochiazmaliai medialiai kairėje (be kontrastinės medžiagos kaupimo, be apimties pakitimo. Stuburo kalinėje dalyje intrameduliniai demielinizaciniai židiniai (C4, C5 aukštyje) dinamikoje mažiau ryškūs, naujų židinių nematyti.

2019 m. spalio mėn. 3 d. pacientė kreipėsi ambulatoriškai į vaikų neurologą kontrolei bei dėl paskutines 4 dienas jaučiamo didelio nuovargio, anot jos, vieną dieną tėvams ją teko parsivežti iš mokyklos, kitą dieną ji negalėjo net eiti į mokyklą. Pacientė skundėsi, kad labai sunkiai užmiega ir prastai miega, vartojo Persen, bet nuo jo žymesnio efekto nebuvo. Taip pat jai nuo tų metų vasaros paskaudėdavo nugarą - tarp menčių ar liumbaliai, alkūnių ir kelių sąnarius, paskutinėm savaitėm aprimę, paūmėjo sensorinis sutrikimas - rankų IV-V pirštų tai vienos, tai kitos pusės, dešinėsios pėdos ir blauzdos aptirpimai, parestezijos, susilpnėjo regėjimas nuo 2019-09-13 ir toks išliko iki konsultacijos dienos, pasireiškė epizodiniai galvos skausmai, VAS 4-6 balai, be lydinčių simptomų, jausdavo spaudimą smilkiniuose dažnai nuo pat ryto. Objektyviai: apžiūrint pacientę židininės neurologinės simptomatikos nestebėta. Ištirimui, diagnozės nustatymui ir gydymui pacientė buvo siunčiama į VULSK VL vaikų neurologijos skyrių, rekomenduota atlikti liumbalinę punkciją, išsami oftalmologo konsultacija.

2019 m. spalio mėn. 4 d. pacientė hospitalizuota į VULSK VL vaikų neurologijos skyrių. Atlikta juosmeninė punkcija, rastos teigiamos oligokloninės juostos likvoro, anti-MOG serume buvo neigiamas.

Pacientė taip pat konsultuota medicinos psichologo. Konsultacijos metu stebėta daugiau duomenų už reakciją į stiprų stresą. Pacientės išreikštas uždarumas, miego sutrikimas. Geri savarankiškumo ir bendravimo įgūdžiai, būdingas aktyvumas, aukšta motyvacija gerai mokytis.

Oftalmologo konsultacijos metu spalvų jutimo sutrikimo nestebėta, akiplotis - OD - OS - be pataloginių pakitimų. OU ramios, optinės terpės skaidrios. Akių dugne - be pataloginių pakitimų.

Hospitalizacijos metu pacientė skundėsi galvos skausmu iki VAS 8 balų (paūmėjusiu po juosmeninės punkcijos), nugaros skausmu krūtininėje dalyje (tarp menčių), stuburo kaklinės dalies skausmu, dinamikoje skausmas sumažėjo. Vargino rankų IV-V pirštų tai vienos, tai kitos pusės, dešinėsios pėdos ir blauzdos aptirpimai, parestezijos. Stacionare buvo skirtas gydymas Sol. Methylprednisoloni 500 mg x 1 į/v 3 dienas, Tab. Ibuprofeni 400 mg p/os, esant skausmui,

Tab. Diclofenaci 50 mg p/os, esant nugaros skausmui, Tab. Amitriptylini 12,5 mg x 1 vakare p/os, Sol. Ketorolaci 30 mg i/r pagal poreikį, esant skausmui. Gydomo fone pacientės būklė be žymesnės dinamikos.

Spalio mėn. 10 d. gydytojų konsiliume, remiantis anamneze, klinika, atliktais tyrimais, diagnozuota recidyvuojančios remituojančios eigos išsėtinė sklerozė (I ataka - 2016-12). Gydimui nutarta skirti ligos eigą modifikuojantį gydymą Interferonu beta-1a (Avonex) injekcijomis 1 kartą per savaitę i/r.

2019 m. lapkričio mėn. 18 d. pacientė planine tvarka hospitalizuota būklės įvertinimui dinamikoje, tyrimų kontrolei. Bendra neurologinė būklė be esminės dinamikos. Skiriamą interferoną beta-1a toleravo gerai, ligos recidyvų gydymo laikotarpiu nebuvo. Atliktuose tyrimuose nustatyta vit. D stoka, rekomenduotas stokos gydymas bei rekomenduota tęsti sol. interferonum beta-1a inj. 1 kartą per savaitę i/r.

2020 m. vasario mėn. 11 d. pacientė hospitalizuota tyrimų ir gydymo kontrolei dėl išsėtinės sklerozės, gretutinių problemų. 2019 m. gruodžio mėn. 27 d. buvo ligos klinikinis paūmėjimas: pradžioje regos sutrikimas - tamsūs ratilai - 30-60 min., po to aptirpo dešinioji ranka (distaliai iki alkūnės) - apie 15-30 min., po to aptirpo dešinioji skruosto, nosies pusė - iki 15-30 min., po to apie savaitę laiko buvo sutrikusi neaiški dizartriška kalba. Pacientė skundėsi dešinės rankos IV-V pirštų epizodiniais trumpalaikiais (iki 1-5 min.) aptirpimais, parestezijomis, pasitaikančiomis apie kartą per savaitę. Taip pat pacientė išsakė, kad pastaruoju metu ją vargino kasdieniniai sąnarių - kelių ir/ar alkūnių skausmai - "maudžia", "laužo", trukdo užmigti, stipresnio skausmo metu išgerdavo Ibuprofeno ar Nimesilio - 2-3 k/sav. Kartojosi epizodiniai galvos skausmai, spaudimas smilkinių, kaktos srityje buvo jaučiamas dažnai nuo pat ryto, VAS 4-6 balai, be lydinčių simptomų, keletą kartų per savaitę, pastaruoju metu jie buvo padažnėję. Buvę 2 kartai (per paskutinius porą mėn.) kai nevalingai trūkčiojo dešinioji ranka, tai truko iki 5 min. ir nekito keičiant rankos padėtį ar ją laikant. Taip pat pacientę vargino nereguliarios mėnesinės, miego problemos.

Objektyviai apžiūrint pacientę ji buvo sąmoninga, kontaktiška, geros raidos ir fizinio išsivystymo. CBN - vyzdžiai simetriški, nistagmo nestebėta, veido mimika simetriška, rijimo, kalbos sutrikimų nebuvo. Raumenų jėga galūnėse 5 balai visose raumenų grupėse. Raumenų tonusas normalus, simetriškas. Sausgyslių refleksai išgauti vidutinio gyvumo, simetriški. Patologinių refleksų nestebėta. Pilvo odos refleksai išgauti. Jutimo sutrikimų neaptikta. Eisenos, pusiausvyros sutrikimų nebuvo. Dubens organų funkcijos kontrolė nebuvo sutrikusi. Meninginiai simptomai: kiek ribotas galvos prilenkimas prie krūtinės. Rombergo pozoje buvo

stabili. Koordinacinius mėginius atliko tiksliai. Rombergo pozoje buvo dešinės rankos IV-to piršto tremoras.

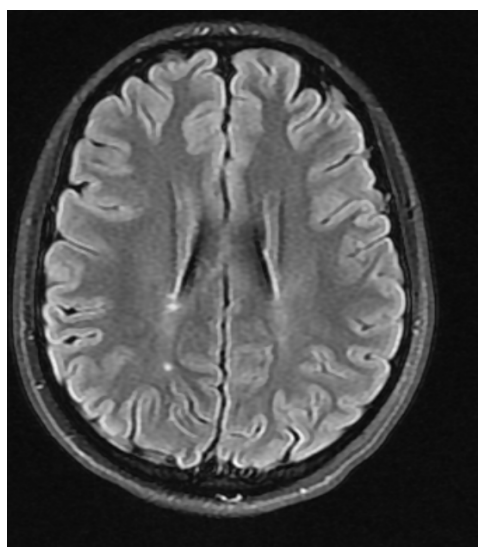
Pacientė konsultuota vaikų reumatologo, artrito požymių nebuvo matyti. Rekomenduota esant reikalui atlikti kelių ir alkūnių rentgenogramas.

Pacientei atlikta standartinė EEG, joje buvo registruojamas normalus pagrindinis smegenų žievės bioelektrinis aktyvumas alfa 8-9 Hz, 50-90 μ v amplitudės, moduluotas, įprastinio erdvinio išsidėstymo PO sr. FS- įtakos nedaro. HV- ritmo sulėtėjimas. Mergaitė įrašo pabaigoje trumpam užmigo. Epilepsiforminių pakitimų neregistruota. EEG atitiko normą.

Išrašant iš ligoninės rekomenduota tęsti gydymą sol. interferonum beta-1a inj. 1 kartą per savaitę į raumenis. Taip pat paskirtas meloksikamas 15 mg x 1 ryte - 1 mėn., stebint efektyvumą.

2020 m. liepos mėn. 23 d. pacientė, sulaukusi 18 metų, ambulatoriškai konsultuota gydytojo neurologo dėl gydymo pratęsimo. Naujų aiškių paūmėjimų nestebėta. Būklė ir nusiskundimai išliko tokie patys, kaip ir praėjusios hospitalizacijos metu. Rekomenduota tęsti gydymą Sol. interferoni beta-1a 30 μ g/0,5 ml 1 kartą per savaitę į raumenis. Taip pat rekomenduota atlikti kontrolinę galvos smegenų MRT su kontrastu bei planine tvarka apsilankyti pas gydytoją oftalmologą dėl OCT atlikimo ir akių dugno įvertinimo.

2020 m. rugsėjo mėn. 12 d. atlikta galvos smegenų MRT (5 paveikslas), stebėti smulkūs židiniai galvos smegenų didžiųjų pusrutulių periventrikuliariai ir jukstakortikaliai, tikėtina demielinizaciniai, dinamikoje naujas židiny sutentorialiai deš. smegenėlių pusrutulyje.



5 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2020-09-12). T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.

Taip pat rugsėjo mėn. 5 d. buvo atlikta stuburo kaklinės dalies MRT, joje stebėti C2, C4 ir C5, C6 demielinizaciniai židiniai be esminės dinamikos.

2020 m. spalio mėn. 15 d. ambulatorinio apsilankymo metu pacientė skundėsi, kad 2020-08 mėn. jai buvo pasilpusios kojos, pirmiau nusilpo dešinė, vėliau prisidėjo ir kairė koja, pastaruoju metu kojų silpnumas regresavo. Objektiviai: stebėtas horizontalus I laipsnio nistagmas, sausgysliniai refleksai sustiprėję dešinėje, stebėtas polinkis patologiniam Babinskio refleksui dešinėje. Dešinės kojos jėga - 4 balai, kairės – 5 balai. PNM ir KKM atliko su ataksija. EDSS 2,5 balai. Konsiliumas pratesė gydymą Sol. interferoni beta-1a 30 µg/0,5 ml 1 kartą per savaitę į raumenis. Nutarta vertinti paūmėjimo dinamiką, o esant paūmėjimo pasikartojimui konsiliume vertinti dėl indikacijų LMG keitimui į II eilės pasirinkimo vaistą.

2021 m. sausio mėn. 7 d. pacientė nuotolinės konsultacijos dėl COVID-19 pandemijos metu nurodė, kad jai nutirpo didieji kojų pirštai, skundėsi jog jų nejaučia. Toks būklės pablogėjimas atsirado nuo 2020 m. lapkričio mėn. Konstatuotas ligos paūmėjimas, nuo sausio mėn. 6 d. nutrauktas gydymas Sol. interferoni beta-1a (Avonex) 30 µg/0,5 ml dėl nepakankamo efektyvumo. Paskirtas gydymas metilprednizolono 3g. pulsterapija 3 dienas. Planuotas konsiliumas dėl LMG vaisto keitimo į kladribino tabletes, dėl pasikartojusių 2 ligos paūmėjimų (2020-08 mėn. ir 2020-11 mėn.) vartojant Avonex, dabartinio paūmėjimo bei dėl kontrastingą medžiagą kaupiančio židinio galvos smegenyse, demielinizacijos židinių nugaros smegenyse. Po gydymo metilprednizolonu išliko didžiųjų kojų pirštų nutirpimas.

2021 m. vasario mėn. 3 d. konsiliumo metu buvo patvirtinta diagnozė: išsėtinė sklerozė. Itin aktyvi recidyvuojanti remituojanti eiga (pasikartoję paūmėjimai 2021-01 mėn., 2020-11 mėn. ir 2020-08 mėn.): neuropatinis skausmas, EDSS 2,5 balai. Paskirtas LMG Kladribinas po 10 mg/d (5 d.), vartojant pagal svorį kursais, kartotinas kursas po 1 mėn., toliau, jei neatsiras kontraindikacijų antrais metais 2 pakartotiniai kursai kas 1 mėn. laiko. Tolesnis stebėjimas trečius ir ketvirtus metus po gydymo. Atliktuose tyrimuose, kontraindikacijų kladribino skyrimui nebuvo.

Vasario mėn. 4 d. pradėtas gydymas kladribino tabletėmis, skirta vartoti 5 dienas po 1 tab. 10mg 1 kartą per dieną. Pirmų metų antras Kladribino kursas po 10 mg 1 kartą per dieną praeitais 2021 m. kovo mėn. 8 - 12 dd. Gydymą pacientė toleravo gerai, šalutinių reiškinių nestebėta. 2021 m. visų konsultacijų metu pacientės būklė išliko stabili, naujų paūmėjimų neregistruota. Atliktuose kraujo tyrimuose kontraindikacijų antrų metų kladribino kursui nebuvo. Gydymą toleravo gerai.

Antrų metų pirmas kursas paskirtas nuo 2022 m. sausio mėn. 28 d. Pacientė gydymą toleravo gerai.

2022 m. kovo mėn. 4 d. atlikta galvos smegenų MRT: galvos smegenų baltojoje medžiagoje buvo matomi židiniai būdingi demielinizaciniais. Lyginant su 2020 m. vaizdais (palyginimo galimybės ribotos dėl skirtingų skenavimo protokolų) buvo matoma keletas naujų židinių, vienas iš židinių su aktyvumo požymiais.

Dėl persirgtos COVID-19 infekcijos antrų metų antras kursas atidėtas ir skirtas pasveikus 2022 m. kovo mėn. 24 d. Baigus antrų metų antro kurso gydymą kladribinu, pacientės būklė buvo stabili, paūmėjimų nesikartojė iki 2024 m. rugpjūčio mėn. 9 d., kuomet ambulatorinės konsultacijos metu pacientė pasiskundė apie 1 mėn. laiko sutrikusia koordinacija, nurodė, jog negali atlikti pratimų, kuriuos anksčiau atlikdavo lengvai, anot jos, ją „kartais užmeta į šoną“, „nepataiko einant pro duris“. 2024 m. liepos mėn. 29 d. atliktoje galvos smegenų MRT: supra- ir infratentorinėse smegenų dalyse ir apimtoje nugaros smegenų dalyje matomi daugybiniai židiniai, būdingi demielinizaciniais; dinamikoje nuo 2023 m. birželio mėn. 1 d. atsirado keli (3 vnt.) nauji židiniai, vienas jų (kairiajame pusrutulyje) su aktyvumo požymiais. Konstatuotas ligos paūmėjimas, paskirtas gydymas intravenine metilprednizolono pulsterapija.

2024 m. spalio mėn. 6 d. pacientė gydyta VULSK nervų ligų skyriuje dėl išlikusio koordinacijos sutrikimo, objektyviai: pacientės būklė buvo vidutinio sunkumo, pacientė sąmoninga, orientuota. Stebimas smulkus nusistovintis horizontalus I^o nistagmas abipus. Kiti CBN – be pakitimų. Galūnių raumenų jėga abipus simetriška 5 balai. Sausgysliniai ir antkaulio refleksai be aiškios asimetrijos. Nebuvo normalaus pado refleksų dešinėje. Patologinių refleksų nestebėta. Koordinacinius mėginius atliko patenkinamai. Rombergo pozoje svyravo.

Skyriuje taikytas gydymas intravenine metilprednizolono pulsterapija, skirtas reabilitacinis gydymas. Išrašant iš ligoninės pacientės neurologinė būklė be žymesnės dinamikos.

2024 m. spalio mėn. 15 d. konsiliumo metu patvirtinta itin aktyvi RR IS. Kadangi, po pilno kladribino kurso kartojo paūmėjimai, galvos smegenų MRT - 3 nauji židiniai, vienas su kontrastinės medžiagos kaupimu, konsiliumas rekomendavo skirti gydymą Ofatumumabu po 20 mg 1, 2, 3 sav. po oda, nuo 4 sav. skiriant kas 4 sav. po oda.

Nuo 2024 m. spalio mėn. 23 d. pacientė gydoma Ofatumumabu po 20 mg kas IV sav. po oda. Paūmėjimai nesikartoja, negalia, vertinant EDSS skale, stabili.

1.3. Atvejis C

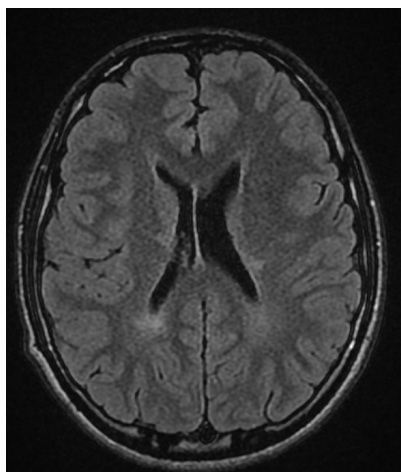
16 metų amžiaus pacientas 2017 m. spalio mėn. 10 d. atvyko į VULSK VL neurologijos skyrių detalesniam stacionariniam ištyrimui ir gydymui dėl 2017 m. spalio mėn. 8 d. ryte pasireiškusio kairės rankos nutirpimo, kuris sekančią dieną išliko, o spalio mėn. 10 d. nutirpimas išplito ir į kairį klubą. Gyvenimo anamnezėje pacientui 2017 m. spalio mėn. 6 d. atlikta synaechotomia, 2017 m. liepos ir rugpjūčio mėn. buvo įsiriubusi erkė, nervų ligomis šeimoje sergančių neatžymėjo.

Objektyviai atvykus pacientas buvo sąmoningas, kontaktiškas. CBN simetriški, stebėtas horizontalus nistagmas abipus. Akių obuoliai buvo laisvi visomis kryptimis, vyzdžiai lygūs, fotoreakcija matoma abipus. Konvergacija gera. Liežuvio deviacijos nebuvo. Rankų judesiai neskausmingi, neriboti. Raumenų jėga visose raumenų grupėse 5 balai, dešinėje ir kairėje pusėse vienoda. Raumenų tonusas fiziologinis, simetriškas. Sausgysliniai ir antkaulio refleksai simetriški, gyvi, patologinių refleksų nestebėta. Eisena ir judesių koordinacija nebuvo sutrikusi. Rombergo poza stabili. PNM kaire ranka atliko netiksliai, dešine ranka – tiksliai, KKM atliko gerai. Paviršiniai jutimai buvo sutrikę (hipestezija) kairio žasto lateralinėje dalyje, visose dilbio srityse, kairės plaštakos išoriniame paviršiuje bei kairio klubo viršutinėje dalyje. Meninginių simptomų nestebėta. Dubens organų funkcija nebuvo sutrikusi.

Atliktuose kraujo tyrimuose patologinių pakitimų stebėta nebuvo, anti-MOG, akvaporinas buvo neigiami.

Spalio mėn. 12 d. pacientas konsultuotas oftalmologo, OU dugne OND ribos aiškos, kraujagyslės ir tinklainė be patologinių pakitimų, atliktoje kompiuterinėje perimetrijoje pakitimų nenustatyta.

2017 m. spalio mėn. 13 d. atlikti galvos smegenų bei stuburo kaklinės dalies MRT tyrimai (6 paveikslas). Galvos smegenų baltojoje medžiagoje periventrikuliariai abipus FLAIR/T2 režimuose stebėti pavieniai, iki apytiksliai 6 mm diametro, hiperintencinio intensyvumo demielinizacijos židiniai. Nugaros smegenyse buvo matomas apytiksliai 8x4 mm dydžio demielinizacijos židinis C3 aukštyje, demonstruojantis aktyvumo požymius.



6 paveikslas. Galvos smegenų MRT
(2017-10-13).
T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.

2017 m. spalio mėn. 17 d. buvo atlikti galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimai naudojant kontrastinę medžiagą. Nustatyta, kad 2017 m. spalio mėn. 13 d. MRT tyrimuose aprašyti demielinizaciniai židiniai galvos ir nugaros smegenyse yra be kontrastinės medžiagos kaupimo požymių – neaktyvūs.

Atliktoje liumbalinėje punkcijoje nustatyta intratekalinė IgG sintezė (teigiamos oligokloninės juostos).

Pacientui nustatytas demielinizuojantis CNS susirgimas (vienintelė ataka), hospitalizacijos metu buvo paskirtas gydymas intravenine metilprednizolono 1g pulsterapija, gydymas taikytas 5 dienas.

Išrašant iš ligoninės 2017 m. spalio mėn. 20 d. paciento būklė buvo pagerėjusi, pacientas atžymėjo, kad kairiojo šono, kairiojo žasto, kairiojo dilbio, kairiosios plaštakos dorsalinio paviršiaus jutimai beveik atsistatė, o delno jutimai pagerėjo, tačiau išliko vidutiniškai sutrikę. Taip pat pacientas atžymėjo, kad kairiosios plaštakos motorika pagerėjo, bet sutrikimas dar buvo jaučiamas.

2018 m. vasario mėn. 14 d. buvo atlikti galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimai. Galvos smegenų baltojoje medžiagoje stebėti pavieniai demielinizaciniai židiniai periventrikuliariai abipus, be restrikcijos DWI (angl. *Diffusion-weighted imaging*) ir be kontrastinės medžiagos kaupimo, naujų židinių nestebėta. Stuburo kaklinės dalies nugaros smegenyse židinių, patologinio kontrastinės medžiagos kaupimo nestebėta.

2018 m. vasario mėn. 24 d. pacientas buvo konsultuotas ambulatoriškai vaikų neurologo. Konsultacijos metu pacientas ryškesnių skundų neatžymėjo, tik pasakojo, kad visada sunkiai užmigdavo. Taip pat išsakė, jog 2018 m. sausio mėn. 15 d. buvo atsiradęs dvejinimasis, žiūrint į dešinę į viršų, kuris palaipsniui visiškai išnyko per 2 savaites. Konsultacijos metu objektyviai buvo stebimas horizontalus nistagmas lateraliai, ryškesnis į dešinę, kitos neurologinės simptomatikos nestebėta.

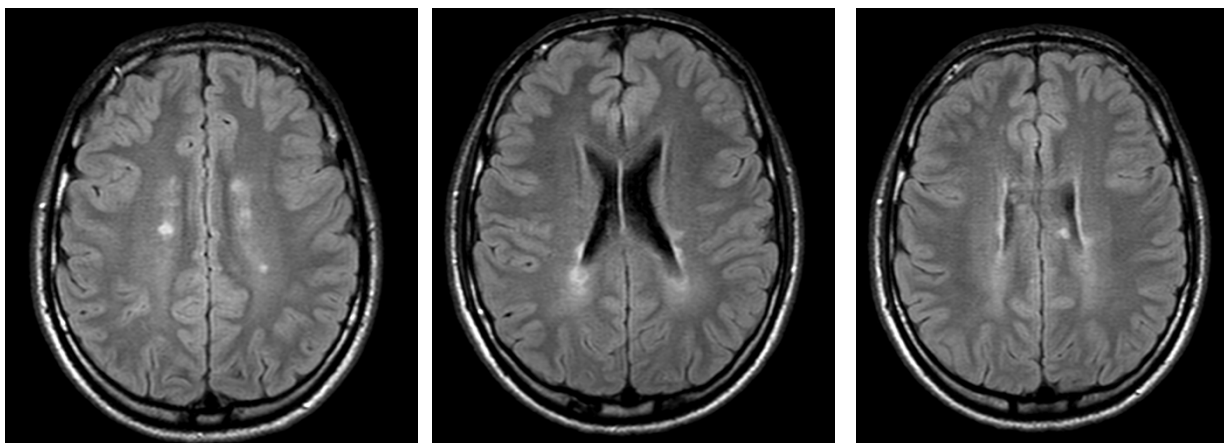
2018 m. spalio mėn. 29 d. atliktuose kontroliniuose galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimuose vaizdas buvo panašus lyginant su 2018 m. vasario mėn. 14 d. atliktais MRT tyrimais.

Iki 2021 m. balandžio mėn. 30 d. pacientas neurologo nebuvo konsultuotas.

2021 m. balandžio mėn. 30 d. ambulatorinės neurologo konsultacijos metu pacientas skundų neatžymėjo. Apžiūros metu, objektyviai CBN – be pakitimų. Raumenų jėga pakankama, sausgysliniai refleksai žemoki, išgauti simetriškai, patologinių refleksų neišgauta, koordinaciniai mėginiai atlikti patenkinamai.

2021 m. gegužės mėn. 20 d. pacientui buvo atliktas sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimas, periferinio ir centrinio laidumo pikų (N22, P39) latencijos abipus normos ribose – reikšmingo centrinio laidumo sulėtėjimo nestebėta. Taip pat reikšmingos tarppusinės asimetrijos neregistruota.

2021 m. liepos mėn. 2 d. atlikti galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT tyrimai (7 paveikslas). Galvos smegenyse buvo matomi daugybiniai T2/FLAIR hiperintensiniai židinukai, daugiausia periventrikuliariai ir *corpus callosum* srityje, pavieniai smulkūs subkortikaliai, supratentoriškai – apie 13 židinių. Subtentoriškai buvo matomi židinukai tilto ventralinėje kairėje pusėje ir du židiniai smegenų dešinėje kojytėje, viso 3 židiniai. Kaklinės stuburo dalies vaizduose buvo matomas hiperintensinis židiny C3 projekcijoje, nugaros kairėje pusėje, apie 10 mm ilgio. Visi židiniai būdingi demielinizaciniais pažeidimams, be aktyvumo požymių.



7 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2021-07-02)
T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.

2021 m. rugsėjo mėn. 3 d. pacientas konsultuotas neurologo ambulatoriškai dėl 5 dienas trunkančio kairiųjų galūnių nutirpimo. Objektyviai paciento raumenų jėga buvo pakankama, CBN – be matomos patologijos. Sausgysliniai refleksai žemoki, buvo išgaunami simetriškai abipus, kairėje rankoje ir kairėje kojoje stebėta hipestezija, patologinių refleksų neišgauta, pacientas koordinacinius mėginius atliko patenkinamai. Pacientui diagnozuota išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti remituojanti eiga, taip pat nustatytas paūmėjimas, EDSS – 2,0 balai. Rekomenduotas gydymas B grupės vitaminais, paskirtas nespecifinis paūmėjimo gydymas tab. Trental 400 mg 2 kartus per dieną. Buvo planuojamas konsiliumas Neurologijos centre dėl indikacijų imunomoduliuojančiam gydymui.

2021 m. rugsėjo mėn. 21 d. pacientas konsultuotas neurologo ambulatoriškai. Paciento būklė buvo pagerėjusi, tirpimas beveik regresavęs. Objektyviai CBN – pakitimų nestebėta. Sausgysliniai refleksai žemoki, buvo išgaunami simetriškai abiejose pusėse, kairėje rankoje ir kojoje hipestezija, patologinių refleksų neišgauta, koordinacinius mėginius pacientas atliko patenkinamai.

Konsiliumas patvirtino RR IS diagnozę, rekomendavo skirti gydymą peginterferonu (Plegridy) po 125 mikrog. kas dvi savaites po oda.

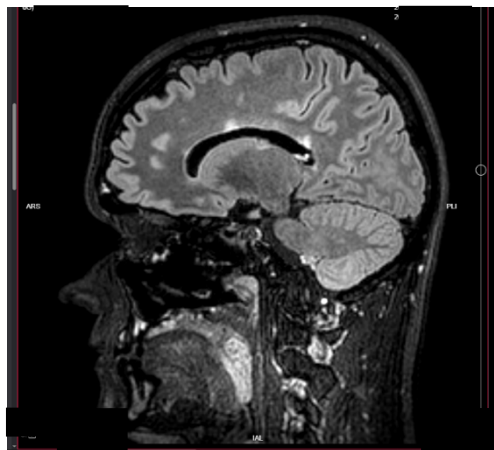
Pacientui rugsėjo mėn. 21 d. pradėtas gydymas peginterferonu, pirma dozė 63 mikrog. po oda po 2 sav didinant iki 94 mikrog. po oda. Rekomenduota kontrolė po 1 mėn.

2021 m. spalio mėn. 19 d. ambulatoriškai nuotoliniu būdu pacientas konsultuotas neurologo. Per praėjusį mėnesį suleista peginterferono 63 mikrog. ir 94 mikrog. kas 2 sav po oda, gydymą pacientas toleravo gerai, šalutinių reiškinių, paūmėjimų nebuvo. Atliktuose

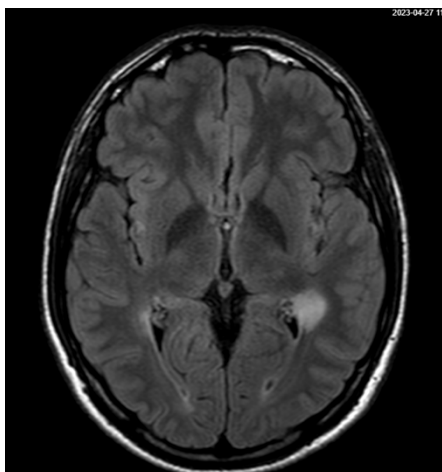
tyrimuose pataloginių radinių neaptikta. Rekomenduota tęsti gydymą peginterferonu dozę padidinus iki reikiamos 125 mikrog. po odą kas dvi savaites.

Iki 2023 m. gegužės mėn. 3 d. pacientas tęsė gydymą peginterferonu 125 mikrog. po oda, kas dvi savaites, gydymą toleravo patenkinamai, protarpiais buvo temperatūros kilimo epizodai po injekcijos, tačiau tai įtakos gyvenimo kokybei nedarė. Atliktuose kraujo tyrimuose per tą laikotarpį pataloginių radinių neaptikta. EDSS – 1,5 balo nuo 2022 m. lapkričio mėn. 18 d.

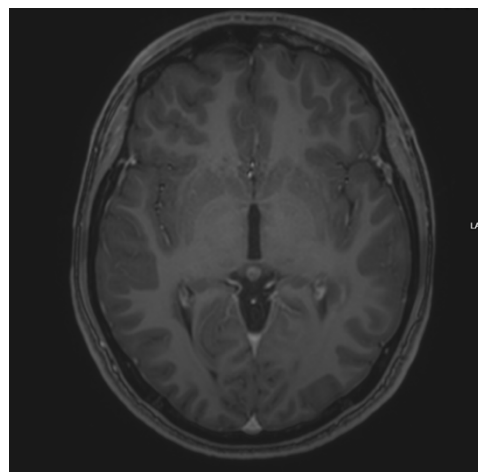
2023 m. balandžio mėn. 27 d. pacientui atliktas galvos smegenų MRT tyrimas naudojant kontrastinę medžiagą (8-10 paveikslai). Galvos smegenyse, sub- ir supratentorialiai, buvo matomi daugybiniai T2/FLAIR hiperintensiniai židiniai, daugiausia periventrikuliariai ir *corpus callosum* srityje, pavieniai smulkūs – subkortikaliai. Iš viso apie 18 židinių. Stebėtas naujas, apie 19 mm dydžio židinis kairėje, prie šoninio skilvelio atrium sienelės, nepilnu žiedu kaupiantis kontrastinę medžiagą. Nugaros smegenyse – hiperintensinis židinis C3 lygyje, be kontrastinės medžiagos kaupimo.



8 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2023-04-27). T2 FLAIR režimas, sagitalinė plokštuma.



9 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2023-04-27). T2 FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.



10 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2023-04-27). T1 seka su kontrastu, aksialinė plokštuma

2023 m. gegužės mėn. 3 d. pacientas ambulatoriškai konsultuotas neurologo. Pacientas skundėsi paryškėjusiais šalutiniais reiškiniais, sukeltais gydymo peginterferonu po 125 mikrog. kas 2 savaites po oda. Pacientui po injekcijos būdavo temperatūros kilimo epizodai iki kelių parų, vartojo antipiretikus. Vaistų tęsti toliau nebegalėjo.

Objektyvios apžiūros metu stebėtas horizontalus nistagmas nusistovintis į dešinę. Paciento raumenų jėga pakankama, sausgysliniai refleksai žemoki, rankose buvo išgaunami simetriški, kojose kairėje gyvesni nei dešinėje. Patologinių refleksų neišgauta. Koordinacinius mėginius pacientas atliko patenkinamai. EDSS – 1,5 balo.

Dėl šalutinių reiškinių bei nepakankamo efektyvumo (MRT tyrime matomas naujas židiny su aktyvumo požymiais) gydymas peginterferonu sustabdytas ir planuotas konsiliumas dėl tolesnės gydymo taktikos.

Konsiliumas rekomendavo skirti gydymą dimetilfumaratu, palaipsniui didinant iki 240 mg 2 kartus per dieną peroraliai. Gydymas dimetilfumaratu pradėtas 2023 m. gegužės mėn. 19 d., pirmo mėnesio dozė 120 mg 2 kartus per dieną peroraliai.

2023 m. birželio mėn. 16 d. pacientas nuotolinės konsultacijos metu nusiskundimų, šalutinių gydymo reiškinių neišsakė, todėl gydymas tęstas jau reikiama 240 mg 2 kartus per dieną dimetilfumarato doze.

2023 m. liepos mėn. 12 d. pacientas konsultuotas ambulatoriškai neurologo išsėtinės sklerozės kabinete. Naujų skundų išsakyta nebuvo, gydymą dimetilfumaratu toleravo gerai.

Objektyviai vertinant neurologinę būklę, galviniai nervai be matomos patologijos. Paviršiniai, skausmo jutimai buvo be pakitimų, simetriški abiejose kūno pusėse. Gilieji jutimai buvo nesutrikę, vibracijos jutimo sutrikimo nestebėta. Sausgyslių refleksai buvo išgaunami visose galūnėse, tiek rankose, tiek kojose refleksai gyvesni kairėje pusėje. Patologinių refleksų neišgauta. Raumenų jėga visose galūnėse 5 balai. Koordinacinius mėginius pacientas atliko gerai. Meninginių simptomų nestebėta. Pacientas paėjo ant pirštų ir ant kulnų, pastovėjo ant vienos kojos, pašokinėjo. Rombergo simptomas neigiamas. Dubens organų funkcija nebuvo sutrikusi. EDSS – 1,5 balo. Rekomenduota tęsti gydymą dimetilfumaratu, vartojant 240 mg po 1 tab. 2 kartus per dieną.

Gydymą pacientas tesė, vaistus toleravo gerai, per laikotarpį iki 2024 m. rugsėjo mėn. 17 d. visuose atliktuose kraujo tyrimuose patologinių pakitimų nestebėta, limfopenijos nebuvo, ambulatorinių konsultacijų metu skundų neišsakė, neurologinės simptomatikos nestebėta.

2024 m. gegužės mėn. 17 d. pacientui atliktas galvos smegenų MRT tyrimas su ir be kontrastinės medžiagos naudojimo. Galvos smegenyse sub- ir supratentorialiai buvo matomi daugybiniai T2/FLAIR hiperintensiniai židiniai, daugiausia periventrikuliariai ir *corpus callosum*, pavieniai smulkūs subkortikaliai ir jukstakortikaliai (deš. g. precentralis, deš. T poliaus srityje medialiai), iš viso apie 25–30 židinių. Dauguma židinių dinamikoje išliko panašaus dydžio ir struktūros; *corpus callosum* kūno vidurinėje dalyje iš kairės buvo matomas padidėjęs (~3mm → 8 mm) židinis be kontrastinės medžiagos kaupimo ar difuzijos restrikcijos. Kairėje prie šoninio skilvelio atrium sienelės matytas kontrastinę medžiagą kaupiantis židinis dinamikoje sumažėjęs (19 → 12 mm), kontrastinės medžiagos kaupimo ar difuzijos restrikcijos nestebėta. Nugaros smegenyse išliko hiperintensinis židinis C3 lygyje, daugiau kairėje dorzaliai, be ženklesnės dinamikos.

2024 m. rugsėjo mėn. 17 d. pacientas konsultuotas nuotoliniu būdu neurologo ambulatoriškai. Paūmėjimų nestebėta, anot paciento, vasarą po 100 km ilgio žygio buvo nutirpęs kairės kojos nykštys, nutirpimas praėjo per 2-3 savaites. Paskirtą gydymą dimetilfumaratu pacientas toleravo gerai. Rekomenduota tęsti paskirtą gydymą.

Pacientas ir toliau yra gydomas dimetilfumaratu, paūmėjimų neregistruota, negalia stabili.

2. DISKUSIJA

2.1. IS klinikinis pasireiškimas bei ligos eiga

Vaikams, nepasiekusiems lytinio brendimo (jaunesniems nei 10 metų amžiaus), IS dažniau pasireiškia multifokaliniiais priepuoliais, pasižyminčiais ryškesniu motorinių funkcijų ir smegenų kamieno pažeidimu (pvz., diplopija, veido raumenų silpnumu), sfinkterių funkcijos sutrikimais bei kognityviniais sutrikimais (7,11). Tyrimų duomenimis, polisimptomatiniais atvejais stebimi traukuliai (5%–16% atvejų) (7,12). Vis dėlto, ligos pasireiškimas tokio amžiaus vaikams yra retas ir sudaro tik apie 20–30 % visų vaikų IS atvejų. (8,13). Tuo tarpu paaugliams dažniau pasireiškia monofokaliniai simptomai, panašiai kaip ir suaugusiesiems (13,14). Šiame darbe aprašyti atvejai apima ligos pasireiškimą vyresniems nei 10 metų amžiaus pacientams, jiems taip pat vyrauja monofokalinis ligos pasireiškimas.

Vaikų IS dažnai pasižymi intensyvesne eiga nei suaugusiųjų. Tyrimai rodo, kad itin aktyvios ligos formos dažnis tarp vaikų yra gana aukštas (15). Taip pat nustatyta, kad negalia vystosi jaunesniame amžiuje, o ilgalaikiai kognityviniai sutrikimai – ryškesni nei sergant IS, prasidėjusia suaugus (11). Pediatriniais atvejais IS dažniausiai pasireiškia recidyvuojančia-remituojančia forma ir stebimas atvirkštinis ryšys tarp ligos pradžios amžiaus bei atkryčių dažnio – kuo jaunesnis pacientas, tuo dažnesni recidyvai (12,13). Lyginant atvejus A, B ir C tarpusavyje galima matyti, jog pacientei B pasireiškė dažnesni recidyvai nei A ir C pacientams, o patientės B amžius, kai pasireiškė pirmoji ligos ataka taip pat buvo mažesnis – 14 metų, o pacientų A ir C amžius buvo 16 metų. Apie 95–98 % vaikų sergančiųjų IS liga prasideda recidyvuojančia-remituojančia eiga, palyginti su 85–90 % suaugusių pacientų (14,16). Kai kurie duomenys rodo dar aukštesnę pasireiškimą – nuo 95 % iki net 100 % vaikų iki 18 metų serga būtent šia forma (5). Visiems šiame darbe aprašytiems atvejams buvo nustatyta RR IS. Palyginus su suaugusiaisiais, vaikams atkryčiai dažnesni ir dažnai pasireiškia greičiau po pirmojo demielinizacijos epizodo. Apytiksliai 40 % vaikų antrąjį epizodą patiria per vienerius metus, apie 60 % – per dvejus metus, o per trejus metus šis skaičius pasiekia 66 % (11). Remiantis tyrimais, vaikų recidyvų dažnis yra maždaug 2,3–2,8 karto didesnis nei suaugusiųjų. Atkryčiai dažnesni ir intensyvesni tais atvejais, kai liga negydoma arba gydoma mažiau efektyviais vaistais. Tokie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad vaikų imuninėje sistemoje vykstantys uždegiminiai procesai yra aktyvesni nei tiems, kuriems liga prasideda vyresniame amžiuje (14).

Pacientui A paūmėjimas po pirmojo demielinizacijos epizodo pasireiškė per vienerius metus, tiksliau tariant, pacientas recidyvą patyrė po 7 mėnesių, vėliau pacientas naujų paūmėjimų nepatyrė, galima daryti prielaidą, kad jam paskirtas gydymas buvo labai efektyvus.

Pacientei B antrasis paūmėjimas diagnozuotas po 2 metų ir 10 mėnesių po pirmosios atakos, tačiau per visą tą laiką pacientei vis pasireiškė įvairi simptomatika, kuri galbūt galėjo būti traktuojama kaip paūmėjimas. Vėliau pacientei B paūmėjimai dažnai kartojo, antrasis paūmėjimas pasireiškė po 10 mėnesių, trečiasis po 3 mėnesių nuo antrojo, o ketvirtasis po 2 mėnesių nuo trečiojo. Tada LMG buvo pakeistas į antros eilės gydymą, kurį laiką atkryčių nebuvo, tačiau po 3 metų ir 7 mėnesių po pirmosios atakos vėl pasireiškė paūmėjimas, gydymas buvo pakeistas į dar efektyvesnį. Pacientui C paūmėjimas po pirmojo demielinizacijos epizodo pasireiškė po 3 metų ir 11 mėnesių, vėliau paūmėjimų nepasireiškė, tačiau atsirado naujų židinių MRT, buvo stebimi aktyvumo požymiai.

Nors atkryčių yra daugiau, dažniausiai ligos pradžioje simptomai visiškai praeina. Pacientams, kuriems IS prasideda vaikystėje, negalia progresuoja lėčiau nei tiems, kuriems liga išsivysto suaugus. Manoma, kad tai susiję su didesniu besivystančio smegenų audinio plastiškumu, kuris suteikia geresnes sąlygas pažeistų struktūrų atsikūrimui ir funkcijų kompensacijai (11,13).

Daugumai vaikų, sergančių IS, būdingi simptomai yra panašūs į tuos, kurie pasireiškia suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia-remituojančia forma. Tarp dažniausių – regos sutrikimai, parestezijos, silpnumas, ataksija, dvejinimasis akyse ar šlapinimosi sutrikimai. Šie simptomai rodo demielinizaciją regos nervų trakte, smegenų kamieno, smegenėlėse ar nugaros smegenyse – tiek pavieniui, tiek kartu (7,16,17). Šio darbo pacientų klinikiniai duomenys iš esmės atitiko šį simptomų spektrą – daugiausia dominavo regos funkcijos pokyčiai bei galūnių parestezijos. Pastebėti ir papildomi simptomai, tokie kaip nuovargis, galvos skausmas, miego sutrikimai ar epizodinis kognityvinis sutrikimas. Vaikams dažniausiai fiksuojami jutimų (15–30 %), motorikos (apie 30 %) bei smegenų kamieno (25–41 %) funkcijų sutrikimai (11,14,18). Demielinizacijai būdingi klinikiniai požymiai paprastai trunka ne trumpiau kaip 24 valandas (19). Pirmieji ligos simptomai neretai yra jutimo sutrikimai bei koordinacijos problemos, pavyzdžiui, sutrikęs vaikščiojimas. Vėliau gali išryškėti kognityviniai ir emociniai sutrikimai, tokie kaip padidėjęs dirglumas ar emocinis nestabilumas (11). Be to, pirmas ūminės demielinizacijos epizodas gali būti tiek pirmasis IS pasireiškimas, tiek vienkartinis, savarankiškas susirgimas arba pirmasis kitų centrinės nervų sistemos demielinizuojančių ligų simptomas (7). Pacientams A ir C pirmasis epizodas pasireiškė kūno dalių tirpimu, o pacientei B regos sutrikimu.

Tūkstančio vaikų, sergančių IS, atvejų analizė atskleidė, kad klinikinių simptomų pasireiškimas labai skiriasi – jų dažnis įvairiuose tyrimuose ženkliai svyruoja (18). Šiame tyrime analizuotų pacientų klinikiniai pasireiškimai taip pat išsiskyrė tarpusavio skirtumais. A ir C pacientai turėjo panašiausius simptomus, daugiausia jutimo sutrikimus (pasireiškusiais kūno dalių tirpimu), o tuo tarpu C pacientė demonstravo labiau kompleksinę simptomatiką – pagrindė skundėsi regos sutrikimais, bet taip pat patyrė koordinacijos sutrikimus, motorikos susilpnėjimą, galvos skausmus, parestezijas, nuovargį, sąnarių skausmus.

Kai kuriuose tyrimuose siekta nustatyti, kurie klinikiniai simptomai gali būti susiję su didesne IS išsivystymo rizika ateityje. Nustatyta, kad apie 15–30 % suaugusiųjų, sergančių IS, pirmasis simptomas yra optinis neuritas. Suaugusiems po vieno optinio neurito epizodo per 10 metų IS diagnozės rizika siekia 38 %, o vaikams ši tikimybė yra mažesnė – dažniausiai 25 % ar mažiau (18). Pacientės B atveju pirmasis demielinizacijos epizodas pasireiškė optiniu neuritu.

Kaip jau minėta, ligos klinikinis vaizdas gali skirtis priklausomai nuo amžiaus. Europos stebimajame tyrime, kuriame dalyvavo 394 vaikai, sergantys vaikystėje prasidėjusia IS, ir 1775 suaugę pacientai, buvo pastebėta, kad vaikams dažniau nei suaugusiems liga pasireiškė izoliuotu regos nervo uždegimu, atskiru smegenų kamieno sindromu arba encefalopatijos požymiais – pavyzdžiui, galvos skausmu, vėmimu, traukuliais ar sutrikusia sąmone (20). Kognityviniai sutrikimai, tokie kaip dėmesio, atminties ar informacijos apdorojimo greičio problemos, pasitaiko dažniau ir anksčiau vaikams, kuriems liga prasidėjo dar vaikystėje, nei tiems, kuriems išsėtinė sklerozė prasidėjo suaugus (19). Tyrimai rodo, kad net trečdalis vaikų jau ligos pradžioje, net jei tai tik pirmasis epizodas, patiria pažintinių funkcijų sutrikimų (13). Tarp šiame tyrime analizuotų atvejų ryškiausi kognityvinių funkcijų sutrikimai buvo stebimi pacientės B klinikinėje eigoje. Ši pacientė patyrė reikšmingą nuovargį ir miego sutrikimus, ypač sunkumus užmiegant. Nuovargio intensyvumas buvo toks didelis, kad jis darė tiesioginę įtaką jos kasdieniam funkcionavimui – pacientė kartais buvo priversta nutraukti dalyvavimą pamokose ar visai neiti į mokyklą. Be to, buvo fiksuoti epizodiniai kognityviniai sutrikimai, pasireiškę orientacijos praradimu (pvz., nesugebėjimu prisiminti, kur eina) bei trumpalaikės atminties sutrikimais (pvz., įlipimu ne į tą transporto priemonę). Tuo tarpu pacientas C taip pat skundėsi sunkumais užmiegant, tačiau reikšmingų nuovargio ar kognityvinio pablogėjimo epizodų nenurodė. Manoma, kad vaikai yra jautresni šiems pakitimams dėl to, kad jų smegenys dar vystosi, o net vienas demielinizacijos epizodas gali paveikti baltosios medžiagos brendimo procesą, kuris yra svarbus normaliam mokymuisi bei pažintinėms funkcijoms (13). Taip pat

dažnai pasitaiko nuotaikos sutrikimų, tokių kaip depresija, bei nuovargis – šie veiksniai gali dar labiau pabloginti pažintines funkcijas (19).

2.2. Diagnostika

Vaikų amžiuje manifestavusios IS diagnostika reikalauja kruopštaus diferencijavimo tarp kitų demielinizuojančių centrinės nervų sistemos ligų, tokių kaip ūminis diseminuotas encefalomyelitas (ŪDEM), optinio neuromielito spektro susirgimai (ONSS) ir su mielino oligodendrocito glikoproteino antikūnais asocijuotos ligos (MOGAL) ypač atsižvelgiant į tai, kad vaikų IS klinikinė išraiška dažnai gali būti netipiška, lyginant su suaugusiųjų IS išraiška (21,22). Šiame diferencinės diagnostikos kontekste itin svarbūs yra antikūnų prieš mielino oligodendrocitų glikoproteiną (MOG-AK) ir akvaporiną-4 (AQP4) tyrimai (22). Visų šiame darbe aprašytų pacientų tyrimų rezultatuose nebuvo aptikta teigiamų MOG-AK bei AQP4-AK, todėl ŪDEM, ONSS ir MOGAL buvo atmestos.

Tiksli ir ankstyva vaikų IS diagnostika yra esminė siekiant laiku pradėti gydymą, užkirsti kelią užsitęsusiam neurouždegimui bei negrįžtamai neurodegeneracijai (21). IS diagnozuojama remiantis McDonald kriterijais. 2017 m. atnaujinti McDonald kriterijai yra taikytini ir pediatrijiniais atvejais, šie kriterijai išlieka pagrindiniu diagnostiniu įrankiu. McDonald 2017 kriterijai reikalauja įrodymų apie diseminaciją erdvėje – tai apibrėžiama kaip bent vienas ar daugiau MRT T2 sekoje matomų hiperintensinių židinių mažiausiai dviejose iš šių centrinės nervų sistemos sričių: periventrikulinėje, žievės arba pokortikalinėje, infratentorijinėje ar nugaros smegenyse. Taip pat kriterijai reikalauja diseminacijos laike įrodymų. Diseminacija laike gali būti patvirtinta, kai stebimi du klinikiniai epizodai, MRT tyrime vienu metu matomi tiek kontrastą kaupiantys, tiek nekaupiantys židiniai, atsiranda naujų T2 židinių pakartotinėje MRT arba kai cerebrospinaliniame skystyje randamos specifinės oligokloninės juostos (17,22,23). Pacientui A IS (izoliuoto sindromo) diagnozė buvo patvirtinta greitai – po 9 dienų nuo simptomų pradžios, tuo metu taip pat paskirtas gydymas intravenine metilprednizolono pulsterapija, o RR IS diagnozė patvirtinta po aštuonių mėnesių, kada pasireiškė paūmėjimas ir paskirtas LMG. Tuo tarpu pacientėi B RR IS diagnozė patvirtinta po 2 metų ir 10 mėnesių nuo pirmos atakos – diagnozuoto optinio neurito, kurį gydė steroidais. Po tokio laiko tarpo nuo pirmosios atakos pacientė gauna LMG. Tokią užsitęsusią diagnostiką galėjo lemti pacientei taikomas ortodontinis gydymas breketais, dėl kurio buvo vėliau atliktas MRT tyrimas bei nuo pirmosios atakos pasireiškęs paūmėjimas tik po 2 metų ir 10 mėnesių, nors nuo pirmosios atakos protarpiais lydinti simptomatika galėjo būti

panaši į kitus paūmėjimus. Paciento C atveju demielinizuojantis CNS susirgimas (vienintelė ataka) nustatytas po 9 dienų nuo simptomų pasireiškimo, taip pat tuo metu buvo paskirtas gydymas intravenine metilprednizolono pulsterapija. Tačiau RR IS diagnozuota tik po 3 metų ir 11 mėnesių nuo pirmo pasireiškimo, tai lėmė didelis tarpas tarp paūmėjimų.

Oligokloninių juostų nustatymas cerebrospinaliniame skystyje vaikams, sergantiems IS, gali priklausyti nuo ligos pradžios amžiaus. Tyrimai parodė, kad oligokloninės juostos likvoro dažniau randamos pacientams, kuriems liga manifestavo nuo 11 metų ir vyresniems – tokių atvejų dažnis siekia apie 68 %, tuo tarpu ankstyvesnės pradžios atvejais šis rodiklis sumažėja iki 43 %. Nors oligokloninės juostos rečiau aptinkamos jaunesniems vaikams diagnozės metu – ypač prieš prasidedant brendimui – vėlesni pakartotiniai liumbalinės punkcijos tyrimai rodo, kad didelei daliai šių pacientų laikui bėgant cerebrospinaliniame skystyje atsiranda teigiamos oligokloninės juostos (21,24). Visi aprašyti pacientai buvo vyresni nei 11 metų amžiaus, kuomet jiems buvo atlikta liumbalinė punkcija. Visiems pacientams cerebrospinaliniame skystyje buvo aptiktos teigiamos oligokloninės juostos.

MRT yra esminis vaikų amžiuje manifestavusios IS diagnostikos metodas. Vaikams, sergantiems IS, dažniausiai nustatomi daugybieniai, aiškiai apriboti T2 hiperintensiniai židiniai, išsidėstę tipišiose šiai ligai vietose – periventrikulinėje baltosios medžiagos srityje, pokortikalinėse zonose, infratentorinėse struktūrose, įskaitant smegenų kamieną ir smegenėles, bei neretai ir nugaros smegenyse (21,25,26). Neurovizualiniai tyrimai, atliekami vaikų amžiuje prasidėjusios IS atvejais, dažnai parodo didesnę židinių kiekį, kuris atspindi intensyvesnį uždegiminį ligos pobūdį. Nepaisant to, vaikai paprastai gerai atsigauna po paūmėjimų, o ilgalaikės negalios progresavimas dažniausiai būna lėtas (27). Visų šiame darbe aprašomų pacientų MRT tyrimuose buvo matomi daugybieniai, aiškiai apriboti T2 hiperintensiniai židiniai, išsidėstę tipišiose vietose galvos smegenyse, bei aptikti židiniai nugaros smegenyse.

Taip pat tyrimai tokie, kaip sukeltų potencialų tyrimai, regos funkcijos vertinimas, optinė koherentinė tomografija, leidžia tiksliau įvertinti neurologinę būklę ir stebėti ligos progresavimą (28).

2.3. Gydymas

Vaikų ir suaugusiųjų IS turi skirtumų gydyme, kuriuos nulemia jau minėtas vaikų IS agresyvumas (17). Pagrindinis IS imunomoduliuojančio gydymo tikslas – apsaugoti nuo paūmėjimų pasikartojimo, kiek įmanoma ilgiau atidėti negalios progresavimą bei sustabdyti

naujų ir/ar aktyvių židinių astiradimą MRT. Negalia sergant IS vystosi dviem pagrindiniais mechanizmais: blogėjimu, susijusiu su klinikinėmis ligos paūmėjimo (recidyvų) fazėmis (angl. *relapse-associated worsening*, RAW) ir lėtine ligos progresija, vykstančia nepriklausomai nuo recidyvų (angl. *progression independent of relapse activity*, PIRA) (17).

2.4. Paūmėjimų gydymas

Ūminių paūmėjimų atvejais simptomams valdyti dažnai taikomi kortikosteroidai. Esant paūmėjimams, paprastai skiriamas intraveninis metilprednizolonas, kurio dozė yra 30 mg kilogramui kūno svorio per parą, neviršijant 1000 mg per dieną, gydymas trunka 3–5 dienas. Jei atsakas į steroidų terapiją yra nepakankamas, galima svarstyti gydymą intraveniniais imunoglobulinais arba plazmafereze (19). Pacientų A, B ir C paūmėjimai dažniausiai buvo gydomi metilprednizolono pulsterapija 3-5 dienas, priklausomai nuo paūmėjimo sunkumo ir buvo stebėtas geras atsakas į gydymą. Gydymas intraveniniais imunoglobulinais arba plazmafereze nebuvo taikomas.

2.5. Ligos eigą modifikuojantis gydymas

LMG sergantiesiems vaikų amžiaus IS yra skirtas klinikinių recidyvų skaičiaus mažinimui, negalios progresavimo sulėtinimui ir MRT aptinkamos ligos aktyvumo sumažinimui (17,29). Bėgant metams, šių terapijų spektras išsiplėtė ir dabar apima interferonus, glatiramerio acetatą, dimetilfumaratą, teriflunomidą, įvairius monokloninius antikūnus bei naujesnius geriamuosius ir infuzinius preparatus. Dėl vaikų amžiuje manifestavusios IS retumo, diagnostinių iššūkių, riboto kiekio registruotų ligą modifikuojančių gydymo priemonių bei nepakankamai ištirtos vaikų farmakokinetikos, šios pacientų grupės gydymui dažnai taikomos konservatyvesnės strategijos, pagrįstos saugesniais, tačiau mažesnio veiksmingumo vaistais (15).

Šiuo metu Europos vaistų agentūra (EMA) yra patvirtinusi glatiramerio acetatą, interferoną beta, fingolimodą, teriflunomidą ir dimetilfumaratą kaip gydymo priemones vaikams, sergantiems RR IS. Fingolimodas išlieka vienintelė JAV Maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtinta ligos eigą modifikuojanti terapija vaikams, sergantiems IS. Visame pasaulyje gydytojai dažnai skiria vaistus, patvirtintus suaugusiųjų išsėtinei sklerozei gydyti, vaikams vadinamuoju „off-label“ principu (17), kitaip tariant, naudoja IS gydymui

skirtus vaistus, kurie oficialiai patvirtinti tik suaugusiems, nors tie vaistai formaliai nėra patvirtinti konkrečiai vaikų amžiaus grupei. Naujos ir atsirandančios vidutinio bei didelio veiksmingumo terapijos, tokios kaip dimetilfumaratas, teriflunomidas, okrelizumabas, fingolimodas ir natalizumabas, yra veiksmingesnės už tradicinius gydymo būdus klinikinių recidyvų prevencijoje sergant vaikystėje prasidėjusia IS ir rodo potencialą ilgaiui mažinant negalios riziką (30). Žemiau pateikiama dalies gydymo būdų trumpa apžvalga.

Interferonas beta – viena iš ankstyviausių IS gydymo priemonių – pasižymi vidutiniu veiksmingumu (apie 30 % recidyvų sumažėjimas), tačiau dažnai sukelia į gripą panašius simptomus bei kepenų fermentų padidėjimą (17,31). Glatiramerio acetatas, struktūriškai imituojantis mielino baltymus, yra gerai toleruojamas vaikų populiacijoje, nors daugelis pacientų ilgaiui pereina prie kito gydymo dėl išliekančio ligos aktyvumo (17,32,33). Fingolimodas, patvirtintas tiek EMA, tiek FDA gydyti vaikų IS, yra veiksmingesnis nei interferonas beta-1a mažinant recidyvų skaičių ir MRT židinių kiekį, tačiau jis susijęs su didesne rimtų nepageidaujamų reiškinių rizika, įskaitant bradikardiją ir infekcijas (17,34). Natalizumabas – didelio veiksmingumo monokloninis antikūnas – skiriamas gydymui atspariais vaikų IS atvejais, tačiau reikalauja nuolatinės JC (Džono Kaningemo (angl. John Cunningham) viruso) viruso stebėsenos dėl progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PML) rizikos (35,36). Rituksimabas ir okrelizumabas – B ląsteles naikinantys preparatai – vaikams dažniausiai taikomi už registruotų indikacijų ribų (*off-label*), ir nors pasižymi aukštu veiksmingumu, dažnai sukelia infuzines reakcijas bei infekcijas (35,37–40). Teriflunomidas yra patvirtintas EMA vaikams nuo 10 metų amžiaus; nors veiksmingai mažina MRT aktyvumą, klinikinių tyrimų metu jis reikšmingai nepratęsė laiko iki recidyvo (17). Dimetilfumaratas yra patvirtintas ES vaikams nuo 13 metų, jo veiksmingumą pagrindžia stebimieji tyrimai bei suaugusiųjų atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai. Preparatas paprastai yra gerai toleruojamas, nors literatūroje aprašyti pavieniai PML atvejai (9,21,26,27).

Įprasta gydymo strategija RR IS yra pradėti nuo senesnių, injekcinių LMG vaistų, ypač pacientams, kurių ligos aktyvumas nedidelis arba kurie linkę vengti rizikos. Tokiais atvejais dažniausiai pasirenkami glatiramerio acetatas, interferonas beta-1a, interferonas beta-1b ir peginterferonas beta-1a. Visi šie preparatai pasižymi panašiu veiksmingumu gydant IS. Esant naujiems ligos paūmėjimams arba atsiradus naujų židinių galvos smegenų MRT, pereinama prie vidutinio veiksmingumo geriamųjų vaistų arba didelio veiksmingumo infuzinių LMG preparatų, tokių kaip alemtuzumabas, fingolimodas, kladribinas, natalizumabas, okrelizumabas, ofatumumabas, rituksimabas (10,41,42). Tačiau vaikų IS dažnai pasižymi didesniu uždegiminiu aktyvumu nei suaugusiųjų, todėl būtinybė greitai suvaldyti ligos eigą

lemia alternatyvų požiūrį – taikyti didelio veiksmingumo gydymą jau nuo pat pradžių. Yra duomenų, kad rituksimabas, fingolimodas, dimetilfumaratas ar ofatumumabas veiksmingiau nei senieji injekciniai LMG preparatai (interferonai ir glatiramerio acetatas) mažina recidyvų dažnį bei naujų smegenų pažeidimų formavimąsi, tačiau šie vaistai susiję su didesne rimtų nepageidaujamų reiškinių rizika (10,17,37).

Pacientės B gydymo eiga taip pat atitinka literatūroje aprašytą įprastą gydymo strategiją, kai pradžioje skiriami vidutinio veiksmingumo, pirmos eilės LMG vaistai, o esant nepakankamam efektyvumui ar ligos progresavimui, pereinama prie labai veiksmingų gydymo metodų. Po kelių paūmėjimų ir IS diagnozės, pacientei buvo paskirtas imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta-1a (Avonex), kuris buvo tęsiamas keletą metų. Nors pradžioje pacientė vaistą toleravo ir recidyvų nebuvo, vėliau, atsiradus pasikartojantiems paūmėjimams, MRT tyrimuose nustatytiems aktyviems demielinizaciniams židiniams bei nepakankamam gydymo efektyvumui, buvo nuspręsta nutraukti gydymą interferonu ir pereiti prie gydymo kladribinu, kuris skiriamas suaugusiesiems pacientams, turintiems itin aktyvią IS formą ir yra priskiriamas prie antros eilės terapijos (43). Kladribinas buvo toleruojamas gerai, tačiau po kelių metų pacientei vėl pasireiškė aktyvi ligos eiga – nauji simptomai, MRT radiniai ir paūmėjimas. Atsižvelgiant į tai, buvo konstatuota itin aktyvi RR IS ir paskirtas gydymas ofatumumabu, kuris priklauso labai veiksmingų ligos eigą modifikuojančių vaistų grupei. Tokia gydymo eiga – nuo vidutinio efektyvumo LMG prie labai veiksmingų vaistų – visiškai atitinka mokslinėje literatūroje aprašytą gydymo eskalacijos principą, kai gydymo intensyvumas didinamas priklausomai nuo individualios ligos dinamikos ir atsako į ankstesnius gydymo metodus.

C paciento gydymo eiga irgi konservatyti. Iš pradžių skirtas simptominis gydymas – po IS diagnozės pacientui iš pradžių paskirtas gydymas B grupės vitaminais ir Trental (pentoksifilinu). Vėliau konsiliumas patvirtino RR IS diagnozę ir paskyrė gydymą peginterferonu – tai vidutinio veiksmingumo LMG. Gydymas buvo pradėtas laipsniškai didinant dozę, iš pradžių pacientas jį toleravo gerai. Tačiau ilgai pasireiškė nepageidaujami reiškiniai (karščiavimas po injekcijų), taip pat MRT tyrimuose nustatyti nauji aktyvūs židiniai – tai reiškė nepakankamą gydymo efektyvumą. Dėl to gydymas peginterferonu buvo nutrauktas ir paskirtas dimetilfumaratas, taip pat priklausantis vidutinio veiksmingumo vaistų grupei. Šis vaistas buvo toleruojamas gerai, gydymo laikotarpiu nebuvo užfiksuota nei paūmėjimų, nei nepageidaujamų reiškinių, kraujo tyrimų rezultatai normos ribose, tačiau MRT išlieka aktyvumas, todėl būtų galima svarstyti apie gydymo efektyvumo stiprinimą.

Tuo tarpu pacientas A yra alternatyvaus gydymo strategijos pavyzdys. Kelių mėnesių tarpe po IS diagnozės pacientas pradėjo dalyvauti dvejus metus trukusiame klinikiname tyrime, kurio metu gavo gydymą fingolimodu – vidutinio veiksmingumo terapija, galime daryti prielaidą, kad gydymui gavo būtent fingolimodą, nes nepatyrė naujų paūmėjimų bei gydymui interferonu būdingu šalutinių reiškinių. Vėliau pacientas dalyvavo tęstiniame tyrime ir jau tikrai gavo gydymą fingolimodu. Remiantis III fazės klinikiu tyrimu (35), fingolimodas parodė ženkliai geresnį veiksmingumą, palyginti su interferonu beta-1a, gydant pediatriinius pacientus, sergančius IS. Metinis recidyvų dažnis fingolimodo grupėje buvo tik 0,12, palyginti su 0,67 interferono grupėje – tai atitinka maždaug 82 % recidyvų dažnio sumažėjimą. Be to, 85,7 % pacientų, gydytų fingolimodu, per 24 mėn. išliko be recidyvų, kai tuo tarpu interferonu gydytų – tik 38,8 %. MRT tyrimų duomenimis, fingolimodas sumažino naujų arba didėjančių T2 židinių skaičių 53 %, o gadolinį kaupiantys židiniai sumažėjo 80 %, o tai rodo ženkliai geresnę kontrolę (35). Po gydymo fingolimodu pacientas A nepatyrė jokių ligos paūmėjimų, juo gydomas yra ir toliau.

Išvados

Apibendrinant nagrinėtus tris vaikų IS atvejus bei remiantis mokslinės literatūros analize, galima teigti, jog vaikų IS pasižymi agresyvesne ir intensyvesne eiga, lyginant su suaugusiųjų IS. Literatūros duomenys rodo, kad vaikams dažniausiai nustatoma recidyvuojanti–remituojanti ligos forma – apie 95–98% atvejų, palyginus su 85–90% tarp suaugusiųjų. Vaikams taip pat dažniau pasitaiko ligos paūmėjimai, kurie yra intensyvesni ir prasideda greičiau po pirmojo demielinizacijos epizodo.

Nagrinėti trys klinikiniai atvejai atitinka literatūroje aprašytus vaikų IS pasireiškimus. Pacientams dominavo dažni paūmėjimai, galūnių parestezijos, regos ir kognityviniai sutrikimai. Taip pat pastebėta, kad pacientams, kuriems liga pasireiškė jaunesniame amžiuje, paūmėjimai buvo dažnesni ir intensyvesni, o tai atitinka literatūros duomenis apie atvirkštinį ryšį tarp amžiaus ir atkryčių dažnumo.

Remiantis analizuotais klinikiniais atvejais ir literatūros duomenimis, dėl agresyvesnės ligos eigos vaikams reikalingas ankstyvas ir agresyvus gydymas pažangiais ligą modifikuojančiais vaistais, tokiais kaip fingolimodas, rituksimabas ar ofatumumabas. Toks gydymas padeda veiksmingiau kontroliuoti ligos eigą, mažinti recidyvų dažnį ir sulėtinti ilgalaikės negalios vystymąsi. Pateiktų atvejų analizė taip pat indikuoja, kad ankstyva pažangių

ligą modifikuojančių vaistų taikymo strategija gali lemti geresnius klinikinius rezultatus, palyginti su konservatyvesniu gydymo pradžios pasirinkimu.

Siekiant dar geriau suprasti vaikų IS specifiką ir optimizuoti gydymo strategijas, ateities tyrimuose rekomenduojama tirti didesnę pacientų imtį, įtraukiant skirtingas amžiaus grupes, ir vertinti ilgalaikes kliniškes bei neurologines gydymo pasekmes. Ypač svarbu atlikti išsamesnius tyrimus apie aukšto veiksmingumo terapijų saugumą ir ilgalaikį efektyvumą vaikų populiacijoje, siekiant nustatyti optimalias gydymo schemas ir sumažinti galimų komplikacijų riziką.

Šaltiniai

1. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. Contin Minneap Minn. 2022 Aug 1;28(4):988–1005.
2. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, et al. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. Neurol Ther. 2016 Dec;5(2):131–43.
3. Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. 2017 Jun;30(3):216–21.
4. Ramagopalan SV, Valdar W, Criscuoli M, DeLuca GC, Dymment DA, Orton SM, et al. Age of puberty and the risk of multiple sclerosis: a population based study. Eur J Neurol. 2009 Mar;16(3):342–7.
5. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. Lancet Neurol. 2011 May;10(5):436–45.
6. Brenton JN, Kammeyer R, Gluck L, Schreiner T, Makhani N. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts. Semin Neurol. 2020 Apr;40(2):192–200.
7. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, et al. Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. Neurology. 2016 Aug 30;87(9 Suppl 2):S74-81.
8. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, et al. Characteristics of Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. Pediatrics. 2016 Jul;138(1):e20160120.
9. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. Autoimmune Dis. 2013;2013:673947.
10. Benallegue N, Rollot F, Wiertlewski S, Casey R, Debouverie M, Kerbrat A, et al. Highly Effective Therapies as First-Line Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2024 Mar 1;81(3):273–82.

11. Broła W, Steinborn B. Pediatric multiple sclerosis - current status of epidemiology, diagnosis and treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2020;54(6):508–17.
12. MacAllister WS, Christodoulou ,Christopher, Milazzo ,Maria, Preston ,Thomas E., Serafin ,Dana, Krupp ,Lauren B., et al. Pediatric Multiple Sclerosis: What we know and where are we headed? *Child Neuropsychol.* 2013 Jan 1;19(1):1–22.
13. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Sep;61(9):1039–49.
14. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 2020 Mar 28;8(4):71.
15. Macaron G, Feng J, Moodley M, Rensel M. Newer Treatment Approaches in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Sep 27;21(10):50.
16. Lee JY, Chitnis T. Pediatric Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016 Apr;36(2):148–53.
17. Walsh R, Chitnis T. Therapeutic Advances in Pediatric Multiple Sclerosis. *Children.* 2025 Feb 20;12(3):259.
18. Ness JM, Chabas D, Sadovnick AD, Pohl D, Banwell B, Weinstock-Guttman B, et al. Clinical features of children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S37-45.
19. Narula S. Pediatric multiple sclerosis: updates in epidemiology, clinical features and management. *Neurodegener Dis Manag.* 2016 Dec;6(6s):3–7.
20. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007 Jun 21;356(25):2603–13.
21. Chou IJ, Wang HS, Whitehouse WP, Constantinescu CS. Paediatric Multiple Sclerosis: Update on Diagnostic Criteria, Imaging, Histopathology and Treatment Choices. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Jul;16(7):68.

22. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73.
23. Wong YYM, De Mol CL, Van Der Vuurst De Vries RM, Van Pelt ED, Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019 Mar;6(2):e528.
24. Chabas D, Ness J, Belman A, Yeh EA, Kuntz N, Gorman MP, et al. Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology*. 2010 Feb 2;74(5):399–405.
25. 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.
26. Barraza G, Deiva K, Husson B, Adamsbaum C. Imaging in Pediatric Multiple Sclerosis: An Iconographic Review. *Clin Neuroradiol*. 2021 Mar;31(1):61–71.
27. Carvalho IV, Dos Santos CS, Amaral J, Ribeiro JA, Pereira C, Pais RP, et al. Multiple sclerosis under the age of ten: the challenge of a rare diagnosis in a special population - a case series. *Front Neurosci*. 2023;17:1297171.
28. Pena JA, Lotze TE. Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:673947.
29. Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, Barzinji I, Danny B, Christensen JR, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology*. 2020 Aug 25;95(8):e1041–51.
30. Baroncini D, Simone M, Iaffaldano P, Brescia Morra V, Lanzillo R, Filippi M, et al. Risk of Persistent Disability in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2021 Jun 1;78(6):726–35.
31. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, Brescia-Morra V, Gallo P, Grimaldi LME, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC Neurol*. 2015 Sep 25;15:174.

32. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2012 Jan;18(1):116–27.
33. 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):S97–102.
34. Van Haren K, Waubant E. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):631–7.
35. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1017–27.
36. Spelman T, Simoneau G, Hyde R, Kuhelj R, Alroughani R, Ozakbas S, et al. Comparative Effectiveness of Natalizumab, Fingolimod, and Injectable Therapies in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Registry-Based Study. *Neurology*. 2024 Apr 9;102(7):e208114.
37. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, Weinstock-Guttman B, Rutatangwa A, Aaen G, et al. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2020 Jul;88(1):42–55.
38. Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatr Neurol*. 2014 Jul;51(1):114–8.
39. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. 2016 Feb;263(2):322–6.
40. Breu M, Sandesjö F, Milos RI, Svoboda J, Salzer J, Schneider L, et al. Rituximab treatment in pediatric-onset multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 May;31(5):e16228.
41. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9_Supplement_2):S103–9.
42. Hacohen Y, Banwell B, Ciccarelli O. What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era? *Mult Scler J*. 2021 Nov 1;27(13):1970–6.

43. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2018 Oct;24(12):1594–604.