

**Kliniska fynd hos patienter under 18 år med MS eller kliniskt
isolerat syndrom inom HNS-området under tiden 2000–2022,
en registerstudie**

Adrian Malén

Medicine kandidat

Helsingfors universitetssjukhus (HUS), Sjukvård för barn och unga, Barnneurologi

Helsingfors 7.2.2023 Avhandling

adrian.malen@helsinki.fi

Handledare: med.dr, specialistläkare Mia Westerholm-Ormio

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

Sammandrag

Fakultet: Medicinska fakulteten

Utbildningsprogram: Utbildningsprogrammet i medicin

Studieriktning: Svenskspråkiga studielinjen

Författare: Adrian Malén

Arbetets titel: Kliniska fynd hos patienter under 18 år med MS eller kliniskt isolerat syndrom inom HNS-området under tiden 2000–2022, en registerstudie

Arbetets art: Fördjupad studie

Månad och år: 02/2023

Antalet sidor: 44

Nyckelord: Demyelinating Diseases, Finland, Multiple Sclerosis, Pediatrics, Registries, Retrospective Studies

Förvaringsställe: Helsingfors universitets bibliotek

Övriga uppgifter:

Sammandrag:

Förvärvade demyeliniserande sjukdomar är sällsynta och har en årlig incidens av uppskattningsvis en per 100 000 barn och unga. Huvudsakliga förvärvade demyeliniserande sjukdomar hos barn är akut disseminerad encefalomyelit, multipel skleros (MS), optikusneurit, neuromyelitis optica och transversell myelit. Tillstånden medför sannolikt en större sjukdomsborða för de barn som insjuknat än man tidigare antagit. Fokus i studien har därför lagts på hur sjukdomarna kommit till kliniskt uttryck, i en strävan efter att identifiera faktorer som kunde underlätta diagnostiken och valet av behandling.

Patientunderlaget i denna retrospektiva registerstudie består av samtliga patienter i åldern 0–18 år som diagnosticerats med ett kliniskt isolerat syndrom och/eller MS i Helsingfors-Nylands sjukvårdsområde (HNS) under tidsperioden 1.1.2000-31.12.2022. Patienterna för registerstudien har insamlats från ett lokalt MS-register (StellarQ). Det slutliga målet för det projekt som studien utgör en betydande del av är att skapa ett nationellt register för förvärvade demyeliniserande sjukdomar hos barn och unga.

Av 49 patienter med ett kliniskt isolerat syndrom utvecklade slutligen 32 patienter MS (65 %). MS var vanligare hos flickor (1,67:1), medan pojkar tenderade att utveckla MS i en lägre ålder. Positiv oligoklonalitet, alternativt ett förhöjt IgG-index i likvor, talar starkt för MS-diagnos även hos barn.

En stor del av studiens patienter utvecklade betydande motoriska, sensoriska och/eller kognitiva residualsymtom, vilket stöder tanken om tidigt insatt och effektiv behandling hos barn.

Innehållsförteckning

1	Introduktion	1
2	Litteraturöversikt	2
2.1	Kliniskt isolerade syndrom och optikusneurit hos barn och unga	3
2.2	Multipel skleros hos barn och unga	4
2.3	Akut disseminerad encefalomyelit.....	11
2.4	MOG-associerad sjukdom	15
2.5	Transversell myelit	19
2.6	Neuromyelitis optica.....	22
3	Avhandlingens mål	25
4	Material och metod.....	26
5	Resultat	27
5.1	Studiens patienter med multipel skleros	29
5.2	Studiens patienter med optikusneurit.....	32
5.3	Två patienter med neuromyelitis optica.....	33
5.4	Ett fall av transversell myelit	34
5.5	Två patienter med akut disseminerad encefalomyelit och optikusneurit.....	34
5.6	Ett fall av kliniskt isolerat syndrom	35
6	Diskussion	35
	Källförteckning.....	39

1 Introduktion

Förvärvade demyeliniserande sjukdomar (*acquired demyelinating syndromes*) hos barn och unga är sällsynta, men medför en betydande sjukdomsörda för de barn som drabbas – i värsta fall en betydande livslång motorisk, sensorisk och/eller kognitiv funktionsnedsättning. Demyeliniserande sjukdomar hos barn och unga skiljer sig till vissa delar från motsvarande sjukdomar hos vuxna. Akut disseminerad encefalomyelit hör till de vanligaste förvärvade demyeliniserande sjukdomarna hos barn och förbises tyvärr lätt i den neurologiska litteraturen, eftersom tillståndet är sällsynt hos vuxna. Multipel skleros är däremot relativt vanligt hos vuxna patienter, men ett tillstånd barnneurologen mycket sällan stöter på i kliniken. Den optimala läkemedelsbehandlingen är långt okänd då det gäller den pediatrika befolkningen och de flesta rekommendationer baserar sig på experters utlåtanden och fallstudier. Man försöker därför nu hitta kliniska markörer som talar för ett sämre kliniskt utfall, dvs. identifiera de barn och unga som kunde ha nytta av mer aggressiv läkemedelsbehandling redan i ett tidigt skede. Barnneurologen tvingas ofta, i samförstånd med patienten och vårdnadshavarna, att väga mellan ett effektivt men potentiellt riskfyllt läkemedel med delvis okända långtidsverkningar och risken för bestående funktionsbortfall hos den unga.

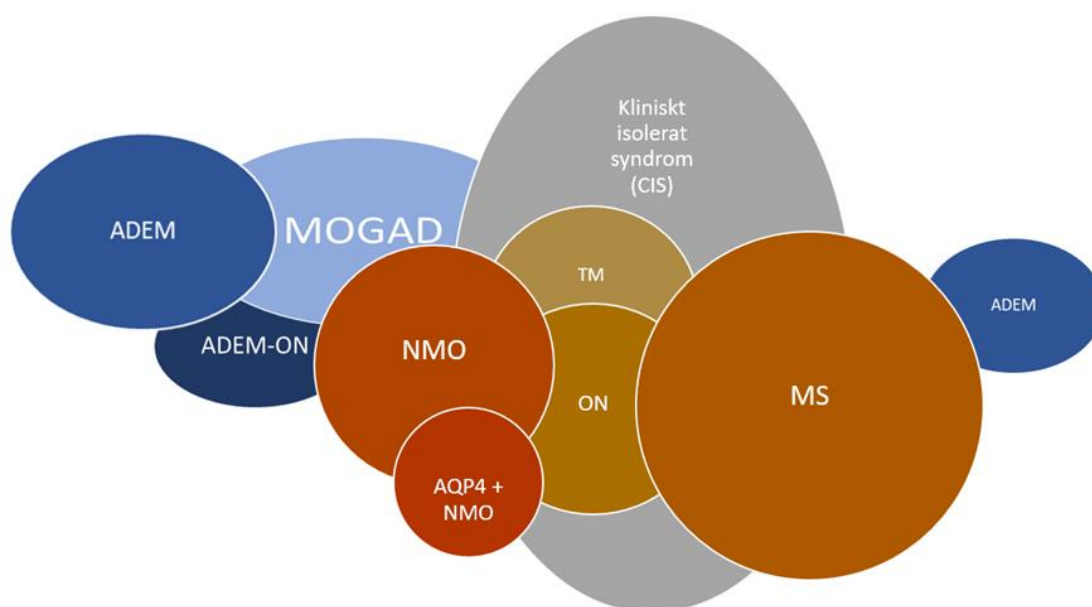
I kapitel 2 presenteras alla entiteter som tillhör de förvärvade demyeliniserande sjukdomarna så som vi känner till dem idag. Målet är att bekanta läsaren med ämnet i sin helhet med speciell betoning på hur tillstånden kommer till uttryck hos barn och unga. Bristen på evidensbaserad läkemedelsbehandling hos barn och unga skapar rentav etiska utmaningar för barnneurologen. Därför har jag vid varje enskild entitet sammanfattat det man för tillfället känner till om nyttan och riskerna med läkemedelsbehandlingen.

Studiens målsättningar presenteras i kapitel 3 och materialet mer ingående i kapitel 4. Samplet för avhandlingen utgörs av samtliga patienter i åldern 0–18 år som diagnosticerats med ett kliniskt isolerat syndrom och/eller multipel skleros i Helsingfors-Nylands sjukvårdsområde under tidsperioden 1.1.2000 till 31.12.2022. Det slutliga målet för forskningen är att skapa ett nationellt register för förvärvade demyeliniserande sjukdomar hos barn och unga i Finland, varav denna studie utgör en mindre men betydande del.

I kapitel 5 presenteras registerstudiens resultat med fokus på epidemiologiska, kliniska och laboratoriemässiga fynd. Skild fokus läggs på återhämtningen och långtidseffekterna hos patienterna, vilket diskuteras närmare i kapitel 6. Här diskuterar jag också frågor som tills vidare är olösta, men som är betydelsefulla för de barn och unga som insjuknat.

2 Litteraturoversikt

Förvärvade demyeliniserande sjukdomar (ADS, *acquired demyelinating syndromes*) är sällsynta neurologiska sjukdomar hos barn och unga, med en årlig incidens av uppskattningsvis 0,7–1,66/100 000 barn och unga under 18 år (1). De huvudsakliga förvärvade demyeliniserande sjukdomarna hos barn är akut disseminerad encefalomyelit (ADEM), multipel skleros (MS), optikusneurit (ON), neuromyelitis optica (NMO) och transversell myelit (TM) (2). Hos barn under 12 år är ADEM den vanligaste förvärvade demyeliniserande sjukdomen – hos tonåringar är däremot MS en vanligare sjukdom (2, 3). Det troliga förhållandet mellan de olika förvärvade demyeliniserande sjukdomarna framgår av figur 1.



Figur 1. Förhållandet mellan olika förvärvade demyeliniserande sjukdomar hos barn och unga. Modifierad efter Neuteboom R et al. The Spectrum of Inflammatory Acquired Demyelinating Syndromes in Children. *Seminars in Pediatric Neurology* 2017; 24(3):189-200. Förklaringar: MOGAD = MOG-associerad sjukdom. AQP4+ NMO = aquaporin-4-antikroppspositiv neuromyelitis optica. ADEM-ON = ADEM och återkommande optikusneurit.

2.1 Kliniskt isolerade syndrom och optikusneurit hos barn och unga

Med kliniskt isolerat syndrom (CIS, *clinically isolated syndrome*) avses en enskild episod av demyelinisering i hjärnan och/eller ryggmärgen, som kan vara monofokal eller multifokal (1) men som inte ensamt uppfyller kriterierna för MS, ADEM eller NMO (4). Till CIS räknas således bland annat optikusneurit (ON), myelit och inflammation i lillhjärnan och/eller hjärnstam (4). Här nedan beskrivs kortfattat optikusneurit hos barn och unga, medan myelit beskrivs närmare i delkapitel 2.5 Transversell myelit.

2.1.1 Optikusneurit

Optikusneurit (ON) hos barn och unga är sällsynt och drabbar årligen ca 0,15–0,57/100 000 barn och unga. ON är däremot mycket vanligare hos vuxna, med en incidens av 5,1/100 000 vuxna per år (5). Medelåldern för diagnos av pediatrik ON är 9–11 år (6). ON kan hos barn uppträda som ett isolerat monofasiskt tillstånd eller ses i samband med andra demyeliniserande sjukdomar som MS, NMO eller MOGAD (MOG-associerad sjukdom) (5).

Typsytomen är nedsatt syn, smärta vid ögonrörelser, nedsatt färgseende, papillit och uppsvullen optisk disk. Bilateral ON är sällsynt hos vuxna, men relativt vanligt hos barn – upp till 72 % av ON-fallen hos barn under 10 år är bilaterala, medan motsvarande andel är 30 % hos barn och unga över 10 år (6).

För att utesluta andra demyeliniserande sjukdomar tas i regel MRI-bilder av orbita och hjärna. Dessutom tas likvorprover för analys av bland annat oligoklonala band, IgG-index och mikrobiologi för att utesluta en infektion. Man rekommenderar också testning av aquaporin-4-antikroppar och MOG-antikroppar i serum (6).

Rekommendationer saknas tills vidare för optimal behandling av barn, då randomiserade kontrollerade studier fortfarande saknas. De flesta specialister rekommenderar i första hand i.v. metylprednisolon i 3 dygn med en dos av 30 mg/kg/dygn, varefter en p.o. kortikosteroid kan övervägas med stegvis dossänkning under 2–4 veckor. Huruvida en stegvis dossänkning verkligen förhindrar återfall är tills vidare oklart (6). Om inte kortikosteroider är av betydande nytta har man använt i.v. immunoglobulinbehandling (IVIG) och plasmaferes (7).

Prognosen är oftast god hos barn och unga med isolerad ON, jämfört med ON hos vuxna. Hos de flesta återställs synen väl inom 3 månader med behandling. Uppskattningsvis 3/4 av barn och unga återfår normal synförmåga, jämfört med endast runt hälften av alla vuxna (6). MS utvecklas dock senare hos uppskattningsvis 1/4 av de barn och unga som fått en ON, vilket är mer sällan än efter ON hos vuxna (ca 50 %) (5).

Risken för att barnet ska utveckla MS stiger markant om man utöver ON påträffar en T2-förstärkt plack i MRI-bilden (oddskvot 28,0), men även positiv oligoklonalitet i likvor är en viktig riskfaktor för MS. Ju senare ON utvecklas i barndomen, desto större är också risken för MS (7). I fall av ON hos barn rekommenderar en del specialister således neuro-oftalmisk uppföljning och/eller MRI-uppföljning, då risken för MS eller NMO är betydande i denna population (6).

2.2 Multipel skleros hos barn och unga

Multipel skleros hos barn och unga (POMS, *pediatric-onset multiple sclerosis*) är en autoimmun sjukdom som kännetecknas av kronisk demyeliniserande neuroinflammation. Vid sjukdomen kommer T-lymfocyter som aktiverats perifert att migrera över blod-hjärnbarriären in i centrala nervsystemet, för att där orsaka en autoimmun reaktion mot neuronens myelin. B-lymfocyter deltar också i reaktionerna. Reaktionen leder till neuron- och axonskada, med ärrbildning (skleros) som följd (4). Åldersgränsen för POMS definieras lite olika enligt regionen och källorna. I många regioner avser man med POMS en multipel skleros som debuterat innan 18 års ålder, men i vissa områden en sjukdom som debuterat innan 16 års ålder.

MS hos barn och unga är sällsynt men en mer exakt prevalens och incidens i världen är fortfarande långt okända, då endast enstaka incidensstudier finns till hands (8). Prevalensen och incidensen verkar dock ha stigit på den senaste tiden i världen, även hos barn och unga (3, 9).

Enligt olika studier utgör fallen av MS hos barn och unga 1,7–5,6 % av det totala antalet fall av MS (3). Incidensen är högst hos unga i åldern 13–16 år (3) och under 1 % av alla fall av MS debuterar innan 10 års ålder (10). Man uppskattar att incidensen av POMS ligger mellan 0,66–1,66/100 000 barn och unga/år (11), med lägst incidens hos under 10-åringar (ca 0,09/100 000 personer/år) och högst i åldern 14–15 år (ca 2,64/100 000

personer/år) (8). Den uppskattade incidensen varierar dock mycket enligt region, i olika studier från så lågt som 0,05 till så högt som 2,85 per 100 000 per år (9).

Både flickor och pojkar under 10 år drabbas av MS i samma utsträckning och ingen märkbar skillnad i incidens mellan könen har påträffats i denna åldersgrupp. Av över 10-åringar drabbas däremot oftare flickor av MS (11). I en studie från 2002 uppskattades incidensen av MS hos flickor i åldern 13–14 år vara 3,5–7,67-faldig jämfört med den hos pojkar (10). I en svensk retrospektiv registerstudie var flickornas andel av de insjuknade ca 70 % (12). Medianåldern för POMS-diagnos är runt 12 år (11).

Den exakta patogenesen är fortfarande okänd och troligen multifaktoriell, dvs. både genetik, miljö och livsstilsfaktorer torde inverka på sjukdomens uppkomst. Kända riskfaktorer för MS, även hos barn, är en låg D-vitaminhalt (låg exponering för solljus), infektion med Epstein Barrs virus (EBV), övervikt och rökning (13, 14). HLA-vävnadsantigenen HLA-DRB1*1501 är också en betydande genetisk riskfaktor hos barn och unga med MS (15).

Symtomen vid POMS är mycket varierande, enligt lesionernas lägen i centrala nervsystemet (CNS). Typiska akuta symtom är olika sensoriska bortfall, motoriska symtom, hjärnstamssymtom, lillhjärnssymtom och optikusneurit (3). Pyramidala symtom ses hos uppskattningsvis ca 65 %, hjärnstamssymtom hos 37 %, optikusneurit hos 34 % och ADEM hos 15 %; transversell myelit ses endast hos ca 7 % (11).

Hos barn och unga är dock en ADEM-lik debut vanligare än hos vuxna med MS; denna ADEM-lika process kännetecknas av encefalopati. ADEM-symtom är vanligast hos barn under 10 år jämfört med äldre barn (36 % versus 9 %) (11). Dessutom kännetecknas pediatrik MS relativt ofta av symtom från lillhjärnan eller hjärnstammen, som debuterande symtom, i jämförelse med MS hos vuxna (14).

Barn och unga med MS utvecklar sällan permanenta fysiska eller neurologiska problem under själva barndomen, men däremot blir trötthet, depression, ångest och kognitiva symtom mycket betydande för den unga och påverkar livskvaliteten betydligt i negativ riktning, vilket ytterligare bekräftades i en studie av 106 barn och unga med MS (16). Trötthet är mycket vanligt hos MS-patienter och t.o.m. 30–50 % av barn och unga med MS utvecklar betydande trötthet och snabb uttrötthet. I studien diagnosticerades dessutom 22 % med depression (16). Enligt andra studier utvecklar 30–50 % av barnen betydande kognitiv dysfunktion och hos en betydande del (ca 18 %) utvecklas de

kognitiva symtomen redan vid MS-debuten (14). Främst uppmärksamheten, namngivning av föremål, talets flyt, spatialt minne, exekutiva funktioner och abstrakt tänkande drabbas negativt vid MS hos barn och unga (11, 14).

De allra flesta barn och unga med MS har en relapserande-remitterande form av MS (skovvis förlöpande MS). Enligt olika källor lider runt 98 % av barn och unga av en relapserande-remitterande form (3, 16, 17), jämfört med MS hos vuxna där ca 84 % av patienterna diagnosticeras med en relapserande-remitterande form (3). Endast runt 2 % av barn och unga med MS drabbas av en primärprogressiv form av MS enligt en större retrospektiv svensk registerstudie (12).

Vid MS hos barn och unga är de akuta symtomen ofta mer aggressiva och polyfokala. I hjärnbiopsier och vävnadsprover från obduktioner har man visat att axonskadan är mer omfattande i de inflammatoriska lesionerna hos barn, jämfört med vävnadsprover av vuxna (3). Dessutom är risken för relapser extra hög tidigt efter debuten, speciellt hos mycket unga MS-patienter (under 12 år), hos vilka också prognosen verkar vara sämre (14). Trots detta tenderar barn och unga att ha en bättre förmåga till återhämtning efter den första episoden, troligen tack vare en bättre förmåga till neuroplasticitet (3).

Även om POMS tenderar att fortskrida långsammare än den vuxna formen, hinner sjukdomen fortskrida till betydande funktionsbortfall redan i ett tidigare skede av livet, jämfört med patienter som först insjuknar i vuxen ålder (8). I en europeisk studie av 394 barn och unga med MS uppskattade man att runt hälften av POMS-fallen fortskrider till sekundärprogressiv MS inom ca 28 år efter diagnos (17). I samma studie uppskattade man att funktionsbortfallet fortskridit till EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, se tabell 1) 4.0 vid åldern 34,6 år (median), EDSS 6.0 vid 42,2 år (median) och EDSS 7.0 vid 50,5 år (median) (17).

I en intressant studie av Bartels et al. från 2019 (18) visades att barn och unga med MS hade en märkbart mindre hjärnvolymer, mindre mängd vit och grå substans samt förstörade ventrikelvolymer, mätt med MRI, i förhållande till friska kontroller. Förändringarna var synliga redan vid sjukdomsdebuten och dessa blev tydligare i MRI-bilderna under två år av uppföljning. En större sjukdomsaktivitet verkade också höra samman med en större förlust av hjärnvävnad (18). Det är således felaktigt att anta POMS för en benignare form av MS, då ett funktionsbortfall som motsvarar EDSS 6.0 redan uppnås i medeltal 10 år tidigare hos barn och unga med MS, jämfört med vuxna med MS (19).

Tabell 1. EDSS-skalan (*Expanded Disability Status Scale*), ungefärliga klasser. Modifierad på basen av <https://www.msopas.fi/ms-asiaa/ms-taudin-seuraaminen/ms-taudin-fyysisten-oireiden-seuranta>, hämtat 8.1.2023.

EDSS 0.0	Normal neurologisk status
EDSS 1.0	Ingen funktionsnedsättning, minimala fynd i ett funktionellt system (FS)
EDSS 2.0	Minimal funktionsnedsättning i två FS
EDSS 3.0	Måttlig funktionsnedsättning
EDSS 4.0	Betydande funktionsnedsättning, men kan gå 500 m utan hjälpmedel eller vila.
EDSS 5.0	Betydande funktionsnedsättning. Kan gå 200 m utan hjälpmedel eller vila.
EDSS 6.0	Behöver hjälpmedel för att gå 100 m.
EDSS 7.0	Använder rullstol.
EDSS 8.0	Tillbringar en stor del av dagen i bädden.
EDSS 9.0	Bunden till sängläge.
EDSS 10.0	Död pga. MS-sjukdom

MS-diagnosen baserar sig på de kliniska fynden, MRI-bilder och likvorprover. För de diagnostiska kriterierna, se tabell 2. Även för diagnostiken av MS hos barn och unga används McDonald 2017-kriterier och kriterierna kan användas oberoende barnets ålder (även barn yngre än 11 år). De nyaste McDonald 2017-kriterierna tar också i beaktande oligoklonaliteten i likvor, varför specificiteten är litet lägre än den vid 2010-kriterierna – men tack vare denna inklusion är både sensitiviteten och noggrannheten högre i de nyare kriterierna (20, 21).

I en studie av Fadda et al. (2018) uppskattades sensitiviteten hos McDonald 2017-kriterierna till ca 71 % och specificiteten till 95 %, i jämförelse med McDonald 2010-kriterierna som uppskattades ha en sensitivitet av ca 53 % och en specificitet av ca 97 % hos barn och unga. Det positiva prediktiva värdet var 82 % och det negativa prediktiva värdet 91 % (21).

I en studie av Hacoheh et al. (2020) uppskattades sensitiviteten hos de nyare McDonald 2017-kriterierna hos barn och unga vara 84,0 % jämfört med 46,8 % enligt de tidigare 2010-kriterierna, medan den nya specificiteten uppskattades vara 91,9 % jämfört med 96,8 % enligt de tidigare kriterierna. Hacoheh et al. uppskattade även att den diagnostiska noggrannheten var högre med de nya kriterierna (87,2 %) jämfört med de tidigare kriterierna (66,7 %) (20).

Tabell 2. McDonalds 2017-kriterier för relapserande-remitterande MS. Modifierat på basen av God medicinsk praxis-rekommendationen ”MS-tauti”.

Typiska MS-symtomperioder	Objektivt kliniskt eller parakliniskt bevis med anknytning till nuvarande symtom eller tidigare skov och som avser ett visst anatomiskt område	Tilläggsinformation som krävs för en MS-diagnos
Minst 2 kliniska symtomperioder	Minst 2	Andra differentialdiagnoser har uteslutits
Minst 2 kliniska symtomperioder	1 (anamnes om tidigare symtomperiod, härleds till ett särskilt anatomiskt område med kliniska fynd)	Andra differentialdiagnoser har uteslutits
Minst 2 kliniska symtomperioder	1	Lokal dissemination (DIS)*
1 klinisk symtomperiod	Minst 2	Tidsmässig dissemination (DIT)** eller oligoklonala band i likvor
1 klinisk symtomperiod	1	DIS* <u>och</u> DIT** (oligoklonala band i likvor)
* DIS: lokaliserad dissemination – en ny symtomperiod i ett nytt anatomiskt område eller en eller flera lokala MRI-lesioner med minst två av följande lokaliseringar: periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, intratentorial, ryggmärg.		
**DIT: tidsmässig dissemination – en ny symtomperiod eller en ny MRI-lesion eller oligoklonala band i likvor.		

Källa: MS-tauti, God medicinsk praxis-rekommendation. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Neurologiska Föreningen i Finland. Finska Läkarföreningen Duodecim, 2020 (hänvisning 8.1.2023).

Eftersom POMS är mycket sällsynt hos barn och unga måste man beakta flera andra differentialdiagnoser innan man kan fastställa eller ens överväga POMS-diagnosen. ADEM och ON relapserar hos en del barn och unga och kan således lätt misstas för POMS. Även flera metabola, genetiska och cancersjukdomar kan orsaka en rad olika neurologiska symtom, som alla kan påminna om POMS. Hos barn och unga är dock speciellt NMO och MOGAD viktiga differentialdiagnoser, som man inte får förbise i diagnostiken (11). Förekomst av MOG-antikroppar talar starkt emot POMS, men däremot starkt för ADEM eller en MOG-associerad sjukdom (21).

Tabell 3. Differentialdiagnoser för MS hos pediatrika patienter. Modifierad efter Deiva et al. (11)

- Neuromyelitis optica (NMO)
- MOG-associerad sjukdom (MOGAD)
- Akut disseminerad encefalomyelit, multifasisk (mADEM)
- Återkommande optikusneurit
- Inflammatoriska sjukdomar som drabbat CNS: CNS-vaskuliter, systemisk lupus erythematosus, Behcets sjukdom, neurosarkoidos
- Genetiska och metabola sjukdomar: bl.a. Leighs sjukdom, X-länkad adrenoleukodystrofi, CADASIL, Aicardi-Goutières sjukdom
- Tumörer och cancersjukdomar: bl.a. oligodendrogliom, astrocytom, lymfom

Rekommendationen är en tidigt inledd och effektiv behandling vid POMS. *International Paediatric MS Study Group* (IPMSSG), som sammanställt den hittills enda officiella rekommendationen för behandling av POMS år 2012, rekommenderade interferon beta-1a eller glatirameracetat för behandling av barn och unga med MS (22). Interferon beta och glatirameracetat är trygga även hos barn, med en säkerhetsprofil som motsvarar den hos vuxna (3). Om inte den första linjen av läkemedel lyckas förhindra relaps tillräckligt effektivt har man vanligen prövat läkemedel som fingolimod, natalizumab och rituximab, tack vare de nyare läkemedelsstudierna hos barn och unga (se nedan). Även mitoxantron, cyklofosfamid och daclizumab har i vissa fall använts (3).

I den första prospektiva och internationella multicenterstudien gällande säkerheten hos interferon beta hos barn och unga (BETAPAEDIC) (22), vid vilken patienterna uppföljdes under två års tid, reducerades antalet relaps med i medeltal 1,0 från patienternas tidigare antal relaps. Det årliga relapsantalet i studien var i medeltal 0,7. Svårare biverkningar var få till antalet och alla dessa var övergående (höga leverenzymhalter, benign intrakranial hypertension, depression och nefrotiskt syndrom) (22).

I den första randomiserade placebo-kontrollerade läkemedelsundersökningen hos barn (PARADIGMS) (23) jämfördes effekten hos fingolimod med den hos interferon beta hos totalt 215 patienter i 25 länder. Det årliga relapsantalet var i medeltal 0,12 under fingolimodbehandlingen, jämfört med ett årligt relapsantal i medeltal av 0,67 med interferon beta (82 % reduktion av antalet årliga relaps) under 24 månaders uppföljning. Tiden till den första relapsen var över 720 dygn med fingolimod och 488 dygn med

interferon beta. Antalet allvarligare biverkningar påträffades dock hos 16,8 % av patienterna som erhöll fingolimod, jämfört med 6,5 % av patienterna som erhöll interferon beta. Allvarligare biverkningar som rapporterades för fingolimod var förhöjda leverenzymhalter i serum, leukopeni och lymfocytopeni (23).

I en andra randomiserad placebo-kontrollerad läkemedelsundersökning, TERIKIDS (24), jämfördes effekten av p.o. teriflunomid med effekten av placebo hos barn i åldern 10–17 år med MS på kliniker från 22 olika länder i världen under ca två års tid. Av 166 barn och unga erhöll 109 teriflunomid och 57 placebo. Under 96 veckor visade man att teriflunomid kunde reducera antalet nya eller förstörade CNS-lesioner (T2-viktade lesioner) med 55 % i jämförelse med placebo (relativ risk 0,45) och antalet gadolin-förstärkta lesioner med 75 % (relativ risk 0,25) – men att det inte fanns några statistiskt betydande skillnader i tiden till den första kliniska relapsen mellan teriflunomid och placebo. Biverkningar typiska för teriflunomid var övre luftvägsinfektioner, parestesier, buksmärta, alopeci och förhöjd kreatinkinashalt i serum. Fyra patienter som erhöll teriflunomid utvecklade dock akut pankreatit (två fall) och förhöjda pankreasenzymhalter (två fall). Förändringarna i EDSS-poängen skilde sig inte heller mellan grupperna (24).

I en tredje studie, FOCUS (25), undersöktes både effekten och biverkningarna hos barn och unga med MS som fick dimetylfumarat. Antalet patienter var dock lågt i studien (22 patienter). Antalet T2-lesioner i MRI reducerades markant under 8 veckor av behandling och inga svåra biverkningar observerades, även om 91 % utvecklade milda biverkningar. Säkerhetsprofilen motsvarade alltså den hos vuxna och varken allvarliga infektioner eller lymfocytopeni uppdagades. Den årliga relapshastigheten var 1,5 innan behandlingen och 0,8 under 24 veckor av behandling med dimetylfumarat. Femton av 22 patienter hade inga relaps under behandlingen. Studien saknade en kontrollgrupp, men dimetylfumarat kan utifrån studien antas vara ett relativt säkert val även hos barn och unga (25).

I en studie av 101 patienter undersökte man effekten och säkerheten av natalizumab hos barn och unga med relapsrande-remitterande MS (26). Under behandlingen reducerades den årliga relapshastigheten från $2,3 \pm 1,0$ (året innan natalizumab inleddes) till $0,1 \pm 0,3$ under natalizumab-behandlingen. Också medeltalet av EDSS-poängen sjönk från $2,6 \pm 1,3$ vid början av studien till $1,8 \pm 1,2$ vid det sista kontrollbesöket. Vid det sista kontrollbesöket hade 58 % av patienterna fortfarande inte haft en klinisk relaps eller några nya fynd i MRI-bilderna. Dessutom hade natalizumab en god säkerhetsprofil och

tolereras väl av de flesta. Natalizumab kan alltså användas som ett andra linjens läkemedel då den första linjens läkemedel inte varit tillräckligt effektiva. En fruktad känd risk med natalizumab är reaktivering av JC-virus, som leder till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Risken för PML kan minimeras under natalizumab-behandlingen genom att screena för anti-JCV-antikroppar innan man inleder behandlingen. Verkningarna hos natalizumab på lång sikt är dock okända (26).

Rituximab har också använts vid MS *off-label*, både hos vuxna och barn. Rituximab används vid olika inflammatoriska tillstånd i CNS (speciellt NMO och MOGAD), men flera mindre observationsstudier hos vuxna har visat att det troligen är både ett säkert och effektivt alternativ vid MS. Det finns tills vidare inte tillräcklig information för att ge några rekommendationer om doseringen och behandlingens längd (27).

2.3 Akut disseminerad encefalomyelit

De första rapporterna om sjukdomstillstånd som motsvarar vår moderna uppfattning om akut disseminerande encefalomyelit (ADEM) härstammar redan från 1800-talet (28). ADEM anses vara en autoimmun sjukdom som kännetecknas av encefalopati (se nedan) och multifokala lesioner i hjärnan (29). ADEM är den vanligaste typen av ADS hos barn och unga (30) och utgör upp till en tredjedel av alla fall av ADS hos småbarn (1).

ADEM är sällsynt och incidensen uppskattas vara 0,2–0,6/100 000 barn per år; incidenstopparna ses främst under vintrarna och vårarna (28, 29, 31). Främst barn i åldern 3–7 år drabbas, sannolikt litet oftare pojkar. De flesta fall, runt 75 %, föregås av en övre luftvägsinfektion eller mag-tarminfektion (29, 31). ADEM uppträder i hela världen, men incidensen verkar vara högre ju längre man rör sig från ekvatorn, enligt vissa källor – detta är ett fenomen som också ses hos MS (28, 32).

Barnet har ofta en infektion, vanligen 2 dygn till 4 veckor, innan ADEM-debuten (28, 31). Flera virusinfektioner verkar höra samman med ADEM, bland annat varicella-zoster, influensa, enterovirus och coronavirus, inklusive Covid-19 (28, 29, 33). Däremot saknas övertygande bevis för att vaccinationer skulle medföra en ökad risk för ADEM (29, 34), då risken att utveckla ADEM efter insjuknad mässling är flera gånger högre än efter vaccination för mässling (29).

Den exakta patogenesen bakom ADEM är inte känd. Man tror att patogenesen involverar s.k. molekylär härmning (eng. *molecular mimicry*), då man har visat att olika myelinproteiner, som MBP (*myelin basic protein*), PLP (*proteolipid protein*) och MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) uppvisar vissa likheter med både viruskomponenter och andra mikrober (29, 34). Dessa myelinproteiner spelar en viktig roll på oligodendrocyternas cellmembran och för bildning och upprätthållande av myelinsidor i CNS (35). Det finns vissa bevis för att MOG direkt kan aktivera komplementsystemet (C1q, C3d) och anti-MOG-antikroppar (MOG-IgG) har påträffats hos 1/3 till 2/3 av barn med ADEM (28, 34, 35).

Man anser numera att MOG-IgG-seropositivitet utgör en egen sjukdomsentitet, s.k. MOG-associerad encefalomyelit (MOGAD). MOGAD har en klinisk bild som kan påminna om ADEM, encefalit, NMO, optikusneurit och transversell myelit. Hos barn är den vanligaste MOGAD-fenotypen just MOG-IgG-positiv ADEM (35, 36). MOG-antikroppar påträffas däremot sällan hos barn med MS, likaså sällan vid aquaporin-4-antikroppspositiv NMO (36).

Det finns också en andra hypotes om hur ADEM utvecklas. Enligt denna kommer en CNS-skada att ske i samband med infektionen, då ett neurotropiskt virus skadar blodhjärnbarriären – vilket i sin tur får autoantigener från CNS att läcka ut i blodomloppet. Detta läckage av autoantigener leder till störningar i den immunologiska toleransen, varefter autoreaktiva inflammatoriska celler kan börja anfälla proteiner i hjärnan och ryggmärgen (28).

Även vissa genetiska faktorer verkar öka risken för ADEM. ADEM-patienter har enligt enstaka studier oftare en HLA-DRB1-haplotyp (31), men de exakta mekanismerna bakom den ökade risken för sjukdomen är fortfarande långt okända. Man kunde således tolka att patogenesen är en kombination av både miljöfaktorer, infektioner och genetiken, vilka alla bidrar till att blodhjärnbarriären lättare skadas och därmed möjliggör initiering av en autoimmun attack, via både molekylär härmning och neurotropiska mekanismer.

ADEM orsakar mångfacetterade symtom. För diagnosen krävs per definition alltid encefalopati, som kännetecknas av irritabilitet, konfusion och sänkt medvetandegrad. De olika neurologiska symtomen varierar enligt de områden av centrala nervsystemet som drabbats av demyeliniseringen. Cole et al. (34) har utifrån tidigare studier uppskattat prevalensen av de typiska symtomen och fynden som ses vid ADEM. Encefalopati sågs

hos 100 % (per definition). Symtom som lätt förväxlas med infektioner och meningism, sågs hos en betydande andel patienter, speciellt innan de typiska ADEM-symtomen utvecklas: feber hos 12–68 %, huvudvärk hos 6–64 % och epileptiska anfall hos 12–50 %. Dessa prodromala symtom varar ofta i 3–4 dygn (34). ADEM förväxlas således lätt med infektiiv meningit och meningoencefalit och de flesta patienter behandlas till en början på basen av infektionsmisstanke med empiriska antibiotika (29). Andra vanliga symtom och fynd vid ADEM är avvikelser i kranialnervsstatus (18–39 %), pyramidaltecken (18–60 %), tecken på sjukdom i lillhjärnan – till exempel ataxi (36–47 %), talrubbingar (7–44 %), störningar i miktionen (6–25 %), optikusneurit (1–15 %) och perifera sensoriska bortfall (0–9 %) (31).

ADEM-diagnosen baserar sig på den kliniska bilden, likvorprover, MRI-fynden i hjärna och ryggmärg samt uteslutande av andra sjukdomar. MRI-fynden är vanligen bilaterala, icke-välavgränsade asymmetriska och ofta stora (över 2 cm) lesioner; både vit och grå substans kan drabbas, både i kortex och djupare områden av hjärnan (28). Periventrikulär vit substans drabbas sällan vid ADEM och periventrikulära lesioner tyder oftare på MS (29). Lesionerna vid ADEM kan utvecklas med en fördröjning och ses inte alltid i MRI-bilderna de första dyggen (28). Ryggmärgslesioner av olika stor utbredning, från enstaka ryggmärgssegment till longitudinellt utbredda lesioner (LETM), kan också påträffas i MRI-bilder av ryggmärgen (29). Man rekommenderar kontroll-MRI-bilder vid ca 3 månader, eftersom en del patienter utvecklar multifasisk ADEM eller MS (28).

Specifika likvorundersökningar för ADEM saknas tills vidare (34). Likvor kan vara helt normal eller uppvisa mild pleocytos (hos 28–86 %; lymfocytär eller monocytär) och ökad proteinhalt (hos 23–66 %) (28). Oligoklonala band har påträffats övergående, i olika studier hos 0–29 % av patienterna (31). Ihållande oligoklonala band i likvor är ett kännetecken för MS (28). Inflammationsmarkörer i blodet avviker hos cirka hälften av alla barn med ADEM: leukocytos, förhöjd CRP-halt eller förhöjd sänka – vilket kan vara svårt att skilja från immunresponserna vid en infektion (28, 29).

EEG tas ofta rutinmässigt vid ADEM, för närmare utredning av encefalopati och möjliga epileptiska anfall. Epileptiska anfall påträffas hos upp till 16 % av patienterna. EEG avviker hos de flesta med ADEM, under de akuta faserna, men avvikelserna är ospecifika. Typiska EEG-fynd är diffust långsammare aktivitet (hos upp till 88 %) och fokala s.k. spikar hos ca 25 % (34).

Differentialdiagnoserna som bör beaktas är många, både andra förvärvade demyeliniserande sjukdomar och infektioner (akuta och kroniska), autoimmun encefalit (bl.a. anti-NMDA-receptorencefalit och limbisk encefalit), genetiska sjukdomar (bl.a. mitokondriala sjukdomar och leukodystrofi), maligniteter, reumatiska tillstånd, neurosarkoidos och vaskuliter (37).

Man rekommenderar att testa för MOG-antikroppar och aquaporin-4-antikroppar i serum hos alla patienter med misstänkt ADEM eller någon ADS (29). Aquaporin-4-antikroppar är en specifik markör för NMO (specificitet upp till 99 %) (34). Monofasisk ADEM kan höra samman med övergående MOG-antikropppositivitet, men ihållande förhöjda halter av MOG-antikropparna tyder på ett relapserande MOG-associerat tillstånd (MOGAD) (38).

Man bör överväga en annan diagnos, som MS, MOGAD eller NMO, hos barn med minst tre ADEM-episoder (31). Palilo et al. (28) argumenterar för att vissa MRI-fynd snarare tyder på MS än ADEM, redan vid den första ADEM-liknande episoden. MS-diagnosen är alltså sannolik om minst två av följande tre fynd påträffas i MRI-bilderna: minst två periventrikulära lesioner, förekomsten av hypointensa svarta hål i T1-viktade bilder och avsaknad av ett bilateralt inflammatoriskt mönster.

Ihållande förhöjda MOG-antikroppshalter i serum kan också höra samman med ADEM-ON. Typiskt för ADEM-ON är återkommande unilateral optikusneurit, varav vissa episoder av ON ses i kombination med andra ADEM-liknande symtom (28).

Det finns tills vidare inte tillräckligt med randomiserade kontrollerade studier för hur ADEM optimalt bör behandlas. Behandlingsprotokollet baserar sig sålunda på mindre observationsstudier, klinisk erfarenhet och expertutlåtanden. Finländska experter rekommenderar i första hand stora doser av intravenös metylprednisolon – i andra hand i huvudsak intravenös immunoglobulinbehandling (IVIG) eller plasmaferes (30).

ADEM är oftast en monofasisk sjukdom, dvs. barnet har oftast endast en sjukdomsepisod. Oftast ses full återhämtning inom 4–6 veckor (29), hos en del även full återhämtning i MRI-kontrollbilderna inom 3 månader – men nyare studier tyder dock på att bestående radiologiskt synliga förändringar är möjliga (37). Ca 25 % av barn som utvecklar ADEM kräver intensivvård (28, 34). Patienter som utvecklar ihållande förhöjda halter av MOG-antikroppar löper troligen en ökad risk för återfall, varför en del experter rekommenderar nya kontrollprover av MOG-antikroppshalten 6 månader och på nytt ännu 1 år efter

ADEM-episoden (36). ADEM har en akut mortalitet av till och med 3 % (28, 37). I en meta-analys av Burton et al. (39), i vilken 7 studier inkluderats (totalt 105 patienter), undersöktes den neuropsykologiska återhämtningen efter ADEM. Burton et al. hittade inget betydande negativt samband mellan ADEM och den neuropsykologiska funktionen, men det fanns vissa tecken på (icke-signifikanta, $p = 0,06$) att speciellt processeringshastigheten sjunker och risken för bland annat depression och ångest ökar. I samma arbete av Burton et al. (39) gjordes en systematisk översikt, i vilken rapporterades en nedsättning i uppmärksamheten hos 17–66 % och symtom av depression och ångest hos 23–62 %. I andra tidigare studier har man uppskattat att enstaka eller flera kognitiva symtom (tyvärr ospecificerat exakt vilka) kvarstår hos till och med 56 % (28). Det saknas således fortfarande högkvalitativa prospektiva studier av de eventuella följderna ADEM kan medföra på lång sikt.

2.4 MOG-associerad sjukdom

Myelin-oligodendrocytglykoprotein (MOG)-antikroppsassocierad sjukdom (MOGAD, *myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*) anses numera vara en skild sjukdomsentitet, med en klinisk bild som påminner om de andra förvärvade dyemyeliniserande sjukdomarna, speciellt relapserande förvärvade demyeliniserande tillstånd som multifasisk ADEM och aquaporin-4-seronegativ NMO (40, 41). MOG-proteinet uttrycks på myelinskidorna och oligodendrocyterna och utgör endast ca 0,5 % av myelinets innehåll (42). MOG-antikroppar orsakar demyelinisering *in vitro* och kan i laboratorieförhållanden inducera autoimmun encefalomyelit (43).

Först antog man att MOG-antikroppar var en markör för MS, men numera vet man att MOG-antikroppar endast påvisas hos en liten del av alla MS-patienter och MOG-positivitet talar snarare emot MS-diagnosen (44). MOG-associerade sjukdomar är fortfarande ett relativt okänt sjukdomsspektrum, då MOG-antikropparna relativt nyligen upptäckts och ett cellbaserat test som påvisade MOG-antikroppar från serum beskrevs först år 2011 (45). Numera inkluderas även återkommande encefaliter, leukodystrofi-likla tillstånd och olika icke-klassificerade tillstånd till MOGAD (44).

MOG-antikroppar påträffas oftare hos barn med en ADS jämfört med vuxna. I en holländsk studie av de Mol et al. (43) med serumprover från 196 under 18-åringar uppskattades incidensen av MOG-positivitet hos barn och unga vara 3,1 per 1 miljon barn

och år, vilket är en större del än befolkningen som helhet (uppskattningsvis 1,3 per 1 miljon per år). Medianåldern för symtomdebuten var 8,7 år hos barn. I studien var 34 av 196 barn positiva för MOG-antikroppar (17 %) och skillnader mellan könen påträffades inte (43). Enligt olika studier testar 17–32 % av alla barn med en ADS positivt för MOG-antikroppar (43, 46). De Mol et al. resonerar dessutom för att incidensen kan vara ännu större än de som framkommit i studien, då en del av fallen av MOGAD tenderar att vara milda och därför lätt kan gå oupptäckta i befolkningen.

MOGAD kan indelas i monofasiska former och relapserande former (dvs. minst 30 dygn har förlöpt sedan den föregående kliniska episoden). Både de monofasiska och relapserande formerna indelas enligt den kliniska bilden i ADEM-, ON-, TM-, NMO-, encefalit- respektive leukodystrofi-lik fenotyp. Den kliniska bilden för ADEM, ON, TM och NMO har beskrivits i respektive delkapitel. Encefalit-lik MOGAD kännetecknas av epileptiska anfall och kortikala lesioner. Leukodystrofi-lik MOGAD kännetecknas av encefalopati, ataxi och möjligen epileptiska anfall (44). MOG-seropositiviteten kan vara övergående vid akut demyelinisering och ihållande förhöjda halter av MOG-antikroppar verkar snarare höra samman med relapserande sjukdomsformer (40). Äldre barn verkar oftare utveckla en relapserande MOGAD (44).

Även MOGAD, likt ADEM, föregås av en infektionssjukdom i upp till 60 % av fallen (40). De vanligaste fenotyperna av MOGAD hos barn är ADEM (41–46 %), ON (18–30 %) och TM + NMO (11–18 %; NMO:s andel runt 4 %) (43, 44). ON är ofta bilateral vid MOG-positivitet (40), i 29–43,9 % av fallen enligt vissa studier (43, 47). Isolerade hjärnstamssyndrom är mycket sällsynta, likaså MS hos barn med MOG-seropositivitet (43).

I en kohortstudie av 210 barn (41) fann man att MOG-antikroppar talar emot MS-diagnosen och att en monofasisk form av MOGAD oftare påträffades hos yngre pojkar. På basen av studien uppskattade man att MOG-antikroppar är positiva i ca 25 % av fallen av CIS och endast i 8 % av fallen av MS (41). Däremot är nästan alla barn med multifasisk ADEM MOG-seropositiva. En del barn med ADEM utvecklar återkommande ON (ADEM-ON) och även majoriteten av dessa barn är MOG-seropositiva (44).

Det saknas dock omfattande studier för hur MOGAD skiljer sig från sina MOG-seronegativa motsvarigheter. I vissa studier har man intressant nog visat att MOG-seropositiv ADEM verkar höra samman med färre emotionella och beteendemässiga

problem i samband med encefalopatin, jämfört med de MOG-seronegativa formerna av ADEM (5 % respektive 43 %). Dessutom verkar MOG-seropositivitet oftare höra samman med myelit (93 %, jämfört med 33 % vid seronegativitet), men denna myelit är oftare asymtomatisk jämfört med myelit hos MOG-seronegativa patienter (38 % versus 0 %) (44). MOG-positiv myelit verkar också oftare drabba nedre delar av ryggmärgen – torakala och lumbala nivåer, även conus medullaris – ett mönster som varken är typiskt för MS eller NMO (29).

Misstänker man en ADS rekommenderas att man också testar för MOG-antikroppar, vilket beskrivits tidigare. I en stor del av ADEM-fallen (upp till 50 %) hos barn påträffas MOG-antikroppar (44) och antikroppstitern verkar vara större hos yngre barn (< 5 år) jämfört med äldre barn, enligt en kohortstudie av 210 barn (41). MOG-seronegativa barn utvecklade inte heller MOG-antikroppar i ett senare skede, enligt samma författare (41).

Jarius et al. (48) har sammanfattat typiska kliniska, serologiska och radiologiska kännetecken för MOGAD och utgående från dessa givit ett förslag på diagnostiska kriterier för MOGAD-spektrets tillstånd (se tabell 4 nedan). Typiska MRI-fynd vid MOGAD går utöver omfattningen av denna avhandling. Många frågor är fortfarande obesvarade då det gäller MOGAD som en egen klinisk entitet, ny information tillkommer kontinuerligt och exakta diagnostiska kriterier har inte ännu kunnat fastställas (46).

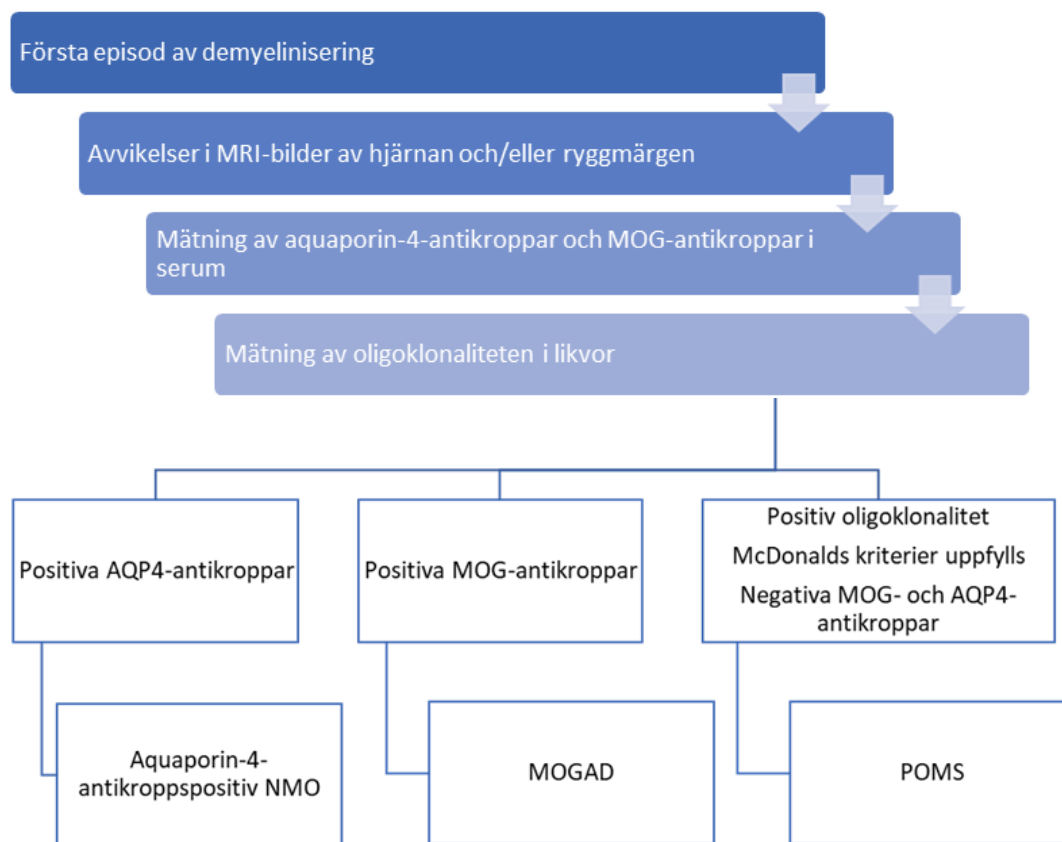
Tabell 4. Förslag om diagnostiska kriterier för MOGAD.

Monofasisk eller relapserande akut ON, myelit, hjärnstamsencefalit eller encefalit eller en kombination av dessa.
Positiva MOG-antikroppar i serum.
MRI- eller elektrofysiologiska fynd för demyelinisering (t.ex. positiva VEP-fynd vid isolerad ON).

Tabellen har modifierats efter Jarius et al (48). VEP = visuella reaktionspotentialer.

Jarius et al. identifierade också faktorer som talar emot en MOGAD-diagnos. En progressiv neurologisk funktionsnedsättning under veckor-månader, plötslig symtomdebut (under mindre än 4 timmar), fingerlika lesioner runt ventriklerna (s.k. Dawson-fingrar) i MRI-bilder och lesioner som inte förändras och förstärks med kontrastämne i MRI-bilder, MOG-antikroppar endast i likvor och inte i serum eller endast låga halter av MOG-antikroppar i serum, tecken på perifer demyelinisering och/eller oligoklonala band talar alla emot MOGAD som diagnos (48). Differentialdiagnoser som i dessa fall kommer i fråga är MS, CNS-vaskuliter, tumörer, autoimmuna encefaliter,

hjärninfectioner (meningit, encefalit), progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) och olika genetiska metabola sjukdomar (40).



Figur 2. Föreslagen algoritm för differentialdiagnostik mellan aquaporin-4-positiv NMO, MOGAD och POMS. Algoritmen är lånad av Brujstens et al. (44).

MOGAD-anfallen och relapserna behandlas i allmänhet med höga doser i.v. kortikosteroider (49), varefter dosen vanligen sänks stegvis under flera veckor med en p.o. kortikosteroid. Relapsar är dock vanliga i samband med dossänkningen (40). Misslyckas kortikosteroidbehandlingen, eller i svåra/livshotande anfall, har man vanligen använt IVIG eller plasmaferes (49).

Enligt en studie av Ramanathan et al. (50) från Australien och Nya Zeeland med 59 patienter (varav 26 barn) svarar MOGAD-patienter väl på kortikosteroider, IVIG, rituximab eller mykofenolatmofetil, men relapsrisken är hög (upp till 70 %) vid låga upprätthållande doser av kortikosteroider (under 10 mg per dygn) eller efter att man avslutat kortikosteroidbehandlingen. Kortikosteroider visades också vara effektivare att reducera relapserna än andra immunosuppressanter (risk för relapsar 5 % versus 38 %).

En stor del av fallen är dock monofasiska hos barn, enligt en europeisk studie av 102 barn (47), vilket talar emot behovet av och indikationen för långvarig immunosuppressiv behandling. Man rekommenderar dock i allmänhet en upprätthållande behandling vid relapserande MOGAD-fenotyper; läkemedel som ofta använts under längre tider är azatioprin, mykofenolatmofetil, rituximab, IVIG eller cyklofosfamid (40, 47). MS-läkemedel verkar inte vara effektiva vid MOGAD (40), utan kan snarare vara skadliga (50). Randomiserade kontrollerade studier saknas dock tills vidare för en optimal behandling av MOGAD (40).

I studien av Ramanathan et al. (50) hade en stor del av patienterna (51 %) residualsymtom, ännu efter 61 månader av uppföljning. ON-patienterna hade i allmänhet en bättre EDSS-poäng, jämfört med patienter med andra fenotyper, medan myelit-patienterna tenderade att ha de mest besvärande funktionsbortfallen (oddskvot 3,56 för en EDSS av minst 2,0).

2.5 Transversell myelit

Transversell myelit (TM) hos barn är en förvärvad immunmedierad neurologisk sjukdom, som anses höra till de demyeliniserande sjukdomarna och kännetecknas av immunmedierad skada i ryggmärgen (51, 52).

Transversell myelit är ett mycket sällsynt tillstånd, med en uppskattad årlig incidens av ca 2 per 1 miljon barn under 16 år. Hos prepubertala barn drabbar TM litet oftare pojkar (1,1–1,6:1), men är litet vanligare hos flickor under och efter puberteten, speciellt i Nordamerika och Europa. TM verkar ha en tudelad åldersfördelning: främst barn under 5 respektive barn över 10 år drabbas av TM (52). Medianåldern för diagnos ligger mellan 8–11 år. Speciellt tonåriga flickor med TM verkar löpa en förhöjd risk för att utveckla MS (53). Runt 20 % av alla fall av TM i befolkningen uppträder hos barn och unga under 18 år (54) och akut TM utgör ca 20 % av alla fall av ADS hos barn (52).

TM föregås i upp till 2/3 av fallen av en infektionssjukdom några veckor tidigare (51). I en retrospektiv studie med 47 fall av TM hos barn hade 28 % (13/47 barn) erhållit vaccination eller allergenspecifik immunterapi inom 30 dygn innan den akuta TM debuterade (54).

TM kan vara idiopatisk, då troligen en postinfektiv form av TM, eller utgöra en del av ett annat tillstånd – vanligen NMO, MS eller MOGAD. De flesta fall av TM är monofasiska

och idiopatiska (80 %). Typiska symtom är ryggsmärta, parestesier, hyperestesier, allodyni, känselbortfall, areflexi och muskelsvaghet av varierande svårighetsgrad i extremiteterna, även feces- och urininkontinens (51). Dessutom utvecklar de flesta barn urinretention (52). Nedsatt muskeltonus och areflexi påträffas i de drabbade extremiteterna i början, vanligen bilateralt, men med tiden tenderar dessa att övergå i ökad muskeltonus och hyperreflexi, vilket tyder på att själva kortikospinalbanan drabbats (53). Hur snabbt symtomen utvecklas varierar mycket, från så kort som 4 timmar (akut debut) upp till 3 veckor (subakut debut) (51). Oftast utvecklas akut TM under 2–4 dygn för att nå en maximal svårighetsgrad under dag 5–6 (52).

Ett förslag för diagnostiska kriterier har fastställts av *Transverse Myelitis Consortium Working Group* (TMCWG) år 2002. För diagnos krävs ryggmärgsinflammation och avsaknad av infektion i CNS. Tecken på ryggmärgsinflammation är pleocytos, förhöjt IgG-index i likvorprover eller MRI-fynd för myelit i minst ett ryggmärgssegment (51, 54). Glukoshalten i likvor är i regel normal (51), men även alla likvorfynd kan vara helt normala i upp till 50 % av patienterna (20–50 %) (52, 54). Typiskt för idiopatisk TM är längre och bredare lesioner ($> 2/3$ av ryggmärgens tvärsnitt), som sträcker sig över minst 3 ryggmärgssegment (LETM, *longitudinally extensive TM*); kortare lesioner hör däremot oftare samman med MS eller MOGAD (51). LETM ses hos 66–85 % av barn med akut TM och de flesta barn har cervikala eller cervikotorakala lesioner (64–76 %) (52). Vid oklar etiologi kan man också ha nytta av neurofysiologiska undersökningar, som undersökning av visuella reaktionspotentialer (VEP), nervkonduktionstester, elektroneuromyografi (ENMG) och optisk koherenstomografi (OCT) (51).

Viktiga differentialdiagnoser, som lätt kan förväxlas med TM på basen av symtombilden, är traumatisk ryggmärgsskada, ischemisk myelopati (t.ex. embolier), abscess, tumör, Guillain-Barrés syndrom, AVM, infektiv myelit, ADEM, NMO, MS, MOGAD, sarkoidos, SLE, Sjögrens syndrom och andra autoimmuna reumatiska sjukdomar (52).

Oligoklonala band, som är positiva i upp till 1/3 av patienterna (52), tyder ofta på MS, medan aquaporin-4-antikroppar är kännetecknande fynd för NMO. Även MOG-antikroppar bör testas av alla barn med misstänkt myelit. Påvisning av virus och bakterier är möjligt i likvor och spelar en viktig roll i differentialdiagnostiken – då exempelvis enterovirus, HIV, HSV, VZV, olika arbovirus och borrelia kan ligga bakom myelit (51).

Uppskattningsvis 66–88 % av barn med partiell akut TM och samtidiga supratentoriella lesioner i MRI utvecklar slutligen MS. Klinisk tysta lesioner i hjärnan ökar risken för att barnet slutligen diagnosticeras med MS eller NMO (52). Akut TM i kombination med illamående, kräkning eller ihållande hicka tyder starkt på att area postrema drabbats av inflammationen – vilket är ett viktigt kännetecken för NMO (53).

Vid misstanke om en myelopati måste man inleda empirisk behandling omedelbart, såvida ryggmärgskompression inte redan uteslutits. Tidigt inledd kortikosteroidbehandling förbättrar den neurologiska prognosen och ökar chanserna för återhämtning (53). Randomiserade studier gällande behandlingen av transversell myelit hos barn saknas, varför rekommendationerna baserar sig på experters utlåtande och enstaka fallstudier. Vanligen behandlas TM med i.v. metylprednisolon, med en dos av 30 mg/kg (maximalt 1 000 mg) i 3–5 dygn. Om metylprednisolon inte ensamt ger önskvärd effekt, eller inte kan användas, bör man överväga IVIG eller plasmaferes. Plasmaferes är också tryggt hos barn och vanligen ges behandlingen varannan dag under 5–7 tillfällen (10–14 dygn) (51). Även fysioterapi spelar en viktig roll för att upprätthålla funktionsförmågan, för att minimera smärtan, förhindra kontrakturer och förbättra muskelstyrkan (53).

Tyvär kommer upp till 40 % av barn med TM att utveckla betydande residualsymtom. Speciellt den motoriska återhämtningen tenderar att vara långsam och ofta ofullständig; den motoriska återhämtningen sker över flera år trots god rehabilitering (51). Återfall av TM är mycket osannolik om orsaken varit ett virus (52). I en fransk-brittisk studie (55) utvecklade 16 av 95 barn en relapserande sjukdom efter en episod av akut TM; 13 av barnen diagnosticerades slutligen med MS och tre av barnen med NMO. En sämre prognos verkade höra samman med snabb symtomutveckling (under 24 timmar) och i de fall sfinkterdysfunktion redan påträffades vid diagnosögonblicket (55), men andra studier har visat att en snabb symtomutveckling inte påverkar prognosen markant (54). Enligt studien med 47 barn med TM (54) verkar en yngre ålder vid TM-diagnos (speciellt en ålder under 3 år vid diagnos), långa dröjsmål innan behandling inleds, utbredda spinala lesioner och inflammation i cervikala eller cerviko-torakala ryggmärgssegment verkar också höra samman med ett större funktionsbortfall – medan den fransk-brittiska studien med 95 barn (55) snarare visade att cervikala eller cerviko-torakala lesioner verkade höra samman med en bättre prognos. Ca 40 % av barn med TM kunde fortfarande inte gå självständigt 10 meter efter tre års uppföljning (median) och kroniska sensoriska bortfall

har rapporterats hos över 40 % (54). Dessutom tenderar kontrollen av urinblåsans funktion försvagas väsentligt i samband med TM och dess värre för långa tider, vilket markant påverkar livskvaliteten negativt (54). Sammanfattningsvis kan man konstatera att många frågor fortfarande finns att besvaras hos barn och unga med TM, då tillståndet är sällsynt och det har varit svårt att rekrytera tillräckligt stora kohorter för prospektiva undersökningar.

2.6 Neuromyelitis optica

Neuromyelitis optica (NMO) är en mycket sällsynt men allvarlig relapserande demyeliniserande grupp av sjukdomar, som i enlighet med sitt namn främst drabbar synnerverna (optikusneurit) och ryggmärgen (transversell myelit), men även exempelvis area postrema, hypotalamus och periakveduktal grå substans kan drabbas av inflammationen (56). NMO kan indelas i aquaporin-4-antikroppspositiva och -negativa former (57). Aquaporin-4-antikroppar är mycket sensitiva och specifika markörer för NMO (56, 58).

Man uppskattar att incidensen i befolkningen som helhet, både hos barn och vuxna, är runt 0,05–4/100 000 per år, baserat på mindre studier från olika delar av världen. Prevalensen uppskattas vara 0,52–4,4/100 000 i hela befolkningen (59). Av alla NMO-fall ses endast 3–5 % hos barn och unga under 18 år (57). Enligt olika källor varierar medianåldern för diagnos hos barn och unga mellan 13–14 år (5–17 år) (56, 60), och flera studier har visat att NMO oftare drabbar flickor (1,5:1–9:1), uppskattningsvis i förhållandet 3:1 (56, 60). Dessutom verkar NMO vara vanligare bland vuxna och barn med ett annat än europeiskt ursprung, speciellt i Asien (61).

Vattenkanalproteinet aquaporin-4 hittas hos astrocyterna vid blod-hjärnbarriären, främst i periventrikulära områden, periakveduktalt och i ryggmärgens gråa substans, vilket kunde förklara varför typiskt dessa områden drabbas vid NMO. Aquaporin-4-antikroppar binder selektivt till och skadar kanalproteinerna (62), vilket leder till störd vätskehomeostas i CNS samt olika inflammationsreaktioner, vid vilka neutrofiler, makrofager och naturliga killer-celler deltar. Astrocyterna och neuronerna skadas nu relativt direkt och myelin går förlorat. Men också andra mekanismer (möjligen MOG-antikroppar) bidrar till skadan, då 10–25 % av NMO-patienterna är aquaporin-4-

antikroppsnegativa och vissa, men inte alla, av dessa seronegativa patienter uppvisar MOG-antikroppar (57).

Myeliten vid NMO drabbar klassiskt minst 3 ryggmärgssegment (LETM). Utöver myelit påträffas ON hos de flesta patienter. Episoderna av demyelinisering är allvarliga och orsakar ett relativt snabbt (inom dygn) bortfall av motorik, sensorik och autonoma funktioner – och varje relaps bidrar med ytterligare försämring. NMO fortskrider alltså i takt med relapserna och inte som ett lineärt progressivt funktionsbortfall. Obehandlad leder således NMO snabbt till svår sjuklighet (blindhet, oförmåga att gå självständigt) och i värsta fall döden (51).

Prognosen vid NMO, trots behandling, är mycket sämre än vid MS. Typiska kännetecken för NMO, utöver myeliten och ON, är area postrema-syndrom, akut hjärnstamssyndrom, akut diencefaliskt kliniskt syndrom och cerebralt syndrom. ON är ofta bilateral vid NMO (57). Hos de flesta barn och unga debuterar NMO som ON (50–75 %) och/eller TM (30–50 %) (63).

Area postrema-syndrom, inflammation i kränkingscentrum, kännetecknas av ihållande kräkning, illamående och hicka (60). Akut hjärnstamssyndrom kännetecknas av diplopi, facialispares, hörselnedsättning, trigeminusneuralgi, smakrubbningar, ataxi och dysartri (56) och ses hos runt 40 % av barn med NMO (60). Akut diencefaliskt kliniskt syndrom kännetecknas av narkolepsi, hypotension, hypotermi och beteendeförändringar samt olika endokrinologiska avvikelser, som SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) (56). Akut diencefaliskt kliniskt syndrom beror på inflammation i talamus och hypotalamus. Cerebrala syndrom kännetecknas däremot av synfältsbortfall, hemipares och encefalopati – stora cerebrala lesioner kan påträffas vid detta syndrom (56). NMO kan också i extremt sällsynta fall orsaka hydrocefalus, troligen via inflammation som stoppar flödet av likvor vid akvedukten (60).

Upp till 40 % av barn och unga med NMO har även andra autoimmuna sjukdomar, som sköldkörtelsjukdom, ulcerös kolit, celiaki, SLE, Sjögrens syndrom, antifosfolipidsyndrom, primär skleroserande kolangit, myasthenia gravis och idiopatiskt trombocytopeniskt purpur (57).

Alla patienter med misstänkt transversell myelit bör testas för aquaporin-4-antikroppar i serum, för att snabbt fånga upp patienter med en möjlig NMO (51). Men även MOG-antikroppar bör testas i serum, då en liten del av barn med NMO endast är MOG-

antikroppspositiva (aquaporin-4-seronegativ NMO) (57), se delkapitel 2.4 MOG-associerad sjukdom. Mild pleocytos är vanligt i likvorprover (runt 50 %) vid akuta episoder av NMO (57).

Vissa studier har visat att hjärnlesioner är vanligare hos barn och unga med NMO, jämfört med vuxna – och att lesionerna tenderar att vara större hos barn. Typiska platser för demyelinisering är områden med aquaporin-4-kanalproteiner: periventrikulära områden, mitthjärnan och lillhjärnan. Både supratentorial och infratentorial vit substans kan drabbas (63).

LETM-fynd hos barn och unga med akut myelit är ett mindre specifikt fynd för NMO, jämfört med hos vuxna. LETM uppträder även vid ADEM och hos ca 15 % av barn med MS (64). Inflammation i enstaka ryggmärgssegment utesluter inte NMO (60).

Risken för en relaps inom 12 månader efter NMO-diagnosen är över 50 % hos aquaporin-4-seropositiva patienter (56). Alla patienter ska alltså behandlas aggressivt, då relapserna orsakar stegvis svårare bestående funktionsnedsättning. Randomiserade läkemedelsundersökningar saknas hos barn och unga med NMO. Vanligen ges hög dos av i.v. kortikosteroid vid den akuta episoden. Om kortikosteroider inte är effektiva överväger man plasmaferes (5–10 dygn) eller IVIG (57, 60). Alternativ för långvarig immunosuppression är i första hand azatioprin, mykofenolatmofetil och rituximab (53). MS-läkemedel som interferon beta, fingolimod eller natalizumab ska inte användas vid NMO, då de snarare kan förvärra sjukdomen (60).

NMO som inte svarar på några behandlingar är en stor utmaning för specialisten. Man försöker således konstant utveckla nya terapiformer. Även hematopoietisk stamcellstransplantation har prövats vid NMO som inte svarat på några andra behandlingar. I en retrospektiv studie av 16 patienter med refraktär NMO som genomgått hematopoietisk stamcellstransplantation (65) visade man att 3 av 16 patienter var fria från både sjukdomsprogression och all behandling vid 47 månader efter behandlingen – men 13 av 16 patienter behövde ihållande medicinering. Hematopoietisk stamcellstransplantation möjliggjorde dock en tillfällig kontroll av sjukdomen, men 9 av 16 patienter relapserade inom 10 månader (median) efter behandlingen. Biverkningarna och riskerna är markanta och nyttan måste noggrant vägas mot riskerna innan man överväger en sådan aggressiv behandling.

3 Avhandlingens mål

Den exakta incidensen av ADS hos barn och unga i Finland är inte känd, inte heller exakt hur sjukdomarna tenderar att fortskrida. Man saknar dessutom tillräckliga uppgifter om eventuella neurologiska och kognitiva följder vid tillstånden, även om den kliniska erfarenheten säger att tillstånden medför en större börda för patienten än man tidigare kanske antagit. Flera studier har visat att pediatrika MS-patienter i allmänhet drabbas av en lindrigare form av MS, åtminstone under de första åren efter diagnosen. Betydelsen av sjukdomsbördan i ett senare livsskede har således i vissa sammanhang sannolikt underskattats.

Målet med denna retrospektiva registerstudie, som en första delstudie i ett större projekt, är att utreda antalet fall av kliniskt isolerade syndrom och MS hos barn och unga före 18 års ålder i Helsingfors-Nylands sjukvårdsområde (HNS) från 1.1.2000 till 31.12.2022. Fokus läggs på hur dessa tillstånd kommit till kliniskt uttryck hos barnet, vilket innefattar såväl epidemiologiska uppgifter som laboratorie- och radiologiska fynd. Målet är att småningom bättre kunna skilja på de fall som förblir en enskild episod av ADS eller CIS och dem som fortskrider till en relapserande sjukdomsform, främst MS, NMO eller MOGAD.

Det slutliga målet med projektet, som sträcker sig utöver den här studien, är att skapa ett nationellt register för denna sjukdomsgrupp i sin helhet. Detta register behöver omfatta även andra former av ADS, av vilka ADEM hör till de vanligaste bland barn och unga och lätt förbises i studier av demyeliniserande tillstånd. Mera kunskaper om även MOG-relaterade tillstånd behövs för att vägleda klinikerna i den diagnostiska processen av ADS och valet av den slutliga behandlingen, eftersom behandlingen avsevärt kan skilja sig från den vid MS. Denna registerstudie kunde alltså ligga som grund för och utgöra en betydande del av kommande studier i ämnet i fråga.

Internationellt sett är det långsiktiga målet att hitta de barn och unga med en demyeliniserande sjukdom som kunde ha stor nytta av regelbunden immunosuppressiv medicinering för att förhindra reaktivering av sjukdomen och progressiva bortfall i funktionsförmåga och kognition. Genom en mer omfattande kartläggning av den kliniska fenotypen för varje tillstånd hoppas man småningom kunna bekräfta de faktorer som

predisponerar för relapser av sjukdomen och på basen av dem även fastställa optimal dosering och varaktighet av läkemedelsbehandlingen hos barn och unga.

4 Material och metod

Patienterna i denna studie har insamlats på basen av ett lokalt MS-register i Helsingfors-Nylands sjukvårdsområde, som innehåller alla patienter med följande diagnoskoder (enligt klassifikationen ICD-10): G35 (MS), G37.3 (akut transversell myelit) och H46 (synnervsinflammation). Diagnoskoden G04.0# (ADEM) finns inte med i registret. Patienterna identifierades med hjälp av mjukvaruprogrammet StellarQ, ett MS-register som är integrerat i patientdatasystemet Apotti.

Alla patienter som hade fått någon av ICD-diagnoskoderna ovan i åldern 0–18 år under tidsperioden 1.1.2000 till 31.12.2022 och som fanns med i MS-registret StellarQ sällades fram i det första skedet. En skild sökning gjordes för varje hela kalenderår under tiden 1.1.2000 till 31.12.2022 hos alla patienter i åldern 0–18 år under respektive kalenderår. Alla patienter som diagnosticerats med CIS och/eller MS senast på dagen innan patienten fyllt 18 år togs med. Patienter som av misstag erhållit fel diagnoskod eller som inte uppfyllde kriterierna för en ADS avlägsnades från den slutliga kohorten. Patienterna i MS-registret (StellarQ) har matats in manuellt fram till år 2015 och från 2016 har alla patienter med någon av ICD-koderna ovan matats in automatiskt i registret. Således föreligger en liten risk för att en del patienter i HNS av misstag fallit utanför MS-registret innan år 2016.

Endast data som haft betydelse för själva studien har inhämtats, dvs. i första hand ålder vid insjuknande, ålder då den slutliga diagnosen fastställdes, anamnestiska uppgifter om de kända riskfaktorerna för CIS eller MS (inkluderar kända autoimmuna sjukdomar i släkten), diagnostiska fynd typiska för ADS, MRI-fynd, likvorfynd, antikroppar som hör samman med ADS (MOG-antikroppar och aquaporin-4-antikroppar) samt kliniska och neuropsykiatriska utfall under uppföljningen.

Av varje patient inhämtades kliniska och radiologiska data från sjukjournalprogrammet Apotti, med det inbyggda programmet 360° Potilasselain, som innehåller äldre

journaltexter från tiden innan år 2019 då Apotti stegvis togs i bruk inom HNS. Laboratoriefynd hos varje patient inhämtades från Weblab, ett program som integrerats i Apotti-journalsystemet och som innehåller laboratorieuppgifter om varje patient från 1.1.2000 till slutet av uppföljningen 31.12.2022.

MS-registrets forskningslov som denna studie baserar sig på är HUS/313/2022.

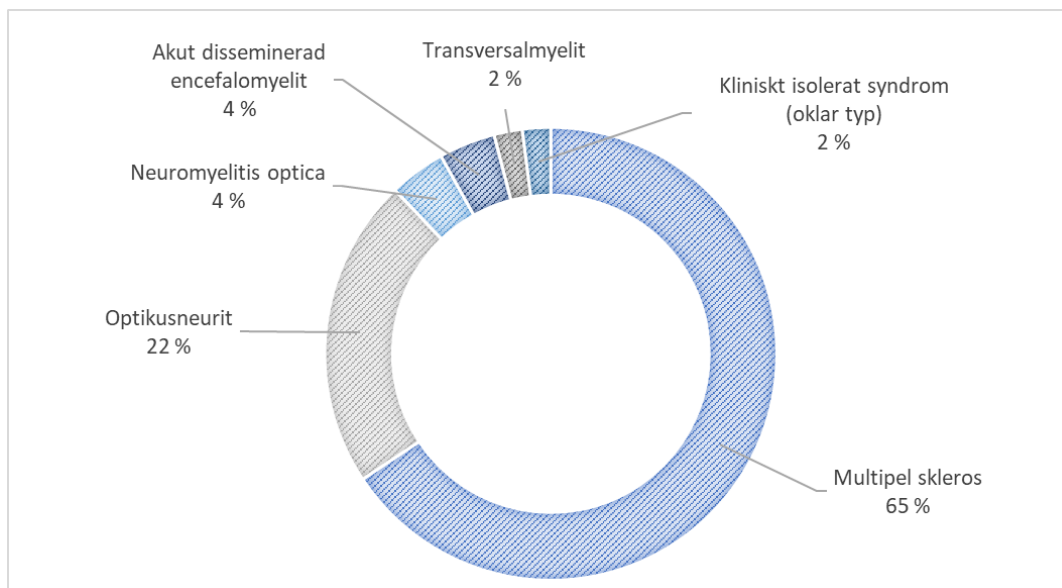
5 Resultat

På basen av sökningen kunde vi av 3 911 patienter i StellarQ-registret (varav 71 % kvinnor) samla in totalt 65 fall av CIS och/eller MS som uppfyllde sökkriterierna. Av dessa uteslöts slutligen 16 patienter från studien, eftersom de antingen av misstag givits fel diagnoskod eller så hade de en annan typ av vitsubstansförändring än dem vi avsett att söka efter i studien. Exempel på patienter som uteslöts var de med hypomyelinisering vid psykisk utvecklingsstörning eller oklara typer av demyelinisering som en följd av missbruk av rusmedel eller infektioner. Det slutliga antalet patienter med CIS och/eller MS som inkluderades i studien under den valda tidsperioden var 49 barn och unga under 18 år.

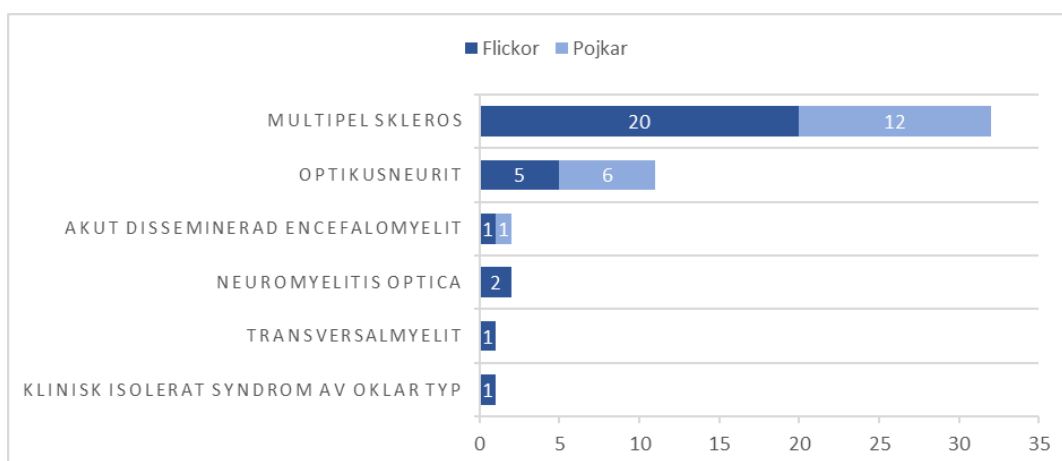
Av 49 patienter med en första CIS-diagnos utvecklade slutligen 32 MS (65 %) och 2 patienter NMO (4 %). Fjorton patienter utvecklade inte någon relapsrande sjukdom i uppföljningen och av dessa förblev diagnosen hos 11 patienter ON eller stark ON-misstanke (22 %), hos en patient TM (2 %) och hos en patient CIS av oklar etiologi (episod av parestesi; 2 %). Två patienter utvecklade ADEM som en första episod och vid ett senare tillfälle minst en episod av ON (4 %), men en slutlig diagnos kunde inte fastställas i dessa två fall. Patientfördelningen framgår av figur 3 och 4.

Patienter i MS-registret har matats in manuellt fram till år 2015, varefter processen är automatiserad. Därför kan vi med tillräckligt stor säkerhet enbart beräkna incidensen av POMS från 1.1.2016 till 31.12.2022. Sammanlagt diagnosticerades 11 patienter under 18 år med MS under denna tidsperiod (0–3 patienter/år) i HNS. Enligt befolkningsuppgifter från Statistikcentralen var HNS-områdets befolkning under denna tid 1 638 293 – 1 733 892, varav andelen av personer under 18 år varierade mellan 20–21 %. Således uppskattas

incidensen för POMS vara i medeltal 0,45 per 100 000 under 18-åringar i HNS-området under åren 2016 – 2022.



Figur 3. Andelen av patienter med respektive slutlig ADS-diagnos i studien. Totalt 49 patienter.



Figur 4. Slutlig ADS-diagnos hos patienterna i studien, enligt kön. Totalt 49 patienter.

Könsfördelningen i materialet överensstämmer väl med tidigare studier från andra länder: 30 av patienterna med CIS och/eller MS innan 18 års ålder var flickor (61,2 %) och 19 av patienterna pojkar (38,8 %). Könsfördelningen hos dem med ON som slutlig diagnos (enbart ON) var jämnare, 5 flickor och 6 pojkar (45,5 % versus 54,5 %), medan majoriteten av MS-patienterna var flickor (flickor: 62,5 %, 20/32; pojkar: 37,5 %, 12/32).

5.1 Studiens patienter med multipel skleros

I Finland ser barnneurologen sällan MS-patienter på sin mottagning, då den unga i regel flyttas över till vuxenneurologin då hen fyllt 16 år. I många länder sköter barnneurologen MS-fallen hos unga fram till 18 års ålder. Av alla 32 fall av MS i denna studie diagnosticerades endast 14 patienter innan 16 års ålder (43,8 %) och 16 fall efter 16 års ålder men innan 18 års ålder (50 %). Endast 2 patienter (6,3 %) fick sin slutliga MS-diagnos efter att de fyllt 18 år. Sex av de 12 pojkar (50,0 %) som slutligen diagnosticerades med MS fick sin diagnos innan 16 års ålder, medan motsvarande siffra hos flickor var 40,0 % (6 av 20 patienter).

Medianåldern vid första symtom hos de patienter som slutligen diagnosticerades med MS framgår av tabell 5 nedan. Intervallet mellan de första symtomen och den slutliga MS-diagnosen var 5 månader (median). Medianåldern för slutlig MS-diagnos hos barn och unga var 16 år och 5 månader.

Tabell 5. Patientens ålder vid den första symtomatiska episoden, vid MS-diagnos och tidsintervallet mellan dessa diagnoser

A. Ålder vid den första symtomatiska episoden (CIS)	
Median	15 år 4 mån
Min – max	6 år 6 mån – 17 år 10 mån
B. Ålder vid slutlig MS-diagnos	
Median	16 år 5 mån
Min – max	9 år 4 mån – 18 år 7 mån
C. Intervall mellan första symtomatiska episoden (CIS) och slutlig MS-diagnos	
Median	5 mån
Min – max	0 mån – 77 mån

Tabell. A. Ålder vid den första symtomatiska episoden hos de patienter som slutligen diagnosticerades med MS. B. Ålder då den slutliga MS-diagnosen ställdes hos patienten. C. Intervallet angett i månader mellan tiden för den första symtomatiska episoden till slutlig MS-diagnos.

I studien hade två MS-patienter en första gradens släkting med MS. Fyra andra patienter hade minst en andra släkting (inte av första graden) med MS, men släktanamnstiska uppgifter för MS och andra autoimmuna sjukdomar var tyvärr bristfälliga hos många av patienterna.

Den vanligaste första symtombilden som rapporterades i patientmaterialet var optikusneurit (7 patienter), följt av motorisk och/eller sensorisk hemipares (6 patienter) och lillhjärnssymtom (yrsel, balansrubbnig, nystagmus och/eller ataxi; minst 6 patienter). Parestesier i olika hudområden var också ett vanligt första symtom (5 patienter), liksom intranukleär oftalmoplegi (5 patienter) och symtom som kunde härledas till hjärnstam (yrsel, diplopi och/eller dysfagi; 5 patienter).

Endast två av de 32 patienter som slutligen diagnosticerades med MS och av vilka uppgifter för oligoklonaliteten finns tillgängliga var negativa. Två patienter uppvisade tecken på oligoklonalitet, men hade ett otillräckligt antal klonala band för att kunna fastställas som säkert positiva, se tabell 6. Ingen av MS-patienterna var positiva för vare sig MOG-antikroppar eller aquaporin-4-antikroppar, av dem som testades för dessa.

IgG-index var förhöjt hos de två MS-patienter som hade en negativ oligoklonalitet i likvor. IgG-index för dessa patienter, båda pojkar, var 0,65 och 1,03.

De flesta patienter (27 av 32) fick kortikosteroidbehandling vid sin första episod av demyelinisering. Fem patienter erhöll inte kortikosteroider vid den första episoden, antingen eftersom man inledde betainterferon redan som första läkemedel (kriterierna för MS-diagnos uppfylldes tidigt, 2 patienter) eller för att symtomen var så pass lindriga att behandling inte ansågs nödvändig efter den första symtomatiska episoden (3 patienter).

Som första läkemedel påbörjades hos över hälften av patienterna (18/32, 56 %) interferon beta; hos fyra dimetylfumarat, två natalizumab, två fingolimod, en rituximab, en teriflunomid och en azatioprin. Endast en fick glatirameracetat som första läkemedel, vilket snabbt byttes till interferon beta pga. biverkningar. Uppgifter om läkemedelsbehandlingen saknades hos en patient och ytterligare en patient vägrade all behandling. Azatioprinet hade ordinerats som första läkemedel till en av patienterna pga. misstänkt NMO; diagnosen bekräftades senare vara MS.

Interferon beta var som första och enda MS-medicin tillräckligt effektivt enbart hos tre patienter (vid tidpunkten 31.12.2022). Hos en av de fyra patienter som ordinerats dimetylfumarat som sin första MS-medicin fortsatte denna behandling och hos en rituximab som enda behandling (påbörjats hösten 2022) ännu vid slutet av registerstudien. Nio av 32 patienter (28 %) ordinerades fingolimod som andra läkemedel pga. otillräcklig effektivitet av den första medicinen. Hos sex patienter påbörjades natalizumab (19 %), fyra dimetylfumarat (13 %) och två glatirameracetat (6 %), medan en patient ordinerades

teriflunomid och en ocrelizumab som andra läkemedlet. Hos en patient byttes natalizumab till interferon beta, då JCV-antikropparna steg under uppföljningen. Totalt 13 av MS-patienterna (41 %) hade fått minst tre olika MS-mediciner.

Tabell 6. Likvorfynd, MOG- och aquaporin-4-antikroppar i serum hos MS-patienterna

A. Oligoklonalitet hos MS-patienterna	30 av 32 patienter*
Positiv oligoklonalitet	22/30 (73 %)
Negativ oligoklonalitet	2/30 (7 %)
Tecken på likvorspecifik antikroppsproduktion (osäker klonalitet)	2/30 (7 %)
Oligoklonaliteten hade inte analyserats i likvorprovet	4/30 (13 %)
B. Likvors leukocythalt, proteinhalt och IgG-index	29 av 32 patienter**
Likvors leukocyter, median	8 x 10 ⁶ /l
Likvors leukocyter, min – max	0 – 52 x 10 ⁶ /l
Likvors proteinhalt, median	282 mg/l
Likvors proteinhalt, min – max	138 – 597 mg/l
IgG-index, median	0,80
IgG-index, min – max	0,30 – 2,45
C. MOG- och aquaporin-4-antikroppar i serum	32 patienter (alla)
MOG-antikroppsnegativa patienter	8/32 (25 %)
Testades inte för MOG-antikroppar	24/32 (75 %)
Aquaporin-4-antikroppsnegativa patienter	17/32 (53 %)
Testades inte för aquaporin-4-antikroppar	15/32 (47 %)
D. Referensvärden	Enligt HUSLAB
Likvors leukocyter, från 1 mån ålder	0–5 x 10 ⁶ /l
Likvors proteinhalt, 1 mån-13 år (över 14-åringar)	200–350 (-500) mg/l
IgG-index	0,34–0,60
MOG-antikroppar	< 10 (titer)
Aquaporin-4-antikroppar	< 10 (titer)

*Av två MS-patienter (2/32) saknas uppgifter om likvorfynden.

**Av tre MS-patienter (3/32) saknas uppgifter om likvors leukocyter, proteinhalt och IgG-index.

Av MS-patienterna var 13 asymtomatiska (41 %) vid sista dokumentationen och återhämtningen ansågs alltså fullständig hos dessa. Åtta patienter av 32 (25 %) rapporterade dock något residualsymtom, oftast trötthet (6 patienter, 19 %), men även inlärningssvårigheter, balansrubbning vid mer utmanande motoriska uppgifter, lindrig motorisk svaghet och Uthoffs symtom i ett öga. Tre patienter hade ihållande subjektiv balansrubbning. En patient hade kvarstående lindrig hemipares, en patient hade

betydande motorisk svaghet och spasticitet och en patient var rullstolsbunden i vuxen ålder. Depressiva och andra psykiatriska symtom (bl.a. ångestsyndrom) rapporterades hos 7 av 32 patienter (22 %) och fatigue hos 9 patienter (28 %) under uppföljningen.

Epilepsi utvecklades slutligen hos tre patienter. Två av fallen hörde högst troligen samman med själva MS-diagnosen, men ett fall av epilepsi utvecklades i samband med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) pga. reaktivering av JC-virus vid natalizumab-behandling.

5.2 Studiens patienter med optikusneurit

Totalt 11 patienter utvecklade ON som slutlig diagnos. Av dessa var 5 flickor (45,5 %) och 6 pojkar (54,5 %) och medianåldern för den första episoden av ON i denna grupp var 14 år och 2 månader (min – max: 8 år 10 mån – 16 år 11 mån). Tio av patienterna var under 16 år vid den första ON-episoden. Endast en patient i denna grupp hade en första gradens släkting med MS; släktanamnesticke uppgifter för andra autoimmuna sjukdomar hade tyvärr sällan registrerats.

Endast 6 patienter testades för aquaporin-4-antikroppar i serum, alla med ett negativt resultat. MOG-antikroppar testades enbart av 2 patienter och båda var negativa. Av 5 patienter togs likvorprover; av dessa hade två positiv oligoklonalitet och en patient hade osäker oligoklonalitet. Noggrannare uppgifter om likvorfynden i denna patientgrupp framgår av tabell 7.

Av 10 patienter togs dock MRI-bilder av huvudet vid ON-episoden, men i ett fall lyckades inte MRI-bilderna pga. ett innerörsimplantat. Sex av 9 patienter hade en helt normal MRI-bild (inga tecken på ON), medan två patienter uppvisade fynd av ON utan andra tecken på demyelinisering i CNS. Endast en patient uppvisade samtidiga MRI-fynd även från storhjärnan, men dessa tolkades snarare höra samman med en encefalit (tecken av demyelinisering nära sulcus centralis).

Två patienter behandlades inte för ON, trots bekräftad diagnos, då symtomen ansågs vara för milda för att kortikosteroidbehandlingen skulle ha varit indikerad. Dessa två fall av ON gick över spontant. Alla patienter hade en utmärkt återhämtning; 10/11 (91 %) var helt asymtomatiska och hos en patient var färgseendet mildt påverkat i slutet av uppföljningen (31.12.2022).

Tabell 7. Likvorfynd, MOG- och aquaporin-4-antikroppar hos ON-patienterna

A. Likvoranalys	6 patienter*
Likvors leukocyter, median	6 x 10 ⁶ /l
Likvors leukocyter, min – max	0 – 92 x 10 ⁶ /l
Likvors proteinhalt, median	323 mg/l
Likvors proteinhalt, min – max	154 – 482 mg/l
IgG-index, median	0,50
IgG-index, min – max	0,35 – 1,35
B. Oligoklonalitet	5 patienter*
Positiv oligoklonalitet	2/5 (40 %)
Negativ oligoklonalitet	2/5 (40 %)
Osäker oligoklonalitet	1/5 (20 %)
C. MOG- och aquaporin-4-antikroppar i serum⁺	
MOG-antikroppar (2/11 patienter)	Negativ hos alla testade
Aquaporin-4-antikroppar (6/11 patienter)	Negativ hos alla testade
D. Referensvärden	Enligt HUSLAB
Likvors leukocyter, från 1 mån ålder	0–5 x 10 ⁶ /l
Likvors proteinhalt, 1 mån-13 år (över 14-åringar)	200–350 (-500) mg/l
IgG-index	0,34–0,60
MOG-antikroppar	< 10 (titer)
Aquaporin-4-antikroppar	< 10 (titer)

* Likvoranalys gjordes hos 6 av 11 patienter.

** Oligoklonaliteten testades hos 5 av 11 patienter.

⁺ Endast 2 av 11 patienter testades för MOG-antikroppar i serum, medan 6 av 11 patienter testades för aquaporin-4-antikroppar i serum.

5.3 Två patienter med neuromyelitis optica

Två patienter i tonåren som utvecklade en CIS-episod (i dessa fall ON) fick slutligen diagnosen NMO. En av patienterna utvecklade först typisk ON, utan klar klinisk återhämtning, och därefter ett area postrema-syndrom som behandlades med kortison och IVIG. Area postrema-syndromet gav en god vägledning för att hitta rätt diagnos. Patienten var aquaporin-4-antikroppspositiv och MOG-antikroppsnegativ.

Den andra patienten med NMO utvecklade en bilateral ON i tonåren med en suspekt demyeliniserande lesion i pons i MRI-bilden. Hen drabbades senare av två ON-relapser, som behandlades framgångsrikt med kortison. NMO-diagnosen fastställdes först långt senare, i 27 års ålder, då hen testat positivt för MOG-antikroppar och negativt för

aquaporin-4-antikroppar. Den slutliga diagnosen var alltså en MOG-antikroppspositiv NMO.

Båda NMO-patienterna saknade oligoklonalitet vid den första ON-episoden och likvorfynden var ospecifika. IgG-index var normalt hos båda och leukocythalten i likvor lindrigt förhöjt hos en av patienterna. Den aquaporin-4-positiva NMO-patienten behandlas med azatioprin och rituximab, medan den MOG-positiva patienten tills vidare klarat sig med långvarig IVIG-behandling.

5.4 Ett fall av transversell myelit

En patient i lekåldern utvecklade TM som första och slutliga diagnos. Tillståndet föregicks av en gastroenterit och kännetecknades av progressiv gånggrubbning och muskelsvaghet i benen med slutligen en totalt slapp pares i benen. Aquaporin-4-antikropparna var negativa och MOG-antikroppar testades aldrig. Oligoklonaliteten var däremot positiv, medan IgG-index var milt förhöjt. Patientens muskelstyrka återhämtades väl, men en neurogen blåsa kvarstod.

5.5 Två patienter med akut disseminerad encefalomyelit och optikusneurit

Två patienter i lekåldern hade ADEM som en första episod av demyelinisering och utvecklade i ett senare skede en episod av ON, men uppfyllde fram till slutet av uppföljningen (31.12.2022) inga kriterier på en relapserande sjukdomsform. Hos en av patienterna var MOG- och AQP4-antikropparna samt oligoklonaliteten negativa. Av den andra patienten testades aldrig MOG- eller AQP4-antikropparna, inte heller likvors oligoklonalitet. Båda hade en fullständig återhämtning under uppföljningen och MRI-fynden som till en början var utspridda hade försvunnit vid MRI-uppföljningen.

Utöver dessa två patienter hade en patient ADEM som sin första episod, följt av flera ON-episoder – patienten utvecklade slutligen MS. Patienten har således beaktats i MS-kohorten i denna studie.

5.6 Ett fall av kliniskt isolerat syndrom

En tonåring utvecklade parestesier i ett finger, varefter man tog MRI-bilder och fann 4 demyeliniserande lesioner i hjärnan, men varken i hjärnstammen eller på cervikala nivåer. Likvorfynden var helt normala. Patienten återhämtade sig väl utan behandling och utvecklade tills vidare inga kliniska relaps, under en uppföljning av 63 månader (ad 31.12.2022).

6 Diskussion

Förvärvade demyeliniserande sjukdomar är sällsynta tillstånd hos barn och unga och således finns mycket få patienter till hands för analys. Resultaten i studien stämmer trots allt mycket väl överens med de resultat som erhållits i flera mindre, men även större internationella studier av speciellt MS hos barn och unga. I studien uppskattades incidensen för POMS under åren 2016–2022 vara 0,45 per 100 000 i HNS-området, vilket väl överensstämmer med tidigare studier i ämnet och med den kliniska erfarenheten vid den barnneurologiska polikliniken vid HUS. På nationell nivå är dock incidensen tills vidare okänd, varför ett nationellt register behövs.

Vi hittade 32 MS-patienter som fått en första diagnos av CIS och/eller MS före 18 års ålder under tidsperioden 1.1.2000 till 31.12.2022. Studien baserar sig på uppgifter från MS-registret (StellarQ) vid HNS. Eftersom patienterna i MS-registret matats in manuellt fram till år 2015 och processen därefter automatiserats föreligger en liten men beaktansvärd risk för att en del fall av CIS och även MS kan ha fallit utanför registret, speciellt om patienten hunnit flytta från HNS-området eller avlidit innan processen automatiserats.

Studiens resultat tyder på att MS är vanligare hos flickor än pojkar; ca 2/3 av patienterna i denna studie var flickor (20 av 32 patienter), vilket även ses hos vuxna. Däremot verkar det inte finnas en större könsfördelning då det gäller ON som slutlig diagnos (5 flickor, 6 pojkar) – antalet fall är dock mycket litet, varför direkta slutsatser inte kan göras utifrån detta. Det verkar också som att pojkar tenderar att utveckla MS litet tidigare än flickor, trots att de utvecklar MS mer sällan. Medianåldern för MS-diagnos hos pojkar var 15 år

och 9 månader, medan den hos flickorna var 16 år och 7 månader. Hälften av alla pojkar som insjuknade i MS fick sin diagnos före 16 års ålder, medan 40 % av alla flickor fick sin diagnos före 16 års ålder i denna studie. Tiden från de första symtomen eller den första kliniska episoden av demyelinisering till slutlig MS-diagnos varierade avsevärt, allt från 0 månader till 77 månader, med medianen 5 månader och i medeltal 11,9 månader till diagnos. Detta överensstämmer väl med tidigare kunskaper: MS-diagnosen ställs hos en stor del inom två år efter den första episoden av demyelinisering (66).

Data som inhämtats är baserade på det som framkommit i sjukjournalerna, varför de anamnestiska uppgifterna, men även de laboratorieundersökningar som gjorts, har varierat mycket enligt rådande rutiner och rekommendationer som delvis ändrats och utvecklats under åren. Även flera nya MS-läkemedel har tillkommit sedan år 2000. Exempelvis uppgifter om sjukdomar i nära släkten, rökning, pubertetsstatus och infektioner eller vaccinationer innan första sjukdomsepisoden har inte systematiskt insamlats vid den tidpunkt då patienten insjuknat, vilket försvagar studien markant. Tidpunkten för när MRI-bilder och likvorprover tagits varierade också väsentligt. En del patienter utreddes noggrant redan vid den första episoden, andra först då symtomen fortskridit betydligt eller i samband med en relaps. Protokollen för diagnostik och behandling har förändrats under årens lopp. Numera tas MOG- och aquaporin-4-antikroppar rutinmässigt, då man bättre känner till deras betydelse för patogenesen och då de spelar en diagnostiskt betydande roll. MOG-antikroppstest av serum har inte heller funnits tillgängligt innan 2011 (45). Inte heller uppgifter om återhämtning och kognition har utförligt registrerats hos alla patienter, vilket gör det svårt att bedöma helheten av återhämtning under uppföljningen.

Positiv oligoklonalitet vid första episoden av demyelinisering talar starkt för MS-diagnos, då nästan alla patienter som testades för detta fick ett positivt testsvar (22/26, 85 %) och ytterligare två fick ett indifferent testsvar. Endast två patienter testade negativt för oligoklonalitet och utvecklade trots detta MS i ett senare skede; deras IgG-index var dock förhöjda redan i ett tidigt skede. Av de ON-patienter som inte utvecklade MS under uppföljningen testade också 2 av 5 positivt för oligoklonalitet och ytterligare en patient testade indifferent. Endast 5 patienter i denna grupp testades, varför man inte kan dra några betydande slutsatser av fynden annat än att oligoklonaliteten inte är helt specifik för MS, vilket är allmänt känt. Patienten som slutligen fick en TM-diagnos testade också

positivt för oligoklonalitet. Däremot saknade båda NMO-patienterna oligoklonala band i likvor.

Ingen av MS-patienterna var positiv för MOG-antikroppar eller aquaporin-4-antikroppar av dem som testades för dessa. En patient som först utvecklade ON och senare diagnosticerades med NMO testade dock positivt för MOG-antikroppar men negativt för aquaporin-4-antikroppar. Den andra NMO-patienten testade negativt för MOG-antikroppar men positivt för aquaporin-4-antikroppar. De kliniska symtomen skiljde sig väsentligt mellan den aquaporin-4-positiva patienten och den MOG-antikroppspositiva NMO-patienten, där den senare hade atypiska och mycket mildare symtom, vilket bättre passar in på en MOG-associerad sjukdom med något bättre prognos.

Man kan inte göra några säkra slutledningar gällande medicineringen hos MS-patienterna, eftersom medicinutbudet har ökat betydligt sedan år 2000. Intressant är dock iakttagandet att 18 av 32 MS-patienter (56 %) ordinerades interferon beta som sin första MS-medicin. Hos en patient påbörjades glatirameracetat som första medicin, men pga. kraftiga biverkningar byttes det relativt snabbt till interferon beta. Om den första medicinen inte varit tillräckligt effektiv var fingolimod och natalizumab vanliga alternativ i detta patientmaterial, då 9 respektive 6 patienter erhöll någon av dessa som sitt andra MS-läkemedel. Fyra av 32 patienter (13 %) klarade sig med enbart den första MS-medicinen till slutet av uppföljningen, varav tre patienter med interferon beta (9 %) – ett av de två läkemedlen som officiellt rekommenderas som första linjens MS-läkemedel hos barn och unga. Hos en patient påbörjades rituximab som första läkemedel i november 2022, varför uppföljningen är för kort för att dra några slutsatser.

Uppgifter om hur väl patienterna återhämtats såväl motoriskt, sensoriskt som kognitivt varierade mycket i de olika fallen och uppgifter om neuropsykiatriska residualsymtom saknades av många patienter. En minoritet av MS-patienterna (41 %) rapporterades vara asymtomatiska vid sista uppföljningen, medan 19 av 32 (59 %) hade något residualsymtom. Psykiska symtom (bl.a. depression och ångest) rapporterades hos 22 % och fatigue hos 28 %. Sammanfattningsvis kan man alltså argumentera för att de flesta patienter utvecklar residualsymtom som ofta dessutom leder till betydande psykiatrisk komorbiditet.

Framtiden visar högst sannolikt vilka läkemedel som tryggt även kan användas från en tidig ålder, då många läkemedelsstudier för tillfället utförs även hos barn och unga. På

basen av inhämtad kunskap verkar de flesta läkemedel som är trygga hos vuxna också vara det hos barn, i alla fall på kort sikt. Många frågor är fortfarande obesvarade, varav den kanske för tillfället mest essentiella är huruvida man med tidig diagnos och tidigt insatt läkemedelsbehandling avsevärt kan förändra utfallet i betydligt positivare riktning senare i livet.

Man antar i allmänhet att ADS är underdiagnostiserade i den pediatrika befolkningen. Fallet med flickan som drabbades av lokaliserad parestesi i ett finger är ett gott exempel på detta, då olika sensoriska symtom är relativt vanliga men sällan leder till att man beställer en MRI-undersökning. I detta fall var MRI-bilden avgörande för diagnos. Dessutom kan man anta, och man har även rapporterat om, att många patienter som senare får en MS-diagnos redan utvecklat diffusa symtom som kronisk utmattning, milda begränsade parestesier eller andra mildare kognitiva utmaningar redan i barndomen – flera år innan diagnosen. Det här är intressant och viktig kunskap som det fortfarande saknas utförliga studier om.

ADEM-diagnoserna finns inte med i MS-registret som använts som grund för registerstudien, men trots det fick vi med tre ADEM-patienter i kohorten då de också insjuknat i ON och/eller MS i ett senare skede. Man vet emellertid att ADEM hör till de vanligaste ADS hos barn och således har många patienter fallit utanför denna registerstudie. Kompletterande studier, som speciellt beaktar ADEM-fallen, är ett förnuftigt följande steg i den kliniska kartläggningen av alla fall med en förvärvad demyeliniserande sjukdom i HNS-området.

Källförteckning

- (1) Neuteboom R, Wilbur C, Van Pelt D, Rodriguez M, Yeh A. The Spectrum of Inflammatory Acquired Demyelinating Syndromes in Children. *Seminars in Pediatric Neurology* 2017; 24(3):189-200.
- (2) Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 87(Suppl 2):S67-S73.
- (3) Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology* 2018; 18(1):27.
- (4) Jägervall M, Lundgren J. *Barnneurologi. Studentlitteratur*, 2017.
- (5) Lock JH, Newman NJ, Biousse V, Peragallo JH. Update on pediatric optic neuritis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2019; 30(6):418–425.
- (6) Chang MY, Pineles SL. Pediatric Optic Neuritis. *Seminars in Pediatric Neurology* 2017; 24:122–128.
- (7) Gise RA, Heidary G. Update on Pediatric Optic Neuritis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2020; 20(3):4.
- (8) Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). *European Journal of Neurology* 2014; 21(4):654–9.
- (9) Jakimovski D, Awan S, Eckert SP et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. *CNS Drugs* 2022; 36(1):45-59.
- (10) Boiko A, Vorobeychik G, Paty D et al. Early onset multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology* 2002; 59(7):1006–10.
- (11) Deiva K. Pediatric onset MS. *Revue Neurologique* 2020; 176(1-2):30-36.
- (12) McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92:e2764–73.
- (13) Sipilä J, Pirttisalo AL, Sumelahti ML, Soilu-Hänninen M. Miksi MS-tauti yleisty? *Duodecim* 2022; 138(4):315-322.
- (14) Ghezzi A, Baroncini D, Zaffaroni M, Comi G. Pediatric versus adult MS: similar or different? *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 2017; 2:5.

- (15) Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2019; 61(9):1039-1049.
- (16) Fadda G, Armangue T, Hacoheh Y, Chitnis T, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurology* 2021; 20(2):136-149.
- (17) Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356:2603–2613.
- (18) Bartels F, Nobis K, Cooper G, et al. Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at first clinical presentation and brain growth failure. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 25(7):927-936.
- (19) Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 25:72–80.
- (20) Hacoheh Y, Brownlee W, Mankad K, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26(11):1372–1380.
- (21) Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child & Adolescent Health* 2018; 2(3):191–204.
- (22) Gärtner J, Brück W, Weddige A, Hummel H, Norenberg C, Bugge JP. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: two-year results from the BETAPAEDIC study. *Multiple Sclerosis Journal – Experimental, Translational and Clinical* 2017; 3:2055217317747623.
- (23) Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2018; 379:1017–27.
- (24) Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2021; 20(12):1001-1011.

- (25) Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatric Neurology* 2018; 83:19–24.
- (26) Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: Results of the Italian registry. *BMC Neurology* 2015; 15:174.
- (27) Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, et al. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: practical considerations. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27(12):1814-1822.
- (28) Paolilo RB, Deiva K, Neuteboom R, Rostásy K, Lim M. Acute Disseminated Encephalomyelitis: Current Perspectives. *Children (Basel)* 2020; 7(11):210.
- (29) Wang C. Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. *Paediatric drugs* 2021; 23(3):213-221.
- (30) Pihko H, Haataja L, Rantala H. Lastenneurologia. *Duodecim*; 2018.
- (31) Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, et al. Update on Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children and Adolescents. *Children (Basel)* 2021; 8(4):280.
- (32) Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Geoepidemiology of acute disseminated encephalomyelitis. *Epidemiology* 2014; 25(6):928-9.
- (33) Zelada-Ríos L, Pacheco-Barrios K, Galecio-Castillo M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. *Journal of Neuroimmunology* 2021; 359:577674.
- (34) Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatric Neurology* 2019; 100:26-34.
- (35) Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 22(1):100.
- (36) Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nature Reviews Neurology* 2019; 15(2):89-102.
- (37) Otallah S. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adults: A focused review emphasizing new developments. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27(8):1153-1160.

- (38) Cellucci T, Van Mater H, Graus F et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* 2020; 7(2):e663.
- (39) Burton KLO, Williams TA, Catchpoole SE, Brunsdon RK. Long-Term Neuropsychological Outcomes of Childhood Onset Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM): a Meta-Analysis. *Neuropsychology Review* 2017; 27(2):124-133.
- (40) Shahriari M, Sotirchos ES, Newsome SD, Yousem DM. MOGAD: How It Differs From and Resembles Other Neuroinflammatory Disorders. *American Journal of Roentgenology* 2021; 216(4):1031-1039.
- (41) Hennes EM, Baumann M, Schanda K et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89(9):900-908.
- (42) Johns TG, Bernard CC. The Structure and Function of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein. *Journal of Neurochemistry* 1999; 72(1):1-9.
- (43) De Mol CL, Wong Y, Van Pelt ED et al. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26(7):806-814.
- (44) Brujstiens AL, Lechner C, Flet-Berliac L et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 1 – Classification of clinical phenotypes of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *European Journal of Paediatric Neurology* 2020; 29:2-13.
- (45) Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *Journal of Neuroinflammation* 2011; 8:184.
- (46) Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurology* 2021; 20(2):136-149.
- (47) Hacohen Y, Wong YY, Lechner C et al. Disease Course and Treatment Responses in Children With Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody–Associated Disease. *JAMA Neurology* 2018; 75(4):478-487.

- (48) Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Journal of Neuroinflammation* 2018; 15(1):134.
- (49) Da Costa BK, Banwell BL, Sato DK. Treatment of MOG-IgG associated disease in paediatric patients: A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 56:103216.
- (50) Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2018; 89(2):127-137.
- (51) Wang C., Greenberg, V. Clinical Approach to Pediatric Transverse Myelitis, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Acute Flaccid Myelitis. *Children (Basel)* 2019; 6(5):70.
- (52) Absoud M, Greenberg BM, Lim M, et al. Pediatric transverse myelitis. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2):S46-52.
- (53) Theroux LM, Brenton JN. Acute Transverse and Flaccid Myelitis in Children. *Current Treatment Options in Neurology* 2019; 21(12):64.
- (54) Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, et al. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. *Neurology* 2007; 68(18):1474-80.
- (55) Deiva K, Absoud M, Hemingway C, et al. Acute idiopathic transverse myelitis in children: early predictors of relapse and disability. *Neurology* 2015; 84(4):341–349.
- (56) Tenenbaum S, Yeh EA. Pediatric NMOSD: A Review and Position Statement on Approach to Work-Up and Diagnosis. *Frontiers in Paediatrics* 2020; 8:339.
- (57) Ferilli M, Paparella R, Morandini I, et al.: Pediatric Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Case Series and Literature Review. *Life (Basel)* 2021; 12(1):19.
- (58) Lennon VA, Wingerchuk A, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364(9451):2106-2112.
- (59) Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal* 2015; 21(7):845–53.

- (60) Baghbanian SM, Asgari N, Sahraian MA, Moghadasi AN. A comparison of pediatric and adult neuromyelitis optica spectrum disorders: A review of clinical manifestation, diagnosis, and treatment. *Journal of the Neurological Sciences* 2018; 388:222–231.
- (61) Kim SH, Kim HJ. Central nervous system neuroinflammatory disorders in Asian/Pacific regions. *Current Opinion in Neurology* 2016; 29(3):372–80.
- (62) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *Journal of Experimental Medicine* 2005; 202(4):473-477.
- (63) Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl 2):S59–S66.
- (64) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2):177–189.
- (65) Greco R, Bondanza A, Oliveira MC, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica: A registry study of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party. *Multiple Sclerosis Journal* 2014; 21(2):189–197.
- (66) Elovaara I, Soilu-Hänninen M, Kuusisto H, et al.: Aivojen magneettikuvaus MS-taudin immunologisen hoidon seurannassa. *Duodecim* 2015; 131(17):1571-80.