Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému u dětí: současný pohled a terminologie

MUDr. Zuzana Libá, Ph.D.

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému jsou potenciálně léčitelná. Jejich výskyt je u dětí vzácný a průběh bývá závažný. Klasifikace prochází vývojem, upravují se diagnostická kritéria a formují se terapeutické přístupy. Cílem je, aby diagnóza autoimunitního postižení byla stanovena co nejdříve a mohla být zahájena adekvátní terapie. Text ve stručnosti přináší aktualizovaný pohled na nejčastější klinické jednotky a přehled terminologie v této oblasti.

Klíčová slova: získaný demyelinizační syndrom, autoimunitní encefalitida, děti, myelin-oligodendrocytární glykoprotein, akvaporin 4.

Autoimmune disorders of the central nervous system in childhood: updates and terminology

Autoimmune disorders affecting central nervous system are potentially treatable. They are rare in childhood and a clinical course is often serious. The classification and diagnostic criteria are developing as well as therapeutic approaches. The aim is to determine a diagnosis of autoimmune condition and to initiate an accurate therapy as soon as possible. This review is focused on updates of the most common clinical diagnoses and the terminology in this area.

Key words: acquired demyelinating syndrome, autoimmune encephalitis, children, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, aquaporin 4.

Úvod

Postižení centrálního nervového systému (CNS) způsobená abnormální imunitní reakcí představují v dětské neurologii potenciálně léčitelnou skupinu onemocnění. Diagnostické i léčebné možnosti se významně rozšiřují a prognóza dětí se zlepšuje. Základním předpokladem úspěchu je včasné stanovení diagnózy a zahájení adekvátní terapie. Absence specifických diagnostických markerů však dává prostor pro diagnostické a terapeutické rozpaky. Diagnóza se dosud často opírá o klinický obraz a komplex pomocných vyšetření, zejména nález na magnetické rezonanci (MR). Vyšetření mozkomíšního moku je důležité v diferenciálně diagnostické rozvaze, nicméně základní obraz nerozliší mezi autoimunitním a infekčním zánětem. Pro infekční zánět je průkazný nález patogenu v mozkomíšním moku, případně průkaz intratékální produkce specifických protilátek proti infekčnímu

agens (Rostasy et al., 2016). Důležité je, že ani normální nález na MR nebo v mozkomíšním moku, tak jak jej běžně vyšetřujeme, nevylučuje autoimunitní postižení CNS. Do popředí se dostávají nové možnosti stanovení specifických protilátek proti nervovým strukturám a snaha o identifikaci nových biomarkerů.

Cílem stručného sdělení je představit některé nové termíny, nejčastější klinické jednotky a diagnostické možnosti na poli autoimunitních onemocnění CNS u dětí.

Získané demyelinizační syndromy CNS („ADS = acquired CNS demyelinating syndromes“) u dětí

Akutní začátek neurologického deficitu s nálezem demyelinizace na MR mozku a/nebo míchy lze označit termínem ADS. ADS v sobě za-

hrnuje onemocnění s monofázickým, rekurentním i chronickým průběhem. Klasifikace ADS je v současnosti založena na klinických projevech, podpořených nálezy ostatních vyšetření a často se jedná o diagnózu „per exclusionem“ (Hintzen et al., 2016). Typickým příkladem monofázického ADS je akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM) nebo klinicky izolovaný syndrom („CIS = clinically isolated syndrome“), zatímco typickým příkladem chronického demyelinizačního onemocnění je roztroušená skleróza (RS) (tabulka 1). Epizoda monofázického ADS s sebou přináší riziko recurence nebo rozvoje chronického onemocnění (Hennes et al., 2017).

Mezi nové diagnostické možnosti ADS patří vyšetření séra na přítomnost protilátek spojených s demyelinizací, které cílí: 1) vodní kanály akvaporin 4 (AQP4-IgG) a 2) myelin oligodendrocytární glykoprotein (MOG-IgG). Protilátky AQP4-IgG jsou vysoce specifické pro onemocnění

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Libá, Ph.D., zuzana.liba@fnmotol.cz

Klinika dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(2): 96–99

Článek přijat redakcí: 4. 12. 2017

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2018

Tab. 1. Získaný demyelinizační syndrom – rozdělení

Monofázické	ADEM	
	CIS	optická neuritida
		transverzální myelitida
		kmenový syndrom
		cerebelární syndrom
Rekurentní/chronické	RS	
	NMOSD	
	MDEM/ADEM-ON	
	rekurentní ON	

ADEM – akutní diseminovaná encefalomyelitida; CIS – klinicky izolovaný syndrom; MDEM – multifázický ADEM; NMOSD – neuromyelitis optica a její spektrum onemocnění; ON – optická neuritida; RS – roztroušená skleróza

neuromyelitis optica a její spektrum (NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders) a séro-pozitivita s sebou přináší vysoké riziko relabujícího průběhu onemocnění. Protilátky MOG-IgG se vyskytují u vícero demyelinizačních onemocnění, která se pracovníčně označují jako MOG-IgG asociovaná onemocnění, a jejich klinický význam je aktuálním předmětem výzkumu (Hacohen et al., 2017). Tyto protilátky najdeme spíše u mladších dětí a existuje domněnka, že jejich pozitivita je spojena s relabujícím průběhem avšak nízkým rizikem rozvoje RS (Hennes et al., 2017). V České republice lze rutinně vyšetřit protilátky AQP4-IgG v několika laboratořích, zatímco vyšetření protilátek MOG-IgG se teprve zavádí.

Diferenciální diagnóza ADS je pestrá, zahrnuje celé spektrum patologií, které se projevují změnami v bílé hmotě CNS. Mimo systémová zánětlivá onemocnění přichází do úvahy také neurodegenerativní, metabolická a nádorová onemocnění (tabulka 2). V základní orientaci nejvíce pomáhají anamnestická data, časové údaje o rozvoji neurologických projevů, přítomnost jiných než CNS příznaků a konkrétní nálezy laboratorních vyšetření. ADS je méně pravděpodobnou diagnózou u dětí mladších než jeden rok, pokud je rozvoj potíží pozvolný, pokud je nerovnoměrný nebo opožděný psychomotorický vývoj a multisystémové postižení. Pro ADS jsou dále netypické nálezy na MR mozku charakteru izolované supratentoriální léze v bílé hmotě, symetrického postižení bílé hmoty a izolovaného postižení kmene nebo bazálních ganglií (Rostasy et al., 2016).

ADEM

Diagnostická kritéria pro ADEM byla naposledy aktualizována v roce 2013. Podle těchto kritérií se ADEM definuje jako první klinická epizoda akutního rozvoje polyfokálních CNS příznaků

(tj. symptomů vycházejících z více než jednoho místa CNS) na předpokládaném zánětlivém podkladě. Současně musí být přítomna encefalopatie, kterou definuje porucha vědomí nebo zvýšená dráždivost či změna chování, kterou nelze vysvětlit teplotou, systémovým onemocněním nebo postiktálními projevy. Podstatný je nález na MR mozku a míchy, který ukazuje mnohočetné zánětlivé postižení (Hintzen et al., 2016).

ADEM je typicky monofázické onemocnění s rychlou progresí klinických příznaků během 2–5 dnů. Klinické a radiologické příznaky však mohou kolísat v průběhu prvních třech měsíců. Incidence je podle různých studií 1–3 případy/milión dětí/rok, medián výskytu 5–8 let a s převahou u chlapců. ADEM může následovat infekci nebo očkování, jednoznačné kauzální spojení však dosud nebylo prokázáno. Mezi možné prodromy neurologického deficitu patří horečka, změna chování, únava, bolest hlavy, nauzea a zvracení. Následovat mohou křeče až status epilepticus. Na MR jsou mnohočetné, oboustranné, asymetrické a nejasně ohraničené

léze v bílé hmotě, ale také v talamech, bazálních gangliích, mozečku a mozковém kmeni. Typicky bývá ušetřena periventrikulární oblast. Postižení míchy se objevuje až u třetiny pacientů. Při kontrolní MR za tři měsíce dojde u většiny pacientů ke kompletní úpravě nálezu. Nález v mozkomíšním moku je normální u 42–72 % případů, jinak bývá přítomná mírná pleocytóza a porucha hematoencefalické bariéry s proteinorachií, typická je absence intratékální oligoklonální produkce IgG (Pohl et al., 2016).

U menší skupiny pacientů se po první epizodě ADEM objeví relaps neurologických potíží, který vede k diagnóze RS nebo NMOSD. Dvě epizody konzistentní s diagnózou ADEM v odstupu alespoň tří měsíců jsou od roku 2013 označovány jako multifázický ADEM (MDEM, dříve rekurentní ADEM). Pokud ADEM nebo MDEM v odstupu alespoň tří měsíců následuje optická neuritida, je to označováno termínem ADEM-ON. Při odhadu dalšího vývoje po první epizodě ADEM se bere ohled na věk, pohlaví, charakter změn na MR mozku a míchy, nálezy v mozkomíšním moku a přítomnost AQP4-IgG a/nebo MOG-IgG protilátek v séru, což je předmětem současného výzkumu (Hennes et al., 2017; Hintzen et al., 2016; Pohl et al., 2016).

CIS

CIS je typicky reprezentován monofokálním neurologickým deficitem, jakým je: 1) optická neuritida, 2) transversální myelitida, 3) kmenový syndrom (např. intranukleární oftalmoplegie nebo centrální vestibulární syndrom), 4) cerebelární syndrom a 5) motorický nebo senzorický deficit

Tab. 2. Diferenciální diagnostika získaného demyelinizačního syndromu

Jiná zánětlivá onemocnění s projevy v bílé hmotě CNS	infekční	neuroborelióza, progresivní multifokální leukoencefalopatie, cytomegalovirová infekce
	neinfekční	primární angiitida CNS, systémový lupus erytematodes, sarkoidóza, Behcetova choroba, nespecifické střevní záněty, primární imunodeficit
Nezánětlivá onemocnění s projevy v bílé hmotě CNS	metabolická	mitopatie, střádavá lysosomální a peroxosomální onemocnění, deficit vitamínů skupiny B
	degenerativní	Alexandrova choroba, syndrom mizející bílé hmoty, gliomatóza
	genetické syndromy	Cockaynov syndrom, Acardi-Goutierův syndrom
	jiné	PRES (reverzibilní leukoencefalopatie v oblasti zadní jámy)
Změny v bílé hmotě spojené s nádorovým onemocněním	primární tumory CNS	gliom, astrocytom, lymfom
	spojené s terapií	postradiační změny
Změny v bílé hmotě z perinatálního období	posthypoxické	
	pozánětlivé	kongenitální cytomegalovirová infekce

Tab. 3. Protilátky asociované s autoimunitními encefalitidami*

Protilátky proti intracelulárním antigenům/onkoneuronální protilátky	anti-Hu (= PCA1)	"Purkinje-cell-cytoplasmic-antibody", cytoplasma Purkyňových buněk
	anti-Yo (= ANNA1), anti Ri (= ANNA2)	"anti-neuronal-nuclear-antibody", jádro neuronů
	anti-Ma1, anti-Ma2	cytoplasma neuronů
	anti-amphiphysin	cytoplasma neuronů
	anti-CV2/CRMP5	"collapsin-response mediator protein", cytoplasma oligodendrocytů
Protilátky proti membránovým/synaptickým antigenům	anti-NMDAR**	N-metyl-D-aspartát, excitační receptor pro glutamát
	anti-AMPA	alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol-propionát, excitační receptor pro glutamát
	anti-GABA B (=anti GluR1/2)	gamma-aminomáselná kyselina, jednotky 1 a 2, inhibiční receptor pro glutamát
	anti-LGI, caspr-2	"leucin-rich glioma inactivated protein 1", "contactin-associated protein-like 2", napětově řízené draslíkové kanály
Ostatní	anti-GAD	intracelulární antigen, dekarboxyláza kyseliny glutamové

* lze rutinně vyšetřit v České republice; ** u dětí nejčastější

na podkladě supratentoriální cerebrální demyelinizační léze (Rostasy et al., 2016). CIS se může klinicky projevit také polyfokálním deficitem. V tomto případě je nezbytné pečlivě posoudit MR míchy a mozku, zda se nejedná o první projev definitivní RS. Klíčovou diagnostickou podmínkou CIS je absence encefalopatie tak, jak je definována u ADEM (Hintzen et al., 2016).

Rizikovými faktory pro rozvoj RS jsou ženské pohlaví, věk nad deset let, polyfokální projevy, přítomnost vícečetných demyelinizačních změn na MR mozku a míchy a oligoklonální produkce IgG v mozkomíšním moku. Klinické projevy, které si zaslouží zvýšenou pozornost, jsou optická neuritida a/nebo transversální myelitida a/nebo kmenový syndrom. Rozsáhlé postižení míchy na MR přesahující více jak tři obratlové segmenty se označuje pojmem longitudinální extenzivní transversální myelitida (LETM). Nález LETM spolu s výše uvedenými klinickými projevy může vést k diagnóze NMOSD. Tito pacienti by měli mít vyšetřené protilátky AQP4-IgG v séru (Rostasy et al., 2016).

Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je diagnostikována přibližně u třetiny dětí s ADS, u většiny z nich do čtyř let od první ADS epizody (Hintzen et al., 2016). Diagnostická kritéria RS u dětí byla naposledy upravena v roce 2016 (Tardieu et al., 2016) a vychází z revize McDonaldových kritérií pro dospělé z roku 2010. Tato revize přinesla zjednodušení v interpretaci MR nálezů. Díky tomu může být stanovena diagnóza RS již při

první klinické epizodě ADS nebo poté při radiologické progresi (není nutná další klinická epizoda), což umožňuje dřívější zahájení specifické terapie (Polman et al., 2011). Diagnóza RS vychází z časového vývoje klinického obrazu a je podpořena laboratorními vyšetřeními, především MR nálezem. Stěžejními radiologickými pojmy jsou diseminace demyelinizačních lézí v čase (DIT=dissemination in time) a prostoru (DIS=dissemination in space). DIT charakterizuje přítomnost demyelinizačních lézí různého stáří (lze rozlišit podáním kontrastní látky) na vstupní MR nebo vývoj nových lézí na kontrolním zobrazení za tři měsíce nebo později. DIS je definováno přítomností demyelinizačních lézí alespoň ve dvou ze čtyř oblastí CNS (periventrikulární, juxtakortikální, infratentoriální a míšní). Výjimkou jsou pacienti s míšním nebo kmenovým syndromem, u nich se tyto léze nezapočítávají do celkového počtu a diagnóza RS musí být podpořena dalšími nálezy (Polman et al., 2011). Konkrétně u dětí je v současnosti diagnóza RS stanovena pokud: 1) se objeví dvě různé klinické epizody CIS v odstupu minimálně 30 dní, nebo 2) je ADEM následovaný CIS v odstupu minimálně tří měsíců a nálezem na MR konzistentním s DIS, nebo 3) je CIS s nálezem DIS na MR a kontrolní zobrazení ukáže novou lézi, nebo 4) je CIS s nálezem na MR konzistentním s DIS a DIT (Tardieu et al., 2016). Nicméně diagnostická kritéria RS se neustále vyvíjejí, nejnovější aktualizace pro dospělé proběhla ke konci roku 2017 (Thompson et al., 2017) a dá se očekávat, že pro pediatrickou populaci nezůstane bez odezvy.

Incidence RS u dětí se pohybuje mezi 0,7–2,9 případů/milion/rok, nejčastěji ve věku 12–16 let a s převahou u dívek. Průběh RS u dětí je převážně relaps-remitující a v prvních letech onemocnění jsou relapsy ve srovnání s dospělými častější a závažnější. Primární progresivní forma RS je u dětí extrémně vzácná a musí být vyloučeno zvýšené úsilí k vyloučení jiné diagnózy (tabulka 2) (Waldman et al., 2016).

NMOSD

Neuromyelitis optica a její širší spektrum onemocnění je klinickým pojmem od roku 2007. NMOSD má odlišnou imunopatogenezi od RS, tedy i klinický průběh, a vyžaduje odlišnou terapii. NMOSD zpočátku definovala přítomnost AQP4-IgG protilátek v séru. Na základě revize diagnostických kritérií z roku 2015 může být diagnóza NMOSD stanovena i u AQP4-IgG séronegativních pacientů, ale je potřeba alespoň dvou různých klinických projevů podpořených nálezy na MR. U AQP4-IgG séronegativních pacientů alespoň jeden z klinických projevů musí být: 1) optická neuritida, 2) myelitida s nálezem LETM na MR míchy a/nebo 3) area postrema syndrom, který charakterizuje MR nález na spodině IV. komory a dorzální části prodloužené míchy a příznaky nauzea, zvracení, případně škytavka a svědění. U AQP4-IgG séropozitivních pacientů stačí pouze jeden klinický projev, mezi které se navíc řadí také: 4) akutní kmenový syndrom, 5) symptomatická narkolepsie nebo 6) akutní diencefalický syndrom a 7) symptomatický cerebrální syndrom s nálezem demyelinizací na MR atypických pro RS. U AQP4-IgG séropozitivních pacientů s myelitidou není vyžadován nález LETM na MR míchy (Wingerchuk et al., 2015).

NMOSD je u dětí vzácná, dosud chybí větší populační studie. Publikované údaje ukazují, že po první epizodě ADS došlo k rozvoji NMOSD u 0,6–3,7 % dětí. Prognóza dětí s NMOSD je ve srovnání s RS horší (Tenembaum et al., 2016).

Autoimunitní encefalitidy

Náhly vznik encefalopatie s alterací vědomí, rekurentní křeče, psychiatrické projevy, poruchy paměti, ložiskový neurologický deficit a autoimunitní dysregulace jsou možné klinické projevy encefalitidy. Ukazuje se, že až v 63 % případů není nalezeno žádné infekční agens. Po vyloučení ADEM přichází v úvahu diagnóza jiné imunitně zprostředkované encefalitidy. V současnosti je

možné vyšetřit řadu protilátek proti povrchovým či intracelulárním neuronálním antigenům, které alterují se synaptickým přenosem, neuronální plasticitou nebo excitabilitou (tabulka 3). V některých případech se může jednat o paraneoplastickou produkci protilátek. Z autoimunitních encefalitid se u dětí nejčastěji vyskytuje anti-N-metyl-D-aspartát receptorová (NMDAR) encefalitida (Armague et al., 2012). Incidence u dětí byla v Velké Británii stanovena na 0,85 případů/milion/rok, s mediánem věku 8 let a s převahou výskytu u dívek (Wright et al., 2015).

Terapie

Možnosti léčby autoimunitních onemocnění CNS u dětí poněkud zaostávají za vyvíjející se klasifikací a u většiny onemocnění dosud chybí jednoznačné mezinárodní terapeutické standardy. Na obecné úrovni je 1) terapie akutního stadia onemocnění, která má vést k úpravě neurologického nálezu a poté 2) chronická te-

rapie, která má vést k prevenci relapsů, pokud je vstupní diagnóza vyhodnocena jako riziková z relabujícího průběhu nebo je stanoveno chronické onemocnění CNS (Pohl et al., 2016; Tenenbaum et al., 2016).

Zlatým standardem v terapii akutního stadia autoimunitních onemocnění CNS jsou intravenózní kortikoidy. Za dostatečnou je považována dávka methylprednisolonu 20–30 mg/kg/den, maximálně 1 g/den, po dobu 3–5 dní. Další možností je podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg), obvykle v celkové dávce 2 g/kg v průběhu pěti dní nebo provedení série plazmaferéz, obvykle 5–7 cyklů. Po útočné imunosupresivní léčbě často následuje pozvolné vysazování nejčastěji formou perorálního snižování kortikoidů, obvykle v rozsahu několika týdnů.

Chronická terapie je nejlépe propracována u RS (Ghezzi et al., 2016; Chitnis et al., 2016). Vzhledem k absenci randomizovaných placebo-kontrolovaných studií pro pediatrickou

populaci nyní probíhá specifická léčba převážně v „off-label“ indikaci a našich podmínkách v RS centrech pro dospělé. Chronická léčba u ostatních autoimunitních onemocnění CNS (NMOSD, rekurentní ON, závažný průběh anti-NMDAR encefalitidy, atp.) není jasně definována, do popředí se dostává biologická léčba (zejména rituximab). V našich podmínkách není péče o tyto pacienty jednotná.

Závěr

Diagnostika a léčba autoimunitních onemocnění CNS u dětí prochází významným vývojem. Nedílnou součástí kontinuálního pokroku je snaha o centralizovanou péči a formování mezinárodních pracovních skupin, které sdílí informace a na základě dlouhodobého sledování pacientů upřesňují diagnostická kritéria pro jednotlivá onemocnění, určují prognostické faktory a terapeutické trendy.

Podpora: Nadační fond Neuron na podporu vědy.

LITERATURA

1. Armague T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune encephalitis in children. *J Child Neurol* 2012; 27(11): 1460–1469.
2. Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, Barkhof F, Vincent A, Lim M, Wassmer E, Ciccarelli O, Hemingway C. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology* 2017; 89(3): 269–278.
3. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, Anlar B, Bajer-Kornek B, Blaschek A, Brantner-Inthaler S, Diepold K, Eisenkölbl A, Gotwald T, Kuchukhidze G, Gruber-Sedlmayr U, Häusler M, Höftberger R, Karenfort M, Klein A, Koch J, Kraus V, Lechner C, Leiz S, Leyboldt F, Mader S, Marquard K, Poggenburg I, Pohl D, Pritsch M, Raucherzauner M, Schimmel M, Thiels C, Tibussek D, Vieker S, Zeches C, Berger T, Reindl M, Rostásy K; BIOMARKER Study Group. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017; 89(9): 900–908.
4. Hintzen RQ, Dale RC, Neuteboom RF, Mar S, Banwell B. Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl. 2): S67–73.
5. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Schreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl. 2): S97–S102. Review. Erratum in: *Neurology*. 2016; 87(19): 2068.
6. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis: escalation and emerging treatments. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl. 2): S103–109.
7. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, Belman AL. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl. 2): S38–45.
8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology* 2011; 69(2): 292–302.
9. Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S, Hemingway C, Tardieu M. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology* 2016; 87: S28–S37.
10. Tardieu M, Banwell B, Wolinsky JS, Pohl D, Krupp LB. Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology* 2016; 87: S8–S11.
11. Tenenbaum S, Chitnis S, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M, Rostasy K. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016; 87: S59–S66.
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revision of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; pii: S1474–4422(17)30470–2.
13. Waldman A, Ness J, Pohl D, Simone IL, Anlar B, Amato MP, Ghezzi A. Pediatric multiple sclerosis: clinical features and outcome. *Neurology* 2016; 87(9 Suppl. 2): S74–81.
14. Winderchuk DM, Banwell B, Bennett. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177–189.
15. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, Smith M, Lim M, Wassmer E, Vincent A. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child*. 2015; 100(6): 521–526. .