

Pediatric Multipl Skleroz: Güncel Yaklaşım

Tanı ve Tedavi Algoritmaları

Ünsal Yılmaz

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi

26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi

30 Nisan – 04 Mayıs 2025 Antalya

MS: Tanım

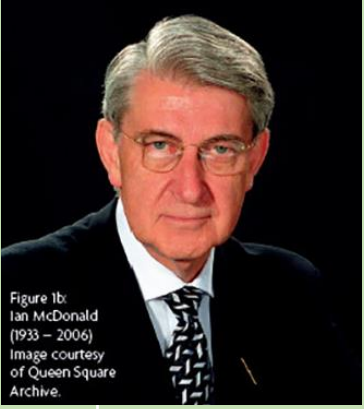
Santral sinir sisteminin multifokal, multifazik demiyelinizan hastalığı

MS: Tanı Kriterleri

1. Multifokal olduğunun gösterilmesi (Alanda yayılım)
2. Multifazik olduğunun gösterilmesi (Zamanda yayılım)
3. Diğer nedenlerin dışlanması

MS tanı kriterleri

		Klinik bulgu			Ek bulgu	
		AY		ZY		
1965	Schumacher	≥2 bölge	+	≥2 atak	Gerek yok	
1983	Poser	≥2 bölge	+	≥2 atak	Gerek yok	Paraklinik kanıt • CT • VEP • Sıcak banyo testi • Ürolojik bulgular
		1 bölge	+	≥2 atak	1 paraklinik bulgu veya OKB/IgG indeksi↑	
		≥2 bölge	+	1 atak	OKB/IgG indeksi↑	
		1 bölge	+	1 atak	1 paraklinik bulgu ve OKB/IgG indeksi↑	

		Klinik bulgu				Ek bulgu	
2001	McDonald  Figure 1b: Ian McDonald (1933 – 2006) Image courtesy of Queen Square Archive.	≥2 bölge	+	≥2 atak	+	Gerek yok	AY-MRG: Aşağıdakilerden en az üçü • ≥1 kontrast tutan veya ≥9 T2 lezyon • ≥1 infratentoryal • ≥1 jukstakortikal • ≥3 periventriküler 1 spinal kord lezyonu 1 serebral lezyon yerine kullanılabilir
		1 bölge	+	≥2 atak	+	AY-MRG veya ≥2 MRG lezyonu + OKB/IgG indeksi ↑	
		≥2 bölge	+	1 atak	+	ZY-MRG	ZY-MRG • Klinik ataktan ≥3 ay sonraki MRG’de kontrast tutan lezyon olması • Kontrol MRG’de (herhangi bir süre sonra) yeni T2 veya kontrast tutan lezyon olması
		1 bölge	+	1 atak	+	AY-MRG veya (≥2 MRG lezyonu + OKB/IgG indeksi ↑) + ZY-MRG	
2005	Revize-McDonald	≥2 bölge	+	≥2 atak	+	Gerek yok	AY-MRG: Aşağıdakilerden en az üçü • ≥1 kontrast tutan veya ≥9 T2 lezyon • ≥1 infratentoryal • ≥1 jukstakortikal • ≥3 periventriküler 1 spinal kord lezyonu 1 infratentoryal lezyon, 1 kontrast tutan lezyon kontrast tutan beyin lezyonu yerine kullanılabilir, toplam lezyon sayısı serebral lezyonlara eklenebilir
		1 bölge	+	≥2 atak	+	AY-MRG veya ≥2 MRG lezyonu + OKB/IgG indeksi ↑	
		≥2 bölge	+	1 atak	+	ZY-MRG	ZY-MRG • Klinik ataktan ≥3 ay sonraki MRG’de kontrast tutan lezyon olması • Kontrol MRG’de (herhangi bir süre sonra) yeni T2 veya kontrast tutan lezyon olması
		1 bölge	+	1 atak	+	AY-MRG veya (≥2 MRG lezyonu + OKB/IgG indeksi ↑) + ZY-MRG	

		Klinik bulgu				Ek bulgu	
2007	IPMSSG	2005 kriterleri kullanılabilir ADEM atağı geçiren çocukta sonraki atak(lar)da 2005 kriterleri karşılanırsa MS tanısı konur Tanıda MRG şart değil ama kuvvetle önerilmektedir «pediatrik MS» isimlendirmesi tercih edildi. Diğer kullanımlar önerilmedi					
2010	Revize-McDonald	≥2 bölge	+	≥2 atak	+	Gerek yok	AY-MRG: Aşağıdaki en az iki alanda ≥1 T2 lezyon (semptomatik lezyon olmamalı) • Periventriküler • Jukstakortikal • İnfratentoryal • Spinal kord
		1 bölge	+	≥2 atak	+	AY-MRG	
		≥2 bölge	+	1 atak	+	MRG-ZY	ZY-MRG: aşağıdakilerden en az biri • Kontrol MRG’de (herhangi bir süre sonra) yeni T2 veya kontrast tutan lezyon olması • Herhangi bir MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı bulunması
		1 bölge	+	1 atak	+	MRG-AY + MRG-ZY	
2013	IPMSSG	2010 kriterleri kullanılabilir. İstisna, tek klinik atak geçirip tek anatomik bölgenin tutulumu olan hastalarda ZY ve AY kriterleri sadece ≥12 yaş hastalarda kullanılabilir. ADEM atağı geçiren çocukta sonraki atak(lar)da 2010 kriterleri karşılanırsa MS tanısı konur					
2017	Revize-McDonald	≥2 bölge	+	≥2 atak	+	Gerek yok	AY-MRG: Aşağıdaki en az iki alanda ≥1 T2 lezyon (semptomatik lezyon dahil) • Periventriküler • Jukstakortikal/ kortikal • İnfratentoryal • Spinal kord
		1 bölge	+	≥2 atak	+	AY-MRG	
		≥2 bölge	+	1 atak	+	ZY-MRG veya OKB	ZY-MRG: aşağıdakilerden en az biri • Kontrol MRG’de (herhangi bir süre sonra) yeni T2 veya kontrast tutan lezyon olması • Herhangi bir MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların eş zamanlı bulunması
		1 bölge	+	1 atak	+	AY-MRG + (ZY-MRG veya OKB)	



2024 revisions of the McDonald criteria

September 2024– ECTRIMS København

Xavier Montalban

*An Initiative of the International Advisory Committee
on Clinical Trials in MS*



International Advisory
Committee on Clinical
Trials in MS

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS



National
Multiple Sclerosis
Society

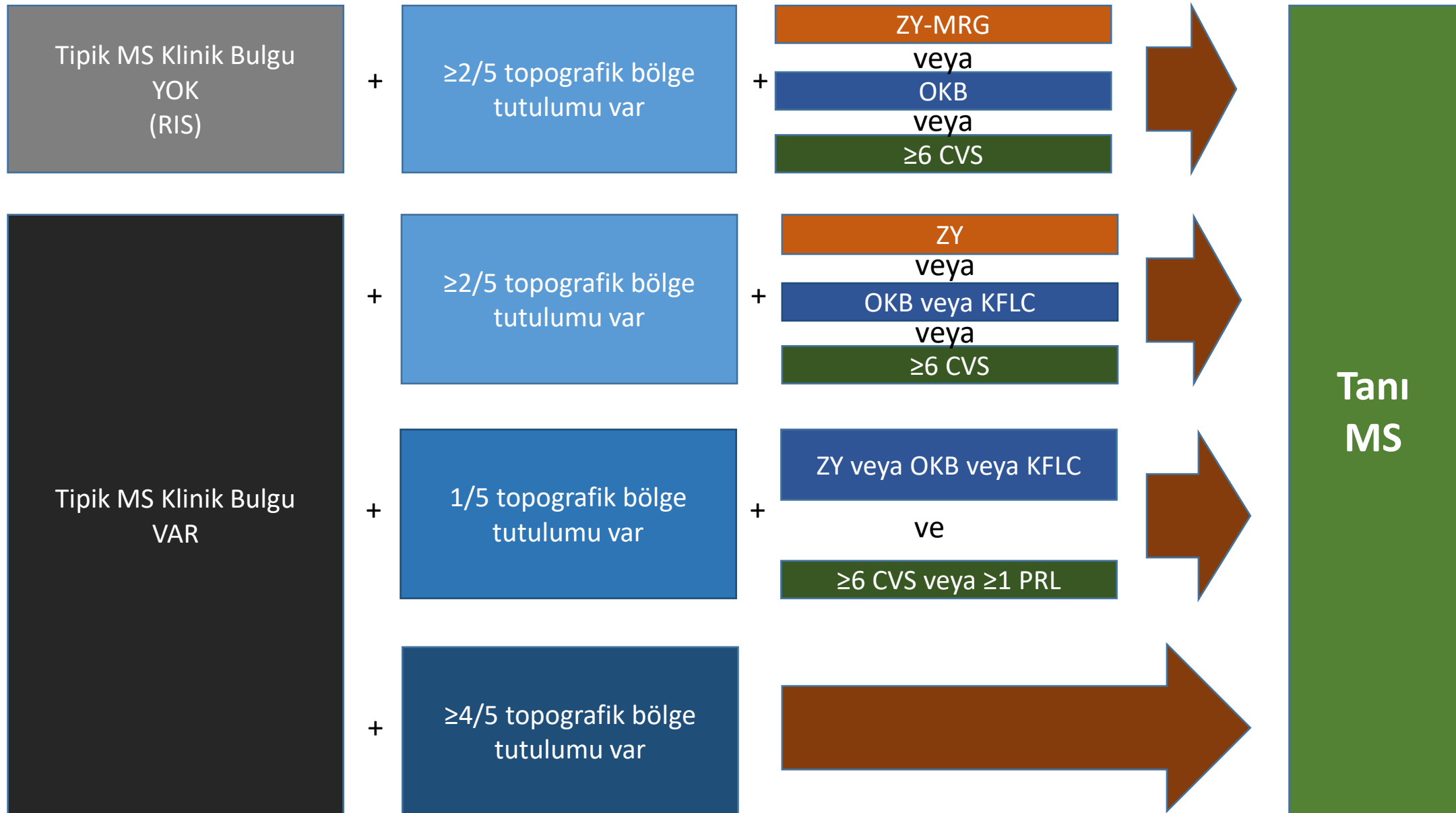
MS Tanı Kriterleri

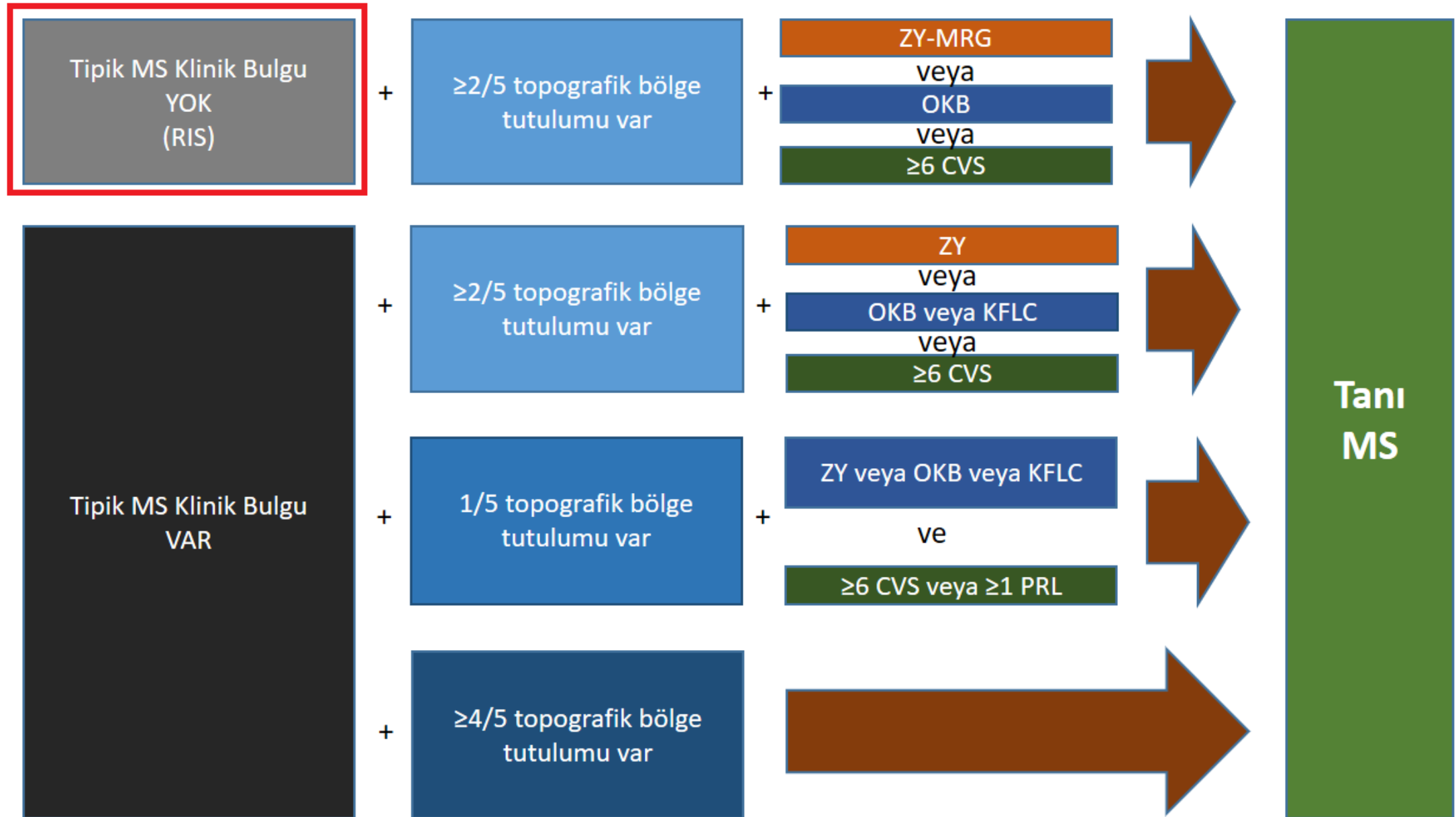
	2017	2024
Alanda yayılım kriterleri	<u>≥2/4 lokalizasyonun tutulumu</u> - Kortikal/jukstakortikal - Periventriküler - İnfratentoriyal - Spinal kord	<u>≥2/5 lokalizasyonun tutulumu</u> - Kortikal/jukstakortikal - Periventriküler - İnfratentoriyal - Spinal kord - Optik sinir (MRG, VEP, OCT)
Zamanda yayılım kriteri	≥2 klinik atak <u>veya</u> - İlk MRG'den herhangi bir süre sonra yeni MRG lezyonu <u>veya</u> - Aynı MRG'de eski (kontrast tutmayan) ve yeni (kontrast tutan) MRG lezyonları olması	- Aynı ANCAK ≥4/5 lokalizasyon tutulumu varsa gerekli değil
ZY Eşdeğeri	OKB	OKB, KFLC, ≥6 CVS

Klinik	2017	2024
RIS	Almaz	AY-MRG ²⁰²⁴ + ZY-MRG <u>veya</u> OKB <u>veya</u> ≥6 CVS
MS için tipik klinik belirti ve/veya bulgu	AY ²⁰¹⁷ + ZY <u>veya</u> OKB	AY ²⁰²⁴ + ZY <u>veya</u> OKB <u>veya</u> KFLC <u>veya</u> ≥6 CVS 1/5 lokalizasyon + ZY <u>veya</u> OKB <u>veya</u> KFLC + ≥6 CVS <u>veya</u> ≥1 PRL ≥4/5 lokalizasyon + Gerek yok
≥12 ay progresif klinik	Ayrı kriterler	≥2 spinal kord lezyonu varlığı yukarıdaki AY kriteri yerine geçer

Ön şart: Tabloyu daha iyi açıklayabilecek diğer nedenlerin dışlanması

CVS: santral ven bulgusu, PRL: paramagnetik halka lezyonu, KFLC: kappa serbest hafif zincir







Radiologically isolated syndromes: to treat or not to treat?

Review | Published: 19 March 2024

The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria

Christine Lebrun-Fréney, on behalf of the RISC, SFSEP and OFSEP investigators [BRAIN 2023](#)

Table 1 Main clinical and MRI characteristics of the whole cohort and subgroups defined according to fulfilling DIS⁵ at index scan

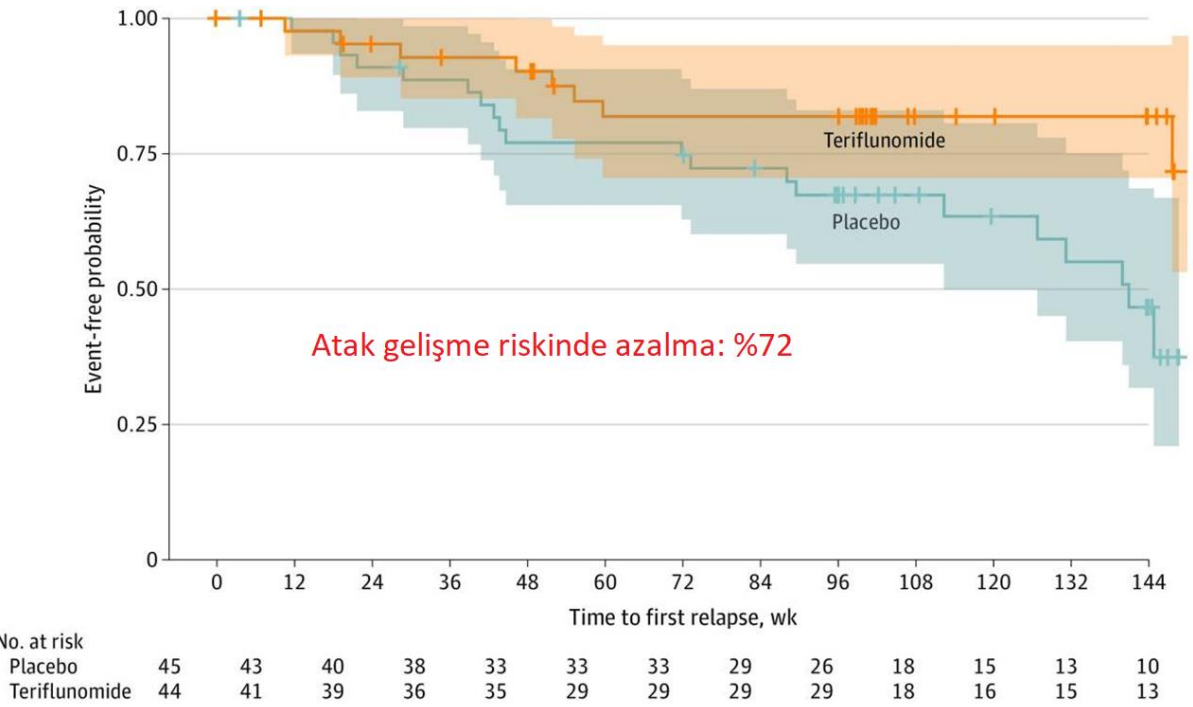
Variables	Total cohort	Group 1 (1 of 4 DIS location criterion)	Group 2 (2 of 4 DIS location criteria)	2009-RIS (3 or 4 of 4 DIS criteria)	p ^b
n (%) ^a	n = 747	n = 85	n = 166	n = 496	
Follow-up duration, months (mean ± SD)	46.79 ± 45.44	52.74 ± 45.53	56.70 ± 53.81	42.05 ± 41.22	<0.001
DMTs initiated before clinical event	62/747 (8.3%)	8/85 (9.4%)	15/166 (9.0%)	39/496 (7.9%)	<0.001
Number of clinical events (CIS or PPMS) during follow-up	207/747 (27.7%)	24/85 (28.2%)	46/166 (27.7%)	137/496 (27.6%)	0.099

Teriflunomide and Time to Clinical Multiple Sclerosis in Patients With Radiologically Isolated Syndrome

The TERIS Randomized Clinical Trial
Christine Lebrun-Fréney, for the TERIS Study Group JAMA Neurol. 2023

95 hafta süreli çok merkezli, çift-kör, faz 3, randomize plasebo kontrollü
Toplam 89 RIS hastası
Teriflunomid: 44 hasta;Plasebo: 45 hasta

	Teriflunomid	Plasebo
Takipte atak gelişen hasta	%18	%44

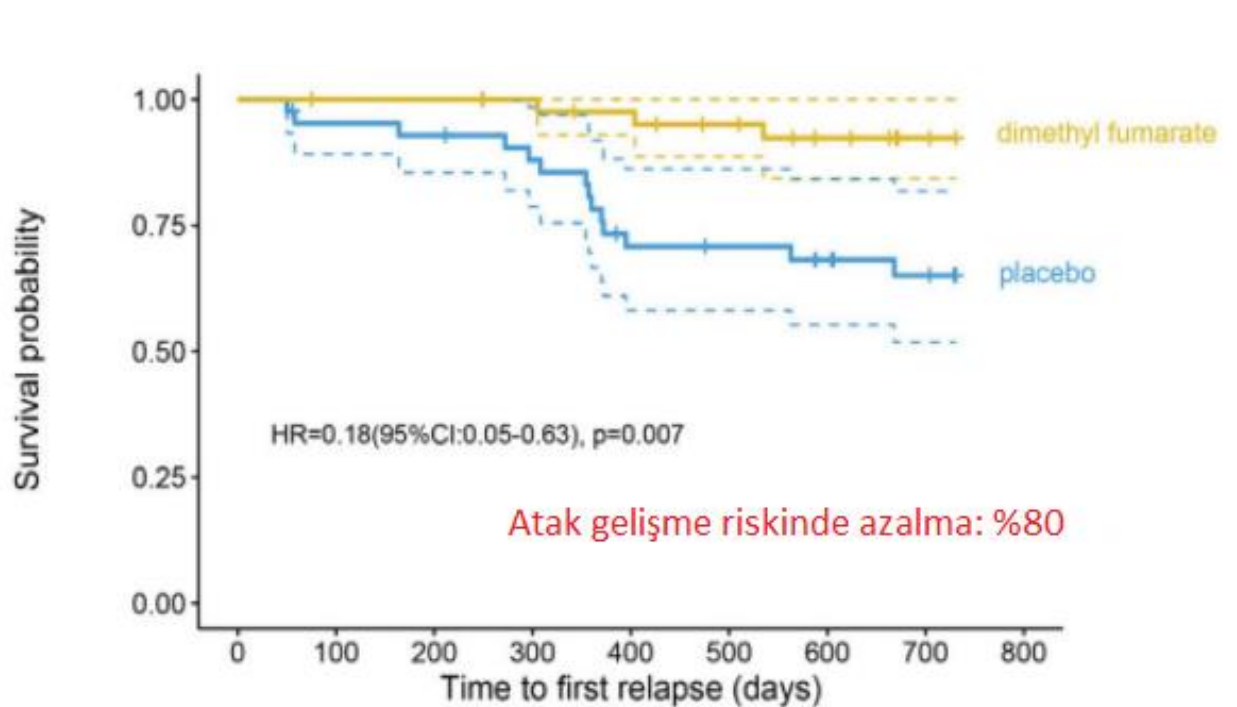


Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome

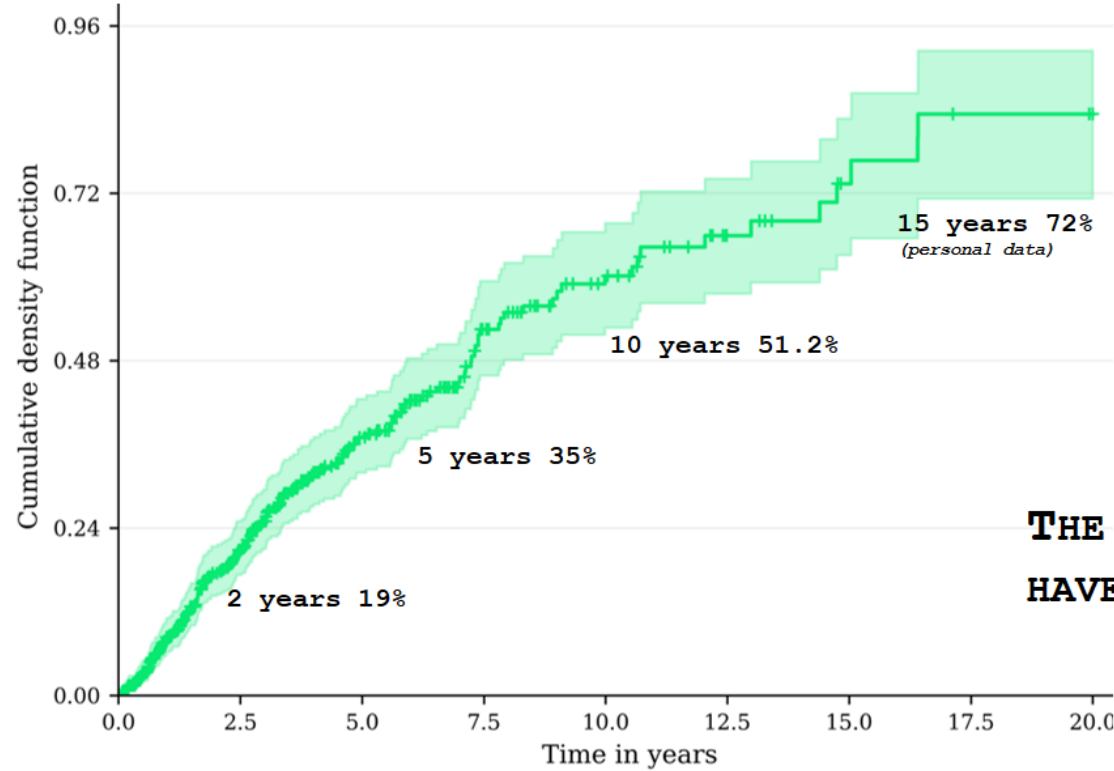
Darin T Okuda, Randomized Controlled Trial Ann Neurol. 2023

96 hafta süreli çok merkezli, çift-kör, faz 3, randomize plasebo kontrollü
Toplam 87 RIS hastası
Dimetil fumarat: 44 hasta; Plasebo: 43 hasta

	Dimetil fumarat	Plasebo
Takipte atak gelişen hasta	%7	%33



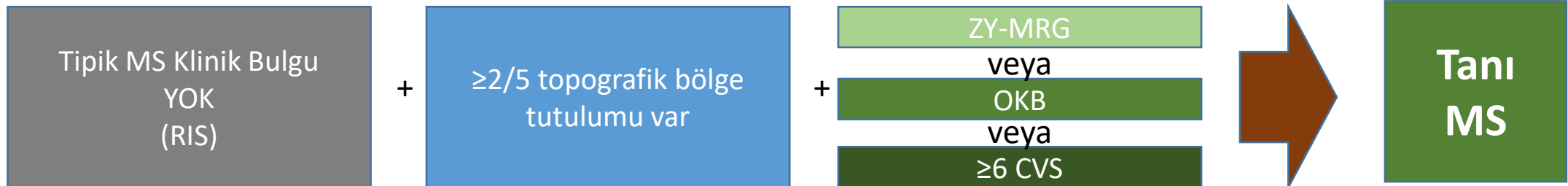
From RIS to clinical MS



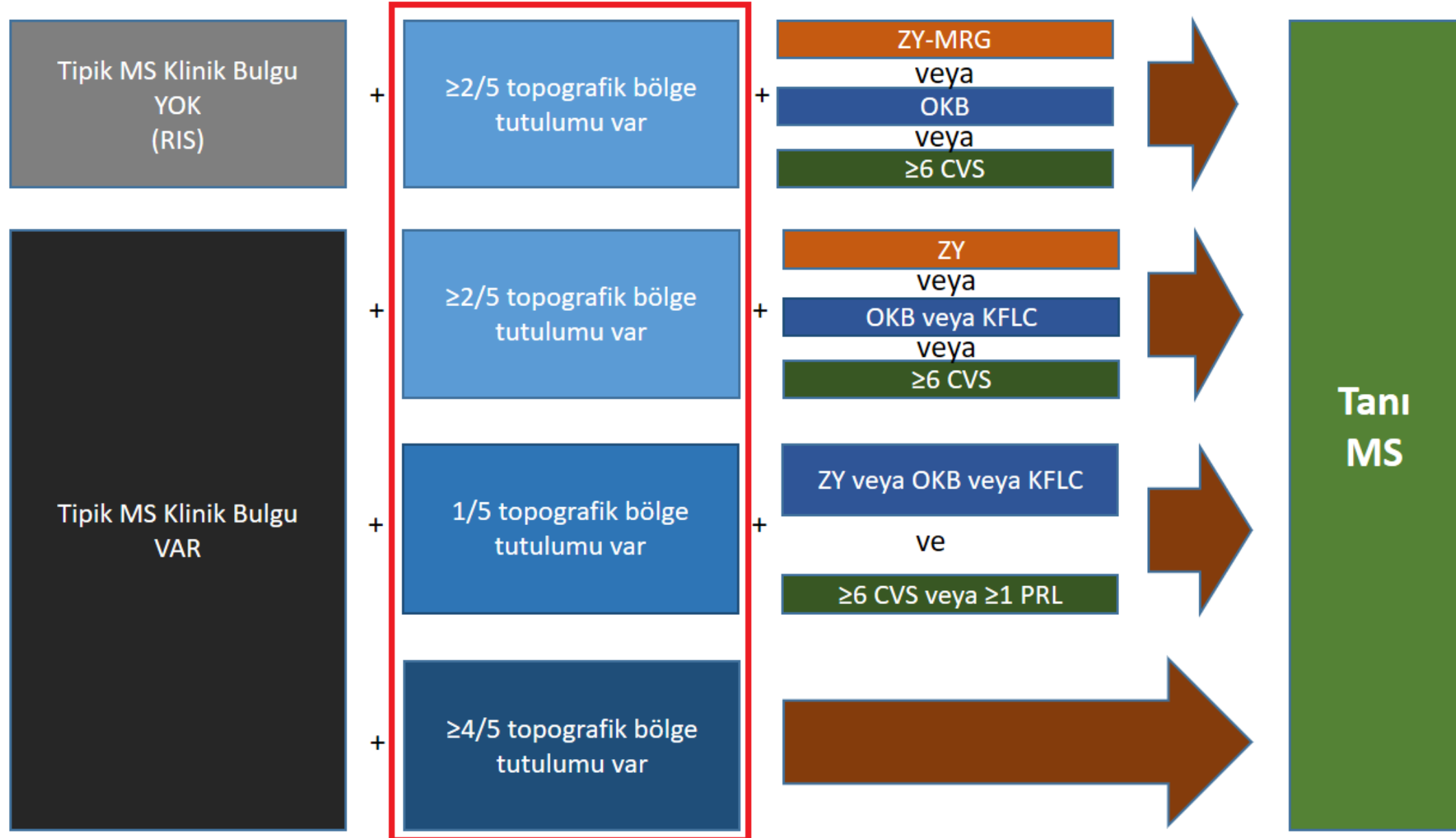
**THE MAJORITY OF PATIENTS WILL
HAVE MS AT 10 YEARS**

Christine Lebrun Frenay, International Advisory Committee on Clinical Trial in MS,
Barcelona 2023

Lebrun et al 2020, 2021
Okuda et al, 2009, 2014
Kantarci et al, 2016



Optik sinir 5. topografik bölge



Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis

Wallace J. Brownlee, *Neurology*® 2018

Optik sinir: AY için 5. topografik bölge olabilir mi?
160 KİS hastası, %81'i ON ile başvuruyor
ON tutulumu klinik ve/veya VEP (S=42) ile belirlenmiş
Takip süresi: 15 yıl
Mod AY ile ON grubunda ek 15 hasta AY kriterini karşılıyor
MS gelişimi: %61

Klinik + VEP	Sensitivite	Spesifisite	Accuracy
AY			
• 2017: 2/4 bölge	%83	%68	%78
• Modifiye: 2/5 bölge	%95	%57	%81
AY + ZY			
• 2017: 2/4 bölge	%74	%77	%75
• Modifiye: 2/5 bölge	%83	%77	%81

Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis

The Utility of Visual Evoked Potentials

Angela Vidal-Jordana, *Neurology*® 2021

VEP	Sensitivite	Spesifisite	Accuracy
2017 DIS (2/4 bölge)	%79	%52	%76
ModDIS (2/5 bölge)	%82	%52	%78

Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria

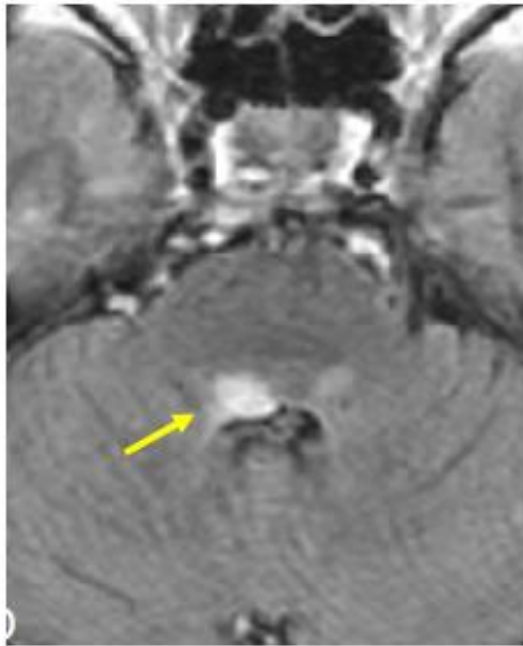
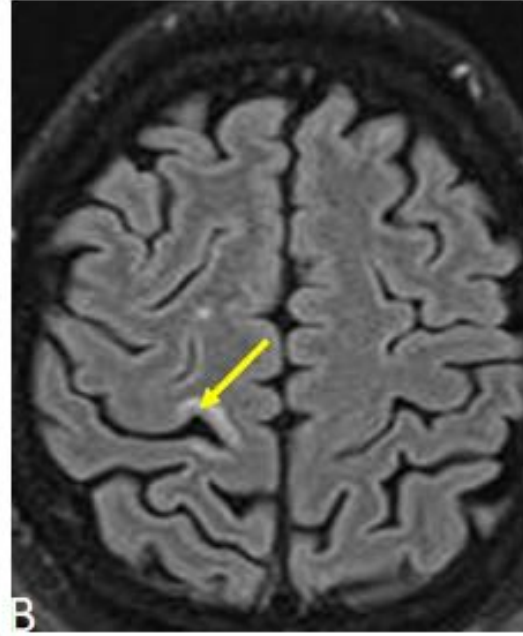
A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study

Angela Vidal-Jordana, *Neurology*® 2024

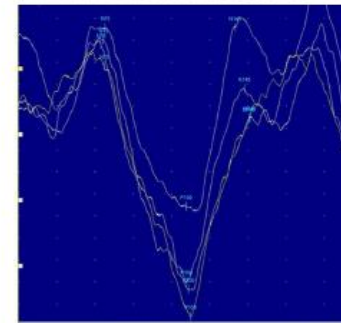
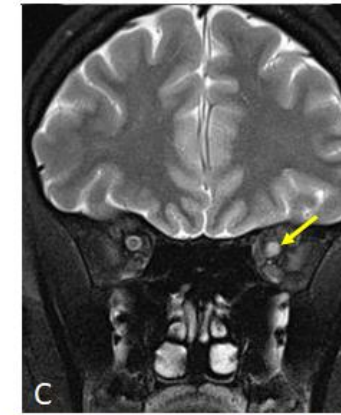
KİS hasta sayısı: 157
Takip süresi: 28 ay
MS gelişimi: %71

MRG, VEP, OCT	Sensitivite	Spesifisite	Accuracy
2017 DIS (2/4 bölge)	%88	%82	%87
ModDIS (2/5 bölge)	%93	%80	%87

2017

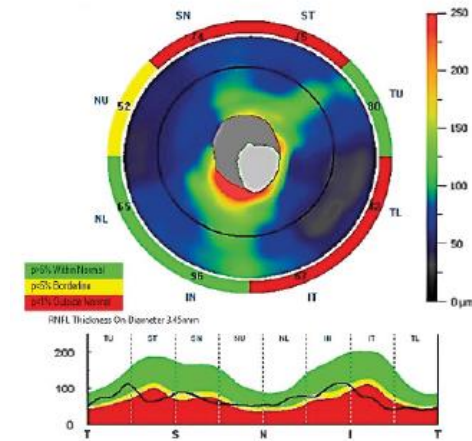


2024



L-VEP 100

Execution	105 ms	P100 ms	1/145 ms	P100 μV	Size	Absent
1 Or.Fpz	67	131	170	8,2	32	
2	66	132	177	11,1	32	
3	64	133	182	11,1	16	
4	67	135	181	11,4	16	





Investigating Whether Dissemination in Time Is Essential to Diagnose Relapsing Multiple Sclerosis

Wallace J. Brownlee, *Neurology*® 2025.

KİS hasta sayısı: 244

Takip süresi: 11 Yıl

MS gelişimi: %77 (2017 McDonald kriterlerine göre)

MRG, VEP	Sensitivite	Spesifisite
AY: 2/4 bölge	%84	%91
AY: 3/4 bölge	%58	%98
AY: 4/4 bölge	%26	%100
Mod-AY:2/5 bölge	%96	%44
Mod-AY:3/5 bölge	%53	%83
Mod-AY:4/5 bölge	%61	%100
Mod-AY:5/5 bölge	%30	%100

Tanı kriterleri kolaylaştıkça sensitivite artarken spesifisite azalıyor

Yanlış MS tanısı sıklığı artıyor

2017 McDonald criteria for multiple sclerosis:

Earlier diagnosis with reduced specificity.

Gobbin F, Zanoni M, Marangi A, et al.

Mult Scler Relat Disord 2019; 29: 23–25

Review

Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice

Andrew J Solomon *Neurology*. 2019

Editorial

Misdiagnosis of multiple sclerosis:

If you have a hammer, everything looks like a nail?

Wallace J Brownlee *Neurology*. 2019

Incidence of multiple sclerosis misdiagnosis in referrals to two academic centers

Marwa Kaisey Multiple Sclerosis and Related Disorders 30 (2019)

Başka merkezde nörologlar tarafından MS tanısı konulup, referans merkezlerde başka tanı alma oranı: 241 yeni hasta

Cedars-Sinai hast	%17
UCLA hast	%19

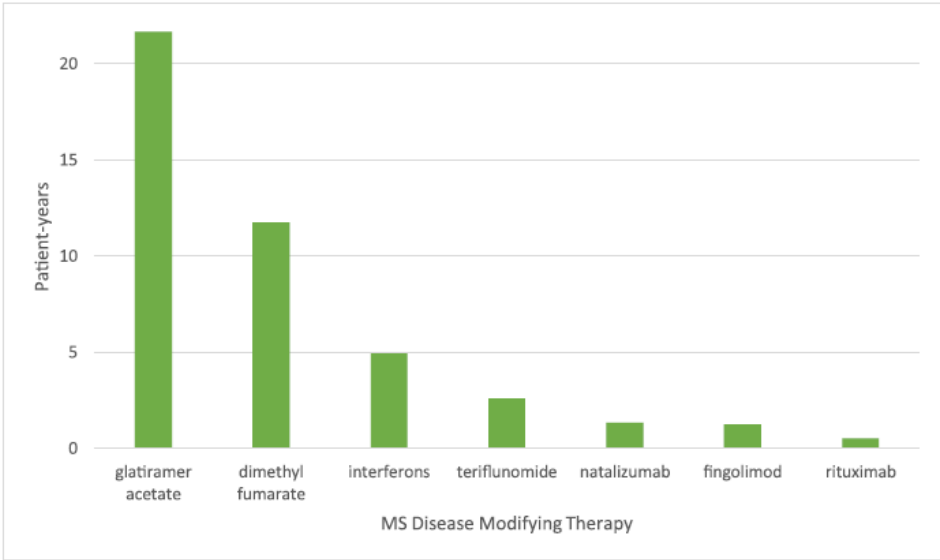
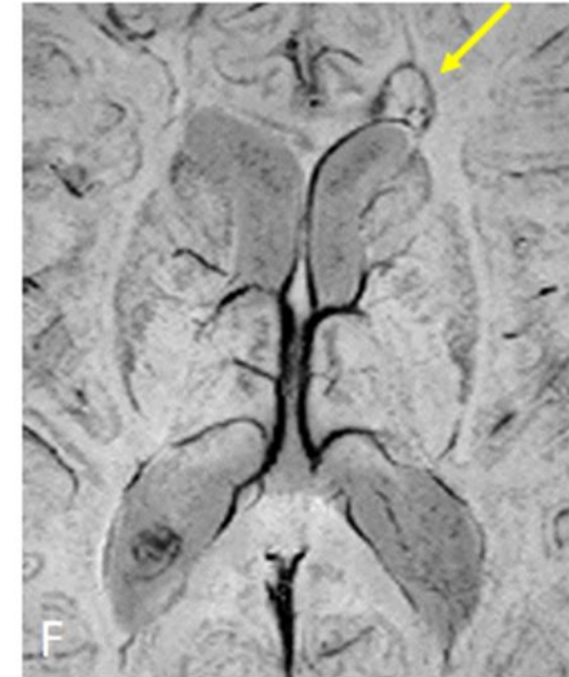
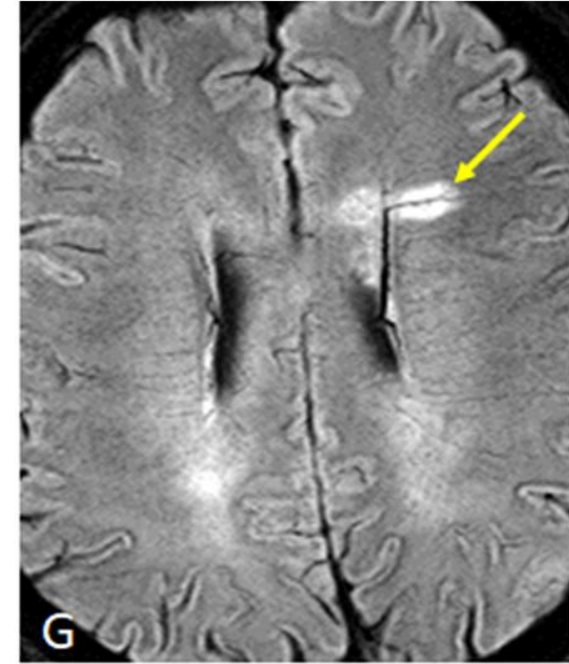


Fig. 2. Total duration of disease modifying therapy use in misdiagnosed patients.

Table 2

Final diagnoses of the 43 patients misdiagnosed with MS.

Migraine	
Migraine with nonspecific white matter changes	5
Migraine with normal MRI	1
Migraine and cervical stenosis	1
Autoimmune	
Radiologically isolated syndrome (Browne et al., 2014)	4
Neuromyelitis optica spectrum disorder	2
Transverse myelitis, infectious or post-infectious	2
Lupus (no myelitis)	2
Stiff-person syndrome with anti-GAD antibody	1
Anti-Calcium channel antibody with confluent white matter changes	1
Myasthenia gravis	1
Miscellaneous	
Cervical spondylosis with stenosis	3
Peripheral neuropathy	3
Optic neuropathy (without optic neuritis)	3
Fibromyalgia	2
Pre-syncope and small vessel ischemic disease	1
Bell's palsy	1
Psoriasis, hypothyroidism, and small vessel ischemic disease	1
Encephalitis, infectious	1
Asymptomatic demyelinating changes likely due to TNF alpha inhibitor	1
Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes	1
Myelopathy, copper deficiency	1
Evaluation ongoing or lost to follow-up, most likely diagnosis:	
Cobalt poisoning	1
Pompe (glycogen storage disease type II)	1
Hypercoagulable state	1
Central nervous system vasculitis	1
Hereditary spastic paraplegia	1



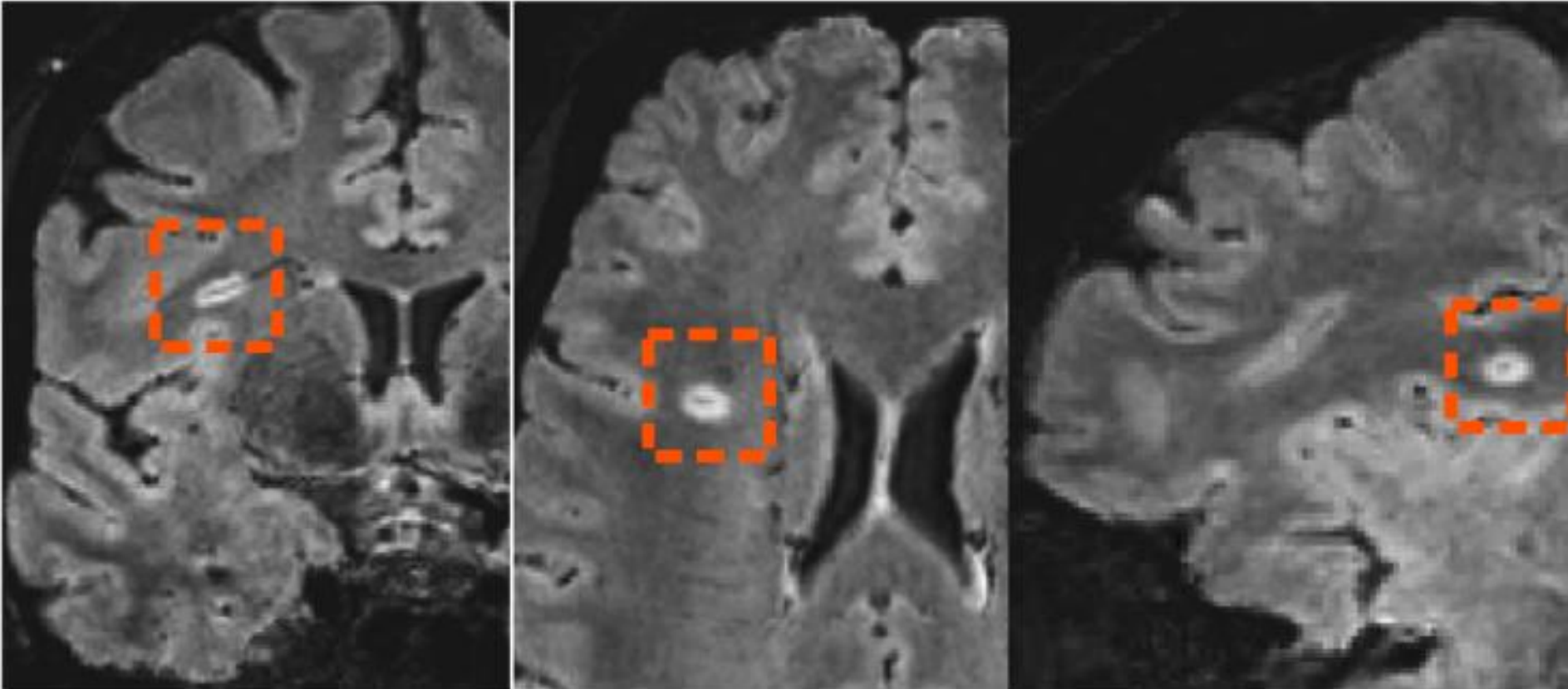
Santral ven işareti (CVS) ve paramagnetik halka lezyonu (PRL)

- Tanı kriterlerinin karşılanamadığı durumlarda kullanılabilir (sensitiviteyi artırıyor)
- Tanı için şart değil
- MS için spesifisiteyi artırıyor

Santral Ven İşareti (CVS)

Santral lineer hipointensite

- Etrafında lezyon gelişen venül
- En iyi SWI ile saptanır



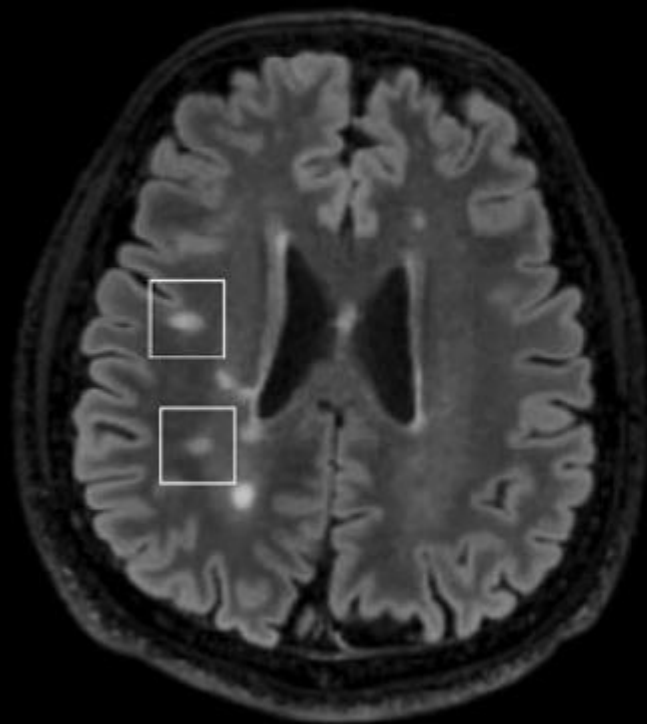
Multiple Sclerosis 2024

Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis

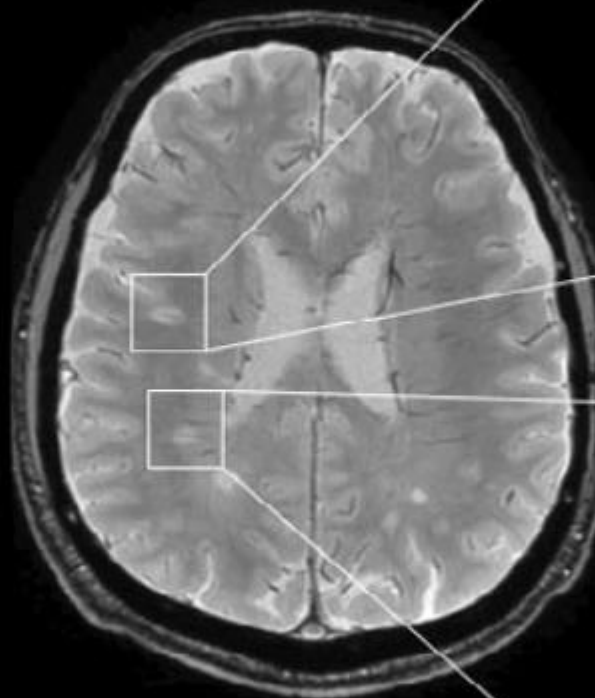
Maria A. Rocca, The Lancet Regional Health - Europe 2024

(A) RIS

3T FLAIR



3T SWAN-venule



Coronal



Sagittal



Coronal



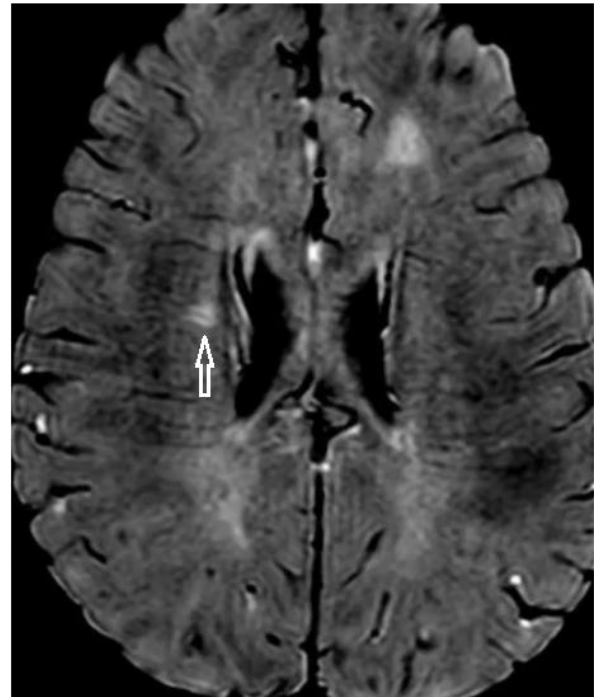
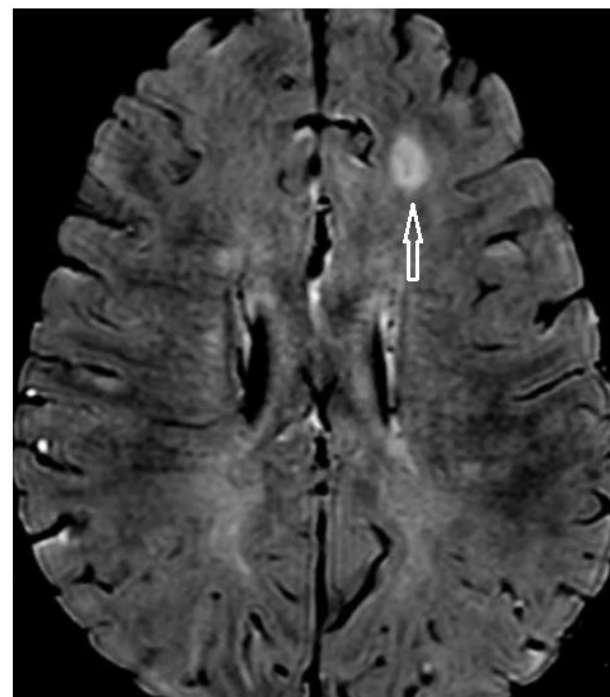
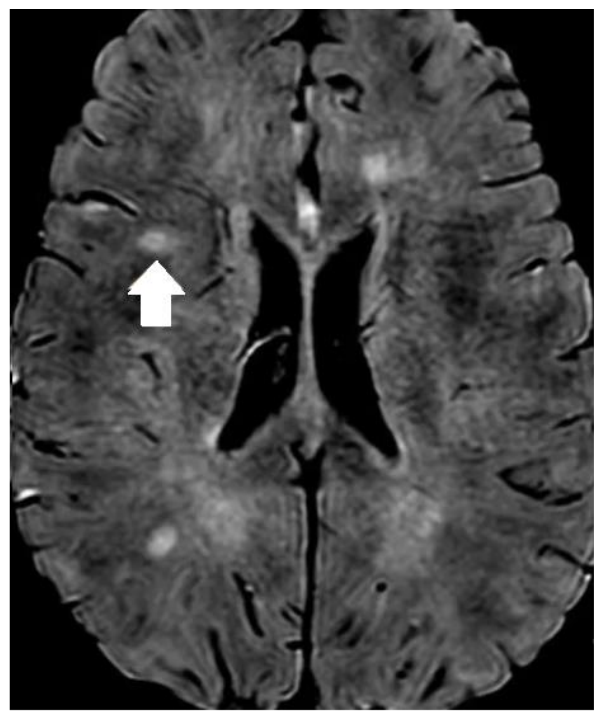
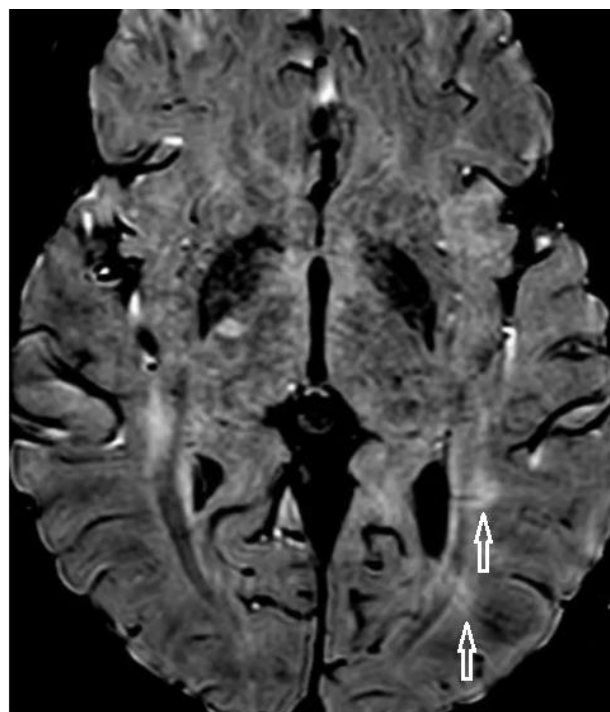
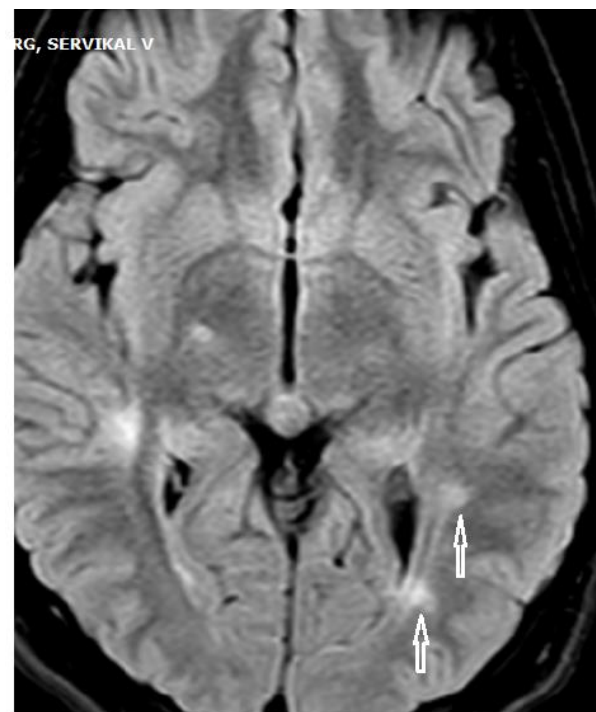
Sagittal



The diagnostic value of the central vein sign in radiologically isolated syndrome

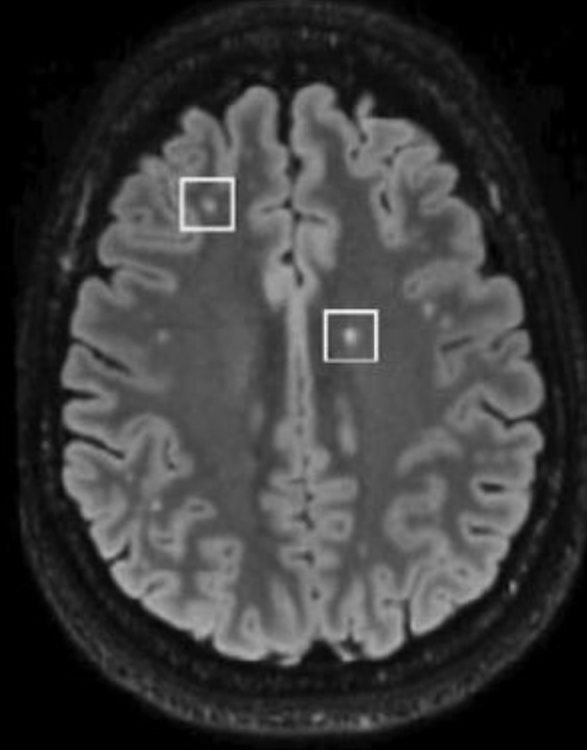
Cassandre Landes-Chateau, on behalf RISConsortium

Annals of Clinical and Translational Neurology 2024

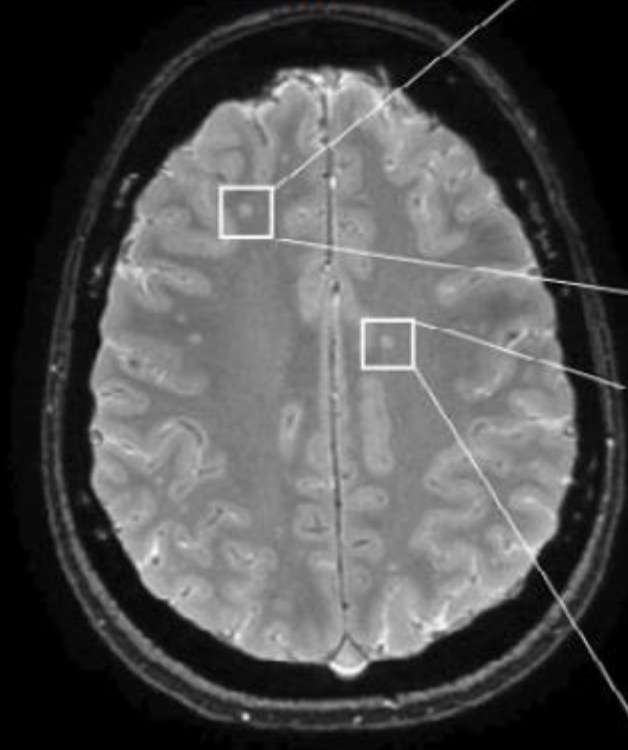


(C) Small vessel disease (NIND)

3T FLAIR



3T SWAN-venule



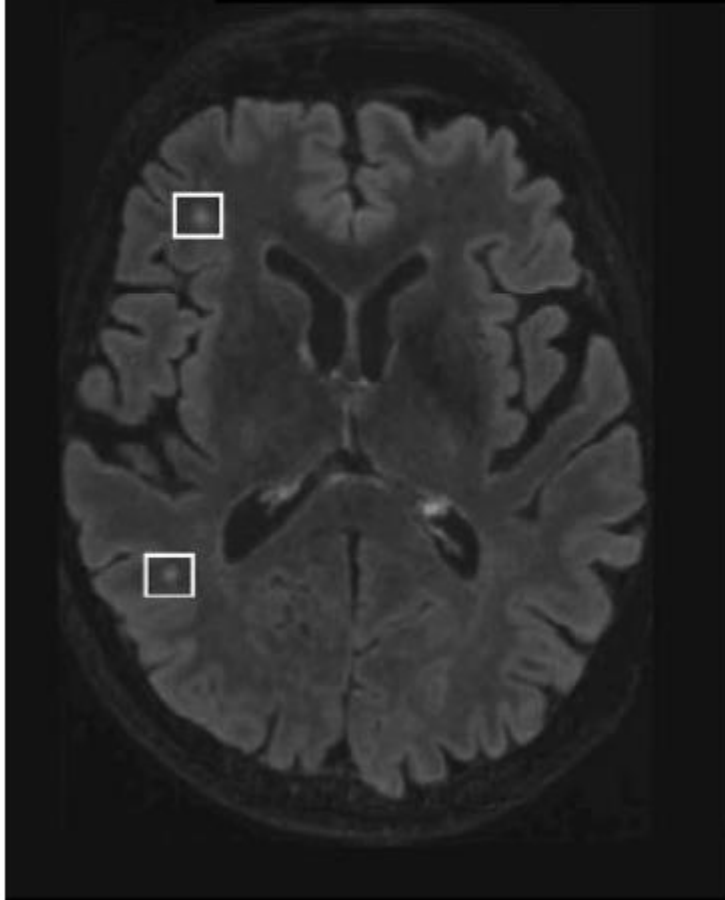
**The diagnostic value of the central vein sign in
radiologically isolated syndrome**

Cassandre Landes-Chateau, on behalf RIS Consortium

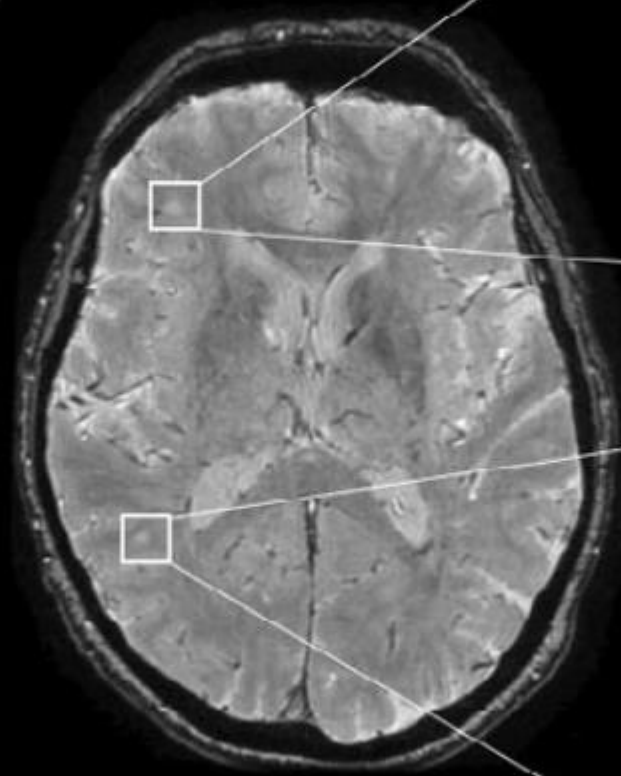
Annals of Clinical and Translational Neurology 2024

(D) Neuroborreliosis (OIND)

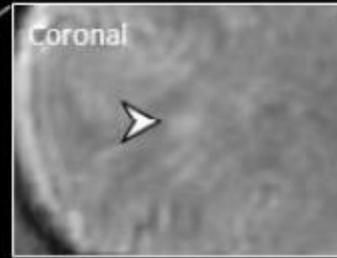
3T FLAIR



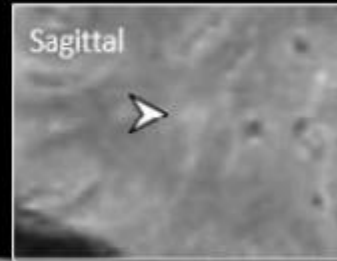
3T SWAN-venule



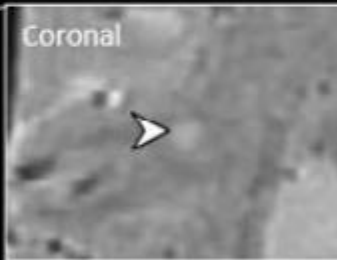
Coronal



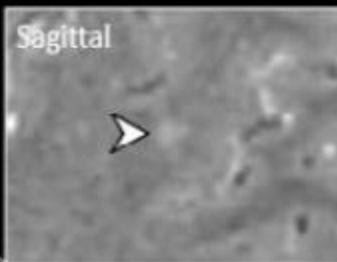
Sagittal



Coronal



Sagittal



**The diagnostic value of the central vein sign in
radiologically isolated syndrome**

Cassandre Landes-Chateau, on behalf RISConsortium

Annals of Clinical and Translational Neurology 2024

Tanı kriteri için kaç CVS+ lezyon gerekir?

CVS kriter önerileri

- CVS+ lezyon / tüm beyaz cevher lezyonları
 - $\geq \%35$
 - $\geq \%40$
 - $\geq \%50$
- CVS+ lezyon sayısı
 - ≥ 3
 - ≥ 6

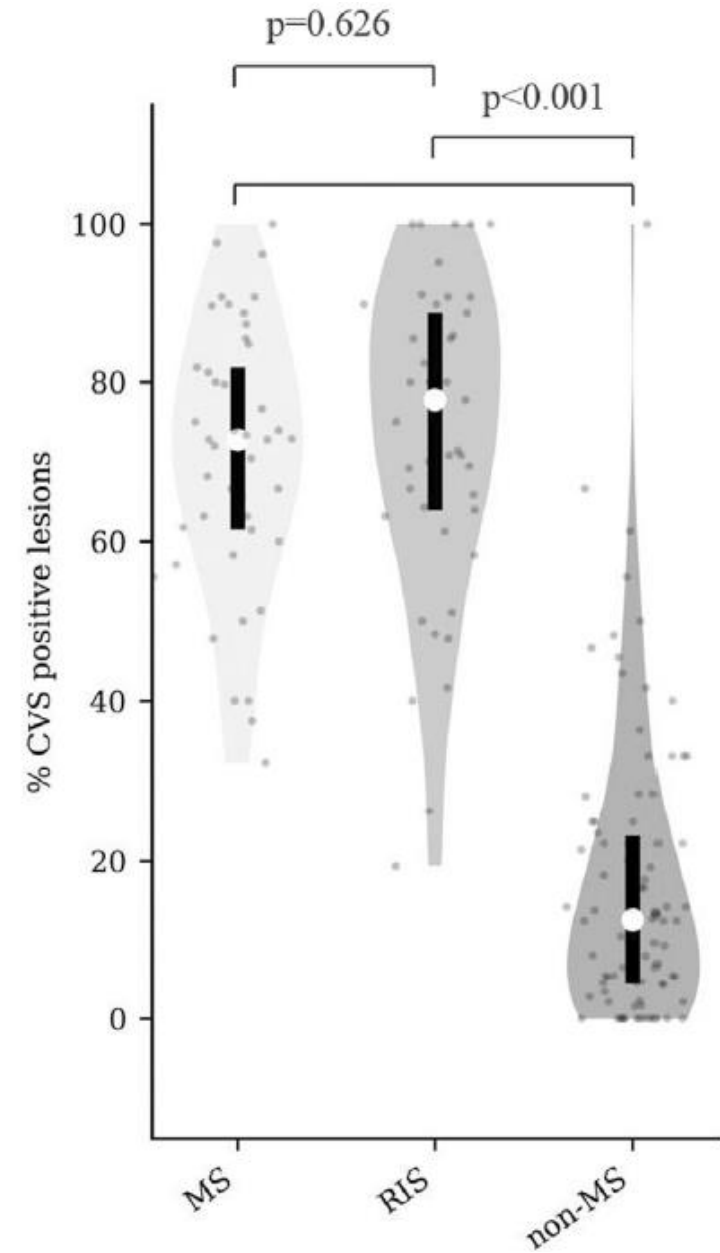
The diagnostic value of the central vein sign in radiologically isolated syndrome

Cassandra Landes-Chateau , on behalf RISConsortium

Annals of Clinical and Translational Neurology 2024

3T MRG, SWI	RIS, 45	MS, 45	NIND, 54	OIND, 36
CVS+ lezyon / tüm lezyon oranı	%74	%71	%15	%20

Sınır değeri	MS / Non-MS	
	Sensitivite	Spesifisite
CVS %25	100	76
CVS %40	96	88
≥3 CVS+ lezyon	98	67
≥6 CVS+ lezyon	91	83



A multicenter pilot study evaluating simplified central vein assessment for the diagnosis of multiple sclerosis

Lynn Daboul, *Mult Scler.* 2024

- Erişkin, 37 MS, 41 non-MS hasta
- 3 T, Post-Gd 3D T2*-weighted MRI sequence (FLAIR*)

	Sensitivite	Spesifisite
1 CVS+ lezyon	%89	%34
2 CVS+ lezyon	%86	%51
3 CVS+ lezyon	%81	%68
4 CVS+ lezyon	%73	%76
5 CVS+ lezyon	%68	%85
6 CVS+ lezyon	%65	%98

The “central vein sign” to differentiate multiple sclerosis from migraine

Giulia Silvestri , Headache. 2025

MS/KİS, 70 hasta Migren, 42 hasta		
3T MRG	Sensitivite	Spesifisite
CVS+/Tüm lezyon: %35	%97	%86

Assessment of central vein sign and paramagnetic rim lesions in pediatric multiple sclerosis

Monica Margoni *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2024;

22 pediatrik MS hastası 3T MRG: 3D FLAIR ve 3D T1	
CVS+ lezyon	
• Hasta başına sayı, ortalama	12
• ≥ 40 sınırı	%50
• ≥ 1 CVS+ lezyon	%95
• ≥ 3 CVS+ lezyon	%86
• ≥ 6 CVS+ lezyon	%68



Paramagnetik halka lezyonu

(Paramagnetik Rim Lesion – PRL)

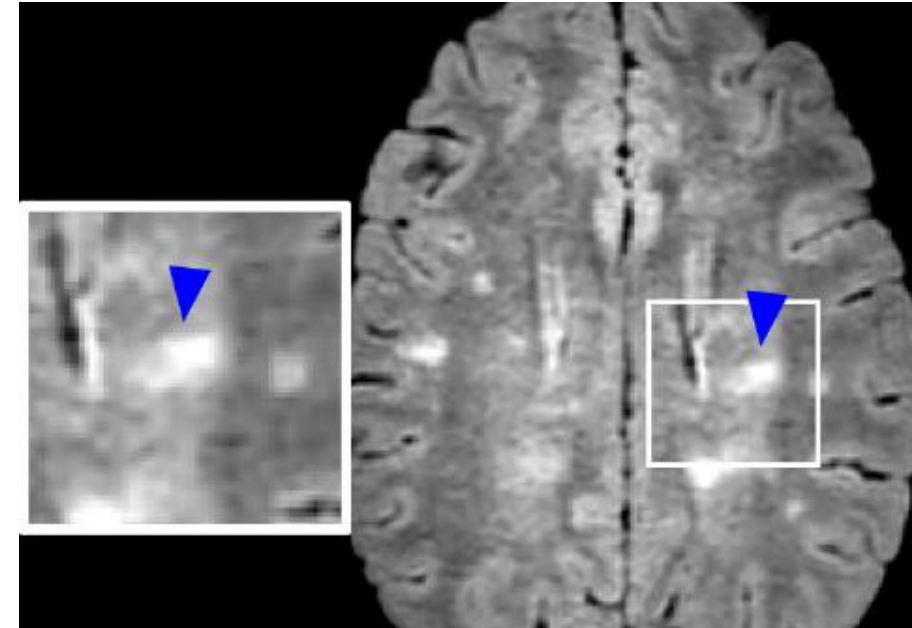
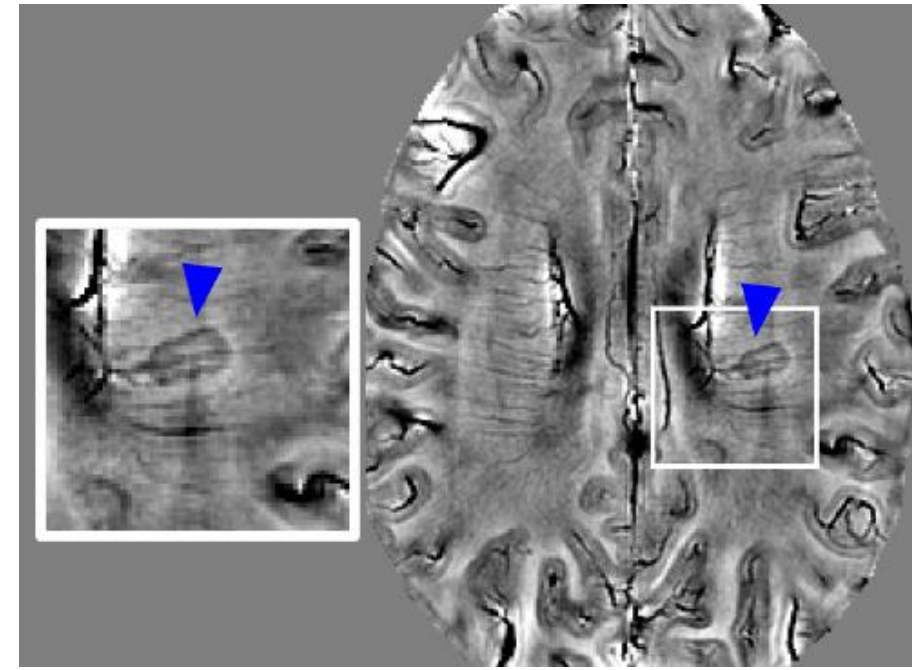
- Lezyon çevresinde hipointens halka
 - Demir yüklü aktif mikrogliya/makrofaj
- En iyi SWI sekansı ile görülür
- Kronik aktif lezyon: Yavaş devam eden demiyelinizasyon/aksonal kayıp göstergesi
 - PİRA: Relaps aktivitesinden bağımsız progresyon (progression independent of relapse activity)
 - Kronik düşük dereceli inflamasyon ve nörodejenerasyon
 - Atak veya yeni MRG lezyonu olmaksızın progresyon
- Önemi
 - Tanıda
 - Prognoz göstergesi
 - Tedavi yanıtı değerlendirme

Radyolojik tanımı

- $\geq 1.5T$ SWI MRG'de çeperin en az 2/3'ünü çevreleyen paramagnetik hipointens rim
- T2 hiperintens lezyon
- T1'de kontrast tutmayan lezyon
- Lezyon etrafındaki ven rime benzeyebilir, dikkat
- Kor lezyon < 3 mm ise dikkat
- Rim kalınlığı > 2 mm ise dikkat

Imaging chronic active lesions in multiple sclerosis: a consensus statement

Francesca Bagnato, BRAIN 2024



Assessment of central vein sign and paramagnetic rim lesions in pediatric multiple sclerosis

Monica Margoni Annals of Clinical and Translational Neurology 2024;

The prevalence of paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Koy Chong Ng Kee Kwong PLoS ONE 2021

PRL prevalansı	
Lezyon düzeyinde	%10
Hasta düzeyinde	%41

MS tanısı için	≥1 PRL olması
Sensitivite	10-92
Spesifisite	98

Sensitivitedeki bu değişkenlik MRG teknikleri ile ilgili

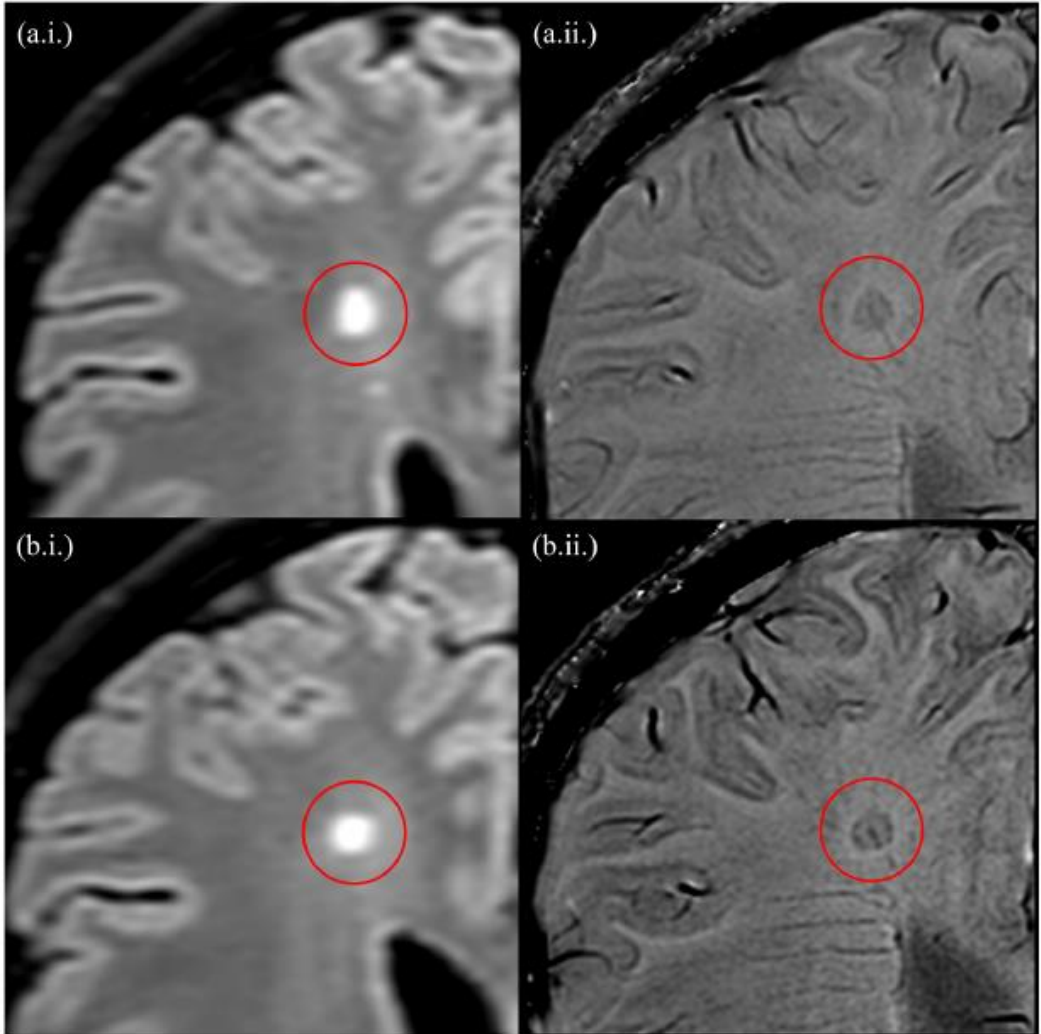
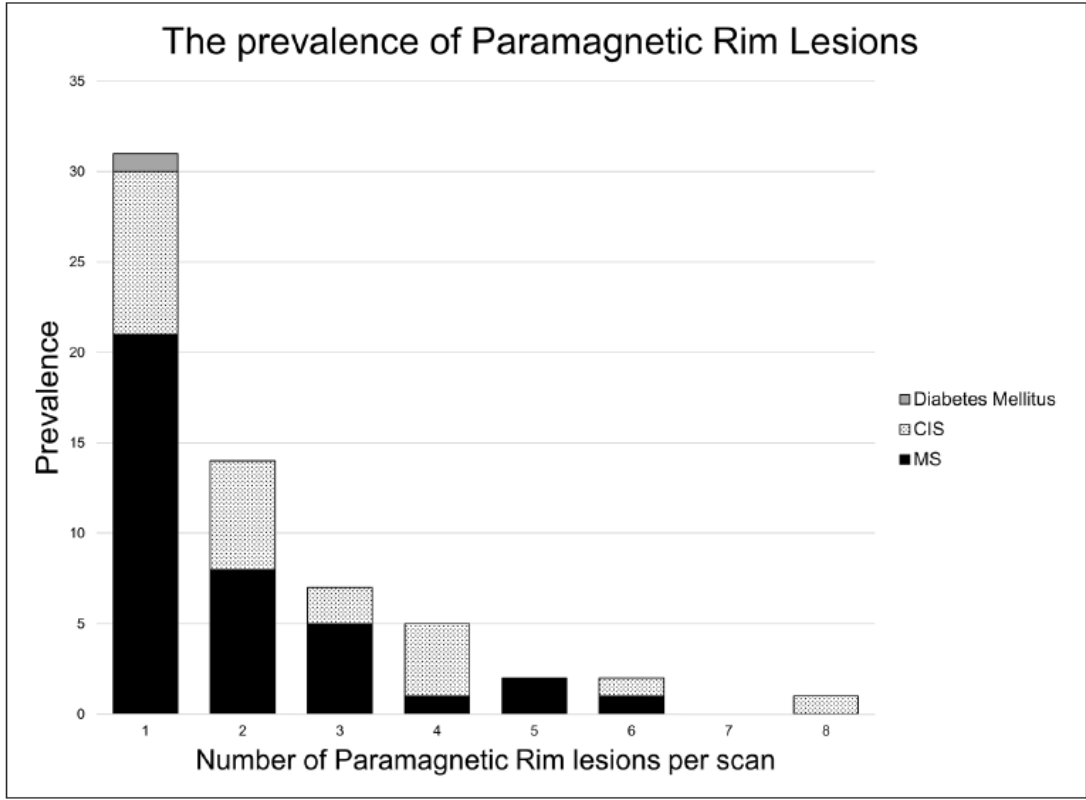
- T2*- ve R2*-weighted magnitude imaging
- Phase imaging: duyarlılık yüksek
- Susceptibility-weighted imaging
- Quantitative susceptibility mapping (QSM): ilk tercih

Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis

Isobel Meaton , Multiple Sclerosis Journal 2022

3T MRG 3D FLAIR, SWI	Erişkin MS 166	KIS 88	MS mimics 91	Sağlıklı 217
≥1 PRL	%23	%26	%1	0
PRL’de CVS pozitifliği	%100	%100		

	Spesifisite	Sensitivite
≥1 PRL varlığı	%100	%24
CVS ve PRL	%100	%21
≥4 CVS veya 1≥ PRL	%91	%58



Reliability of paramagnetic rim lesion detection at 1.5T MRI in multiple sclerosis patients

Maria Sofia Martire Mult Scler. 2025

- 3T ile saptanan PRL'lerin %82'si 1.5 T ile de saptandı
- ≥ 1 PRL, 3T ile saptanan tüm hastalarda 1.5 T ile de saptandı

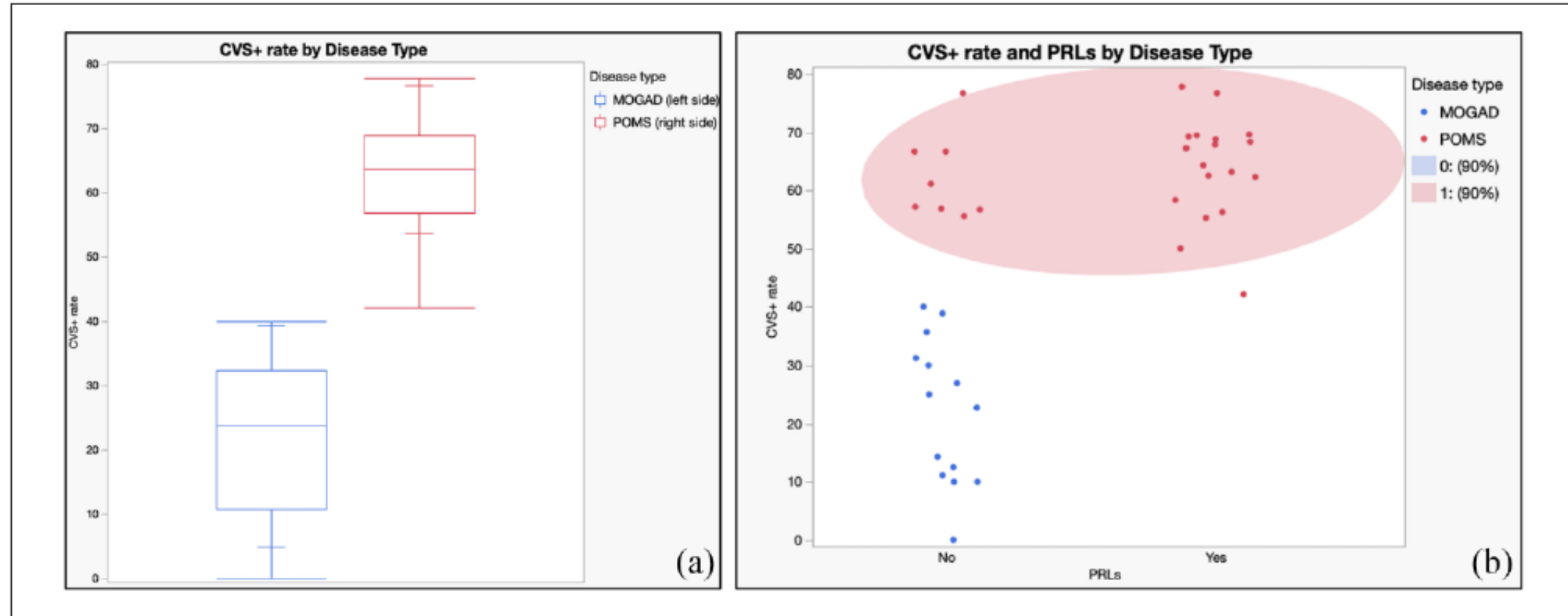
Assessment of central vein sign and paramagnetic rim lesions in pediatric multiple sclerosis

Monica Margoni *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2024;

22 pediatrik MS hastası 3T MRG: 3D FLAIR ve 3D T1	
PRL	
• Hasta başına sayı, ortalama	1
• ≥1 PRL hasta sıklığı	%64
CVS+PRL	
• ≥1 CVS veya ≥1 PRL	%95
• ≥3 CVS veya ≥1 PRL	%86
• ≥6 CVS veya ≥1 PRL	%77

1.5T/3T	PedMS, 26	MOGAD, 14
CVS+/Total lezyon	%63	%22
≥1 PRL hasta sıklığı	%69	0

	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifisite
CVS+%	≥41	%100	%100
PRL	≥1	%69	%100



Susceptibility-based imaging aids accurate distinction of pediatric-onset MS from myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody- associated disease

Özetle, bir hastada

- Tüm lezyonların >%40'ı CVS+ ise veya
- ≥ 6 CVS+ lezyon varsa

ve / veya

- ≥ 1 PRL varsa

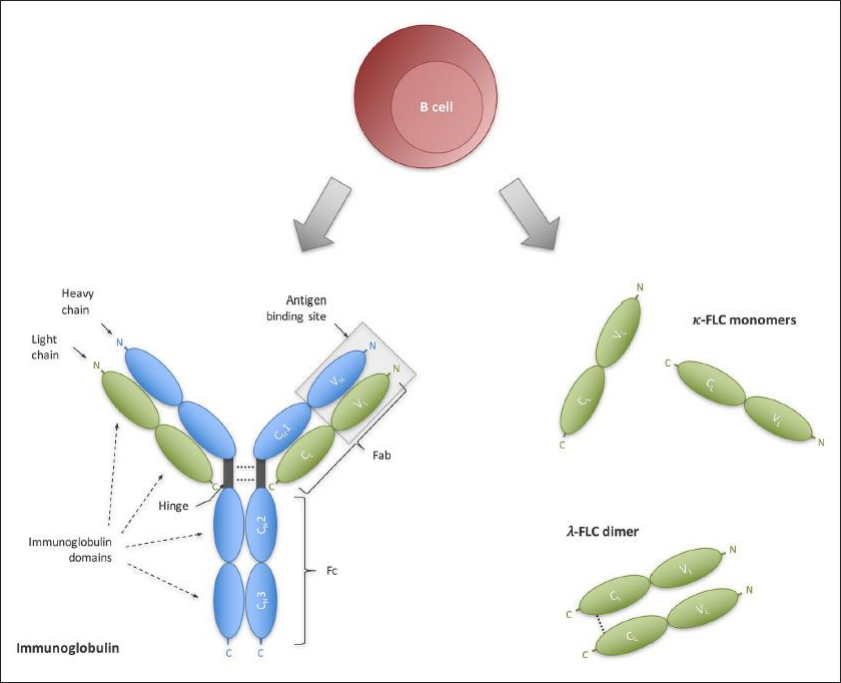
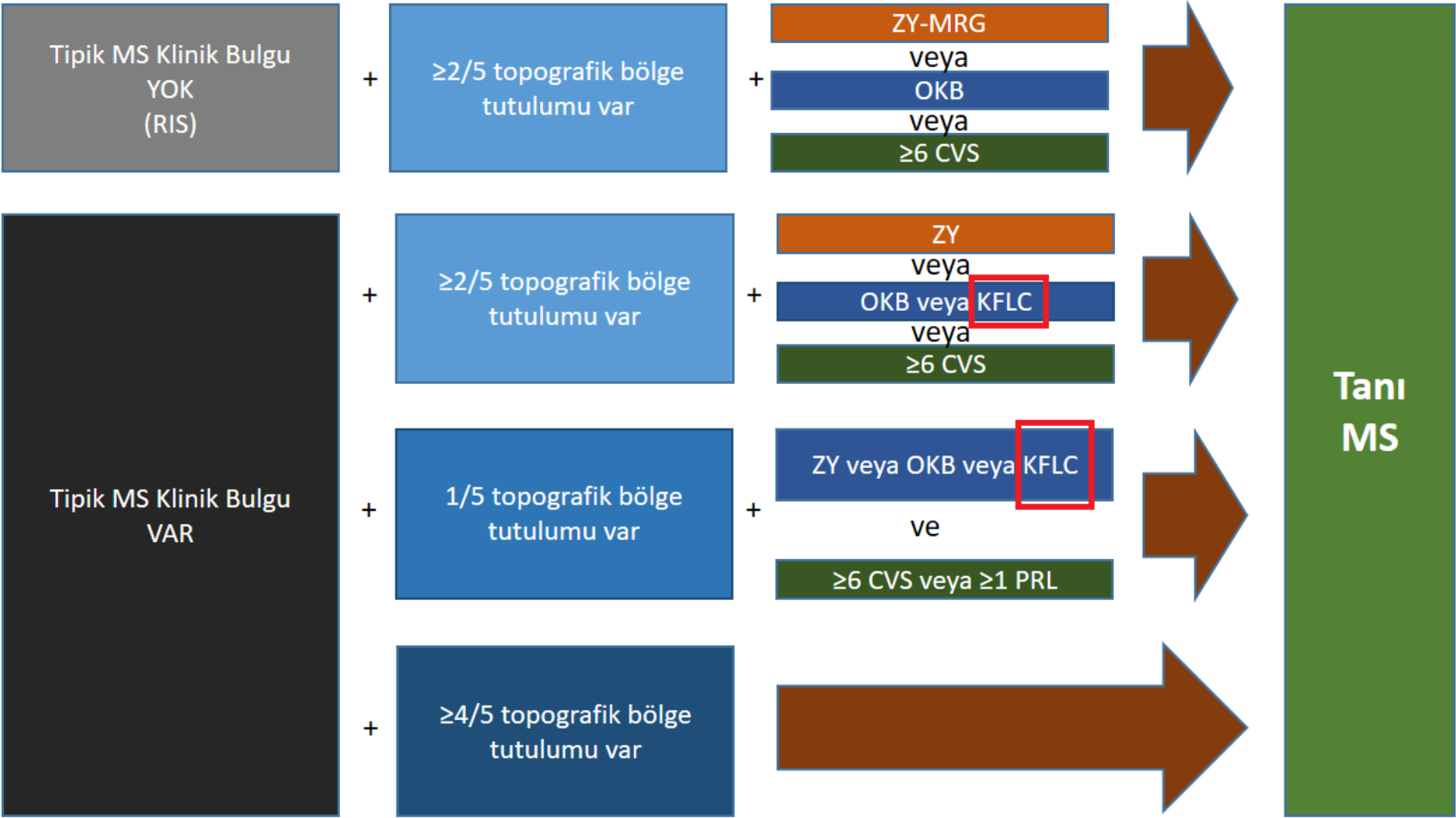
- Hiç CVS+ lezyon yoksa

- Hiç PRL yoksa

MS yüksek ihtimal

MS'ten uzaklaş

Anlamalı değil



Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Harald Hegen, Multiple Sclerosis Journal 2023

Kappa serbest hafif zincir (kappa free light chains - KFLC)

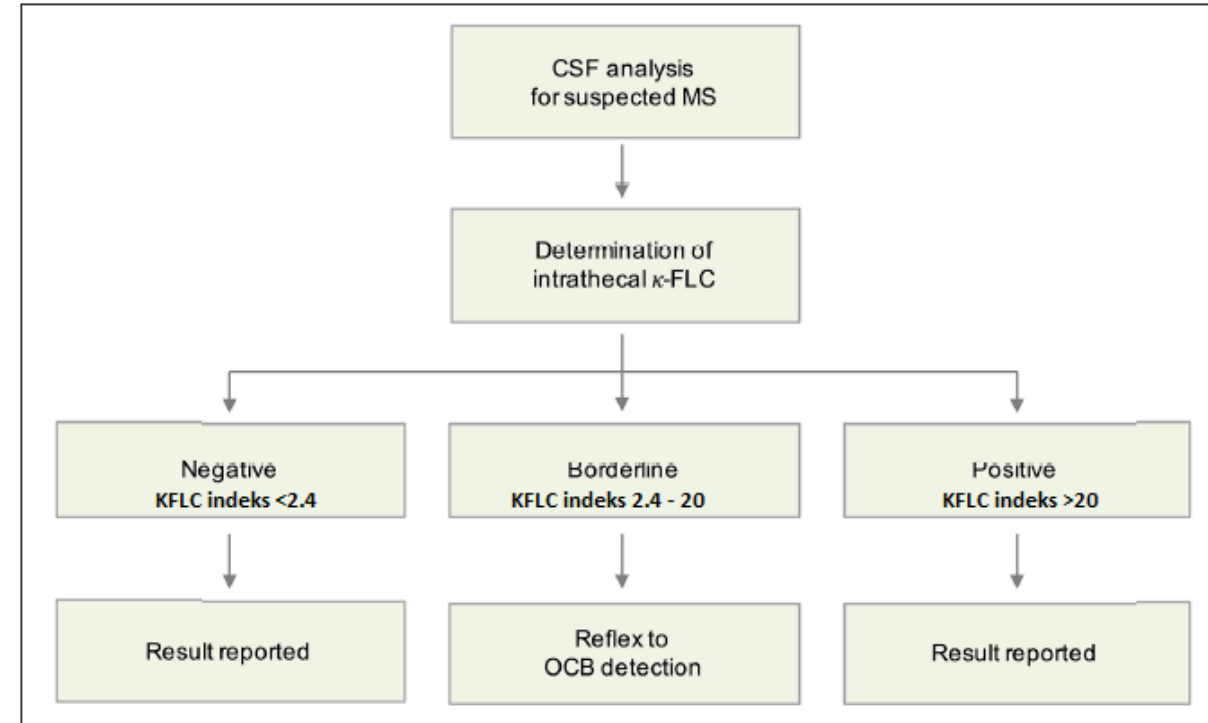
- MSS inflamasyonu sırasında tam IgG'ye göre daha fazla (%10-40) üretilir ve BOS'ta daha fazla birikir
- Kantitatif intratekal KFLC
 - BOS KFLC konsantrasyonu
 - KFLC indeksi: (KFLC-BOS/KFLC serum) / (Albumin-BOS/Albumin-serum)
 - Intratekal KFLC fraksiyonu
- KFLC indeksi, BOS KFLC konsantrasyonuna göre daha spesifik olabilir
- OKB'ye üstünlüğü
 - **Kantitatif**
 - **Okuyucudan bağımsız**
 - Daha hızlı
 - Daha kolay
 - Daha ucuz
 - Daha güvenilir

Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Harald Hegen, Multiple Sclerosis Journal 2023.

• Sensitivite ve spesifisite OKB ile benzer

- Sensitivite
 - KFLC: %88
 - OKB: %85
- Spesifisite
 - KFLC: %89
 - OKB: %92



Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement

Harald Hegen, Multiple Sclerosis Journal 2023

17 Yaş, kız
RIS → MS

NUMUNE TÜRÜ: BOS

TETKİK ADI

OLİGOKLONAL BANT ARAŞTIRMASI (IEF)

SONUÇ
POZİTİF TIP 2

BİRİM

BOS'da Oligoklonal bantlar gözlenmiştir. Serumda yoktur. İntratekal IgG sentezini gösterir.

NUMUNE TÜRÜ: SERUM, BOS

TETKİK ADI

IgG İNDEKS^h

SONUÇ

0.89 ↑

BİRİM

ALBUMİN (İndeks için)

47.30

g/L

ALBUMİN, BOS

10.10 ↓

mg/dL

IgG ,BOS

2.31 ↓

mg/dL

SI

0.02

g/L

IgG (Nefelometrik)

12.20

g/L

1220

mg/dL

BOS kFLC: 1.61 mg/L
kFLC indexi: 109

15 Yaş, kız
MS

NUMUNE TÜRÜ: BOS

TETKİK ADI

OLİGOKLONAL BANT ARAŞTIRMASI (IEF)

SONUÇ
POZİTİF TIP 2

BİRİM

REFERANS ARALIK

BOS'da Oligoklonal bantlar gözlenmiştir. Serumda yoktur. İntratekal IgG sentezini gösterir.

Referanslar:

**Freedman MS et al. ARCH NEUROL 2005;62:865-870.*

**Marchetti P et al. CLIN CHEM LAB MED 1999; 37(7):735-738*

**Verbeek MM et al. CLIN CHEM 2002; 48:1578-80*

NUMUNE TÜRÜ: SERUM, BOS

TETKİK ADI

IgG İNDEKS^h

SONUÇ

0.69 ↑

BİRİM

REFERANS ARALIK

ALBUMİN (İndeks için)

44.60

g/L

0.20

0.60

ALBUMİN, BOS

23.00

mg/dL

37.00

49.00

IgG ,BOS

4.96

mg/dL

15.00

40.00

SI

0.05

g/L

3.30

6.10

0.03

0.06

IgG (Nefelometrik)

13.90

g/L

1390

mg/dL

6.50

16.00

650.00

1600.00

Hesaplanan k-FLC index: 33.22

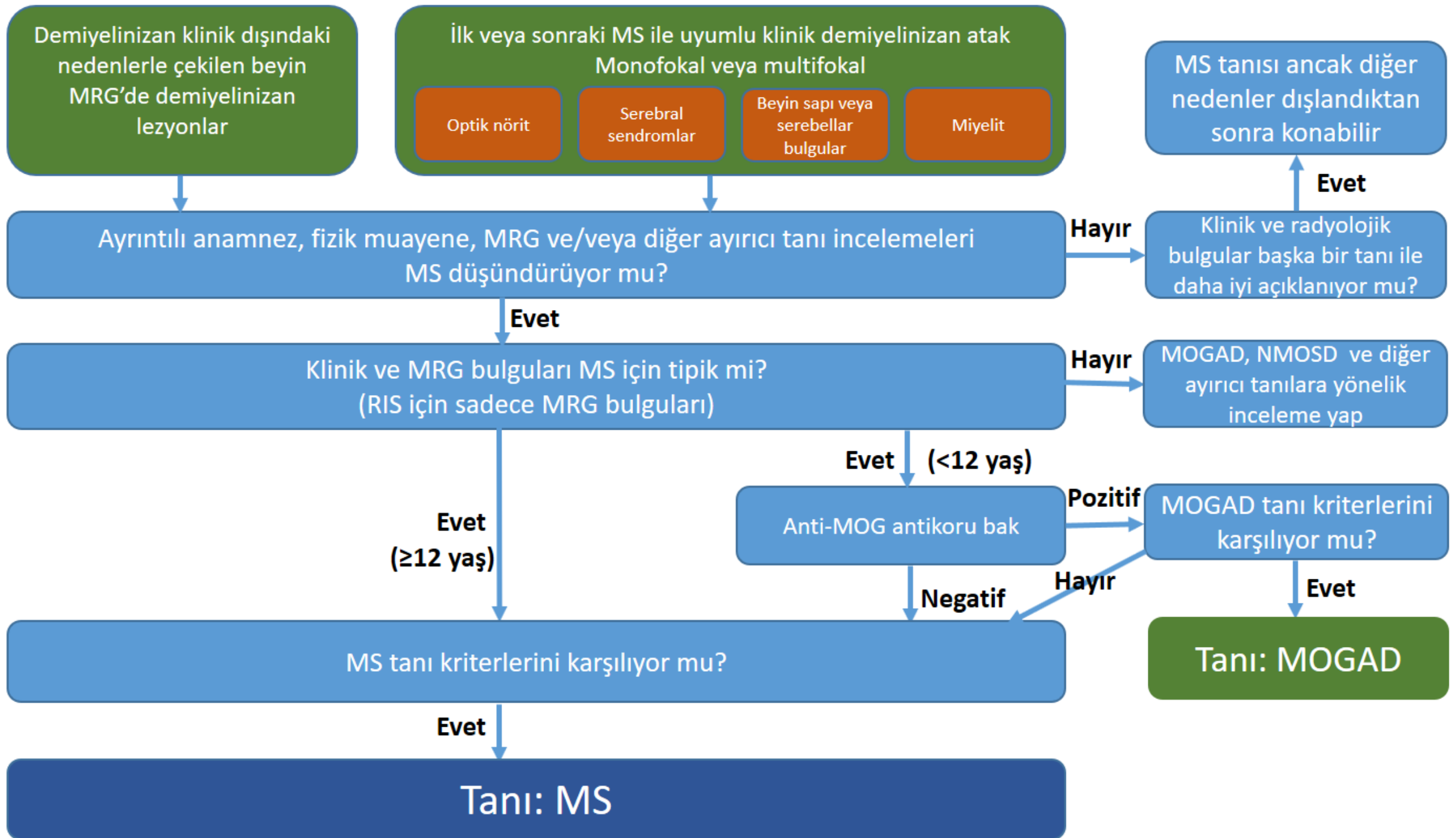
BOS FLC Kappa: 2.57 mg/L

Serum FLC Kappa: 15.0 mg/L

BOS ve serum kantitatif serbest kappa hafif zincir analizi; Siemens N-Latex FLC Kappa kiti kullanılarak, Siemens Atellica Nefelometri cihazında yapılmıştır.

Pediatric MS'e özgü öneriler

- Yeni önerilen kriterler çocuklarda da kullanılabilir
- Ancak, çocuklarda aşağıdaki noktalara dikkat edilmeli
 - ✓ ADEM geçiren çocuklarda semptomların başlangıcından en az 90 gün sonra tipik MS atağı geçiren ve/veya tipik T2 MRG lezyonu gelişen hastalarda MS tanısı konulabilir
 - ✓ <18 yaş hastalarda, T2 lezyonların yarısında CVS+ olması kuvvetle MS düşündürür
 - ✓ <12 yaş tüm çocuklarda ve ≥ 12 yaş olup MRG lezyonları MS için tipik olmayan çocuklarda anti-MOG antikor testi önerilir



Demyelinizan klinik dışındaki nedenlerle çekilen beyin MRG'de demiyelinizan lezyonlar

≥2/5 topografik bölge tutulumu var

Evet

ZY-MRG

veya

OKB

veya

≥6 CVS

İlk veya sonraki MS ile uyumlu klinik demiyelinizan atak
Monofokal veya multifokal

Optik nörit

Serebral sendromlar

Beyin sapı veya serebellar bulgular

Miyelit

≥2/5 topografik bölge tutulumu var

Evet

ZY

veya

OKB veya KFLC

veya

≥6 CVS

1/5 topografik bölge tutulumu var

Evet

ZY veya OKB veya KFLC

ve

≥6 CVS veya ≥1 PRL

≥4/5 topografik bölge tutulumu var

Evet

Tanı: MS

Tedavi yaklaşımlarında değişiklikler

MS'te pediatrik yaş grubunda onaylı ilaçlar

IFNβ1b

FDA : 1993
EMA : 2002

IFNβ1a (Avonex)

FDA : 2003
EMA : 1997

IFNβ1a (Rebif)

FDA : 2002
EMA : 1998

Natalizumab

FDA : 2004 (I)
FDA : 2006 (II)
EMA : 2006

E: Ağır RRMS

Teriflunomid

FDA : 2012
EMA : 2013

EMA (≥10 yaş): 2021

E: RRMS

Alemtuzumab

FDA : 2014
EMA : 2013

E: RRMS, ≥2
ilaçtan sonra

Okrelizumab

FDA : 2017
EMA : 2018

E: R-MS, PPMS

Cladribine

FDA : 2019
EMA : 2017

E: çok aktif RRMS,
aktif PSMS
Rusya: 2010
Avusturalya: 2010

2010

2020

Glatiramer asetat

FDA : 1996

EMA (≥12yaş)

Mitoksantron

FDA : 2000

E: Kötüleşen
RRMS, SPMS,
PRMS

Fingolimod

FDA : 2010
EMA : 2011

FDA (≥10 yaş): 2018
EMA (≥10 yaş): 2018

E: RRMS

Dimetil fumarat

FDA : 2013
EMA : 2014

EMA (≥13 yaş): 2023

Peg-IFNβ1a

FDA : 2014
EMA : 2014

E: RRMS

Siponimod

FDA : 2019
EMA : 2020

Ozanimod

FDA : 2020
EMA : 2021

Penosimod

FDA : 2021
EMA : 2021

Ofatumumab

FDA: 2020
EMA : 2021

Ublituximab

FDA: 2022
EMA : 2023

E: R-MS



Relaps 24 ay (28 çalışma)

	RR	Emin olma
Mitoksantron	0.47	++
Cladribine	0.53	+++++
Fingolimod	0.54	+++
Natalizumab	0.56	+++++
Alemtuzumab	0.57	+++++
Ponesimod	0.58	+++
Dimetil fumarat	0.62	+++
IVIG	0.73	++
Azatiyoprin	0.77	+
Teriflunomid	0.82	+
Laquinimod	0.83	++
Glatiramer asetat	0.84	+++
IFN β 1b	0.85	++
IFN β 1a	0.84	+++
IFN β 1a-1b	1.21	+

Ciddi yan etki (35 çalışma)

	RR	Emin olma
Fingolimod	0.86	++
Mitoksantron	0.89	+
IFN β 1b	0.92	+++
Glatiramer asetat	0.94	++
Ocrelizumab	1.00	+
Dimetil fumarat	1.04	++
Peg IFN β	1.08	+
Teriflunomid	1.16	+
IFN β 1a	1.21	+
Natalizumab	1.24	++
Ponesimod	1.24	+
Laquinimod	1.25	+
Cladribine	1.39	+
Ozanimod	1.50	+
Ofatumumab	1.52	+
Alemtuzumab	1.52	+
Daclizumab	1.90	++

Etkinliklerine göre basamaklandırılması

Düşük etkinlikli

- İnterferon beta1a, 1b
- Glatiramer asetat
- Teriflunomid

Orta etkinlikli

- Dimetil fumarat
- Fingolimod
- Siponimod

Yüksek etkinlikli

- Natalizumab
- Okrelizumab
- Alemtuzumab
- Cladribine
- Rituksimab
- Mitoksantron
- Siklofosfamid

MS'te Tedavi Yönetimi

Basamaklı (eskalasyon) yaklaşım

İndüksiyon tedavisi

İndüksiyon → De-eskalasyon

Bireyselleştirilmiş

Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis

Kristen M. Krysko, ANN NEUROL 2020;88:42-55

741 Pediatrik MS hastası, ortalama 1.7 yıl takip

İlk tedavi olarak 541 hasta enjeksiyon tipi eski nesil tedavi

INF beta : 296

Glatiramer asetat : 248

İlk tedavi olarak 197 hasta yeni nesil tedaviler

Fingolimod : 26

Dimetil fumarat : 56

Teriflunomide : 2

Natalizumab : 56

Rituximab : 56

Ocrelizumab : 1

Yeni nesil / eski nesil

Relaps hızı oranı = 0.45 (%95 CI = 0.29-0.70, P < 0.001)

Yeni/büyüyen T2 lezyon oranı = 0.51 (%95 CI = 0.36-0.72, P < 0.001)

Yeni Gd tutan lezyon oranı = 0.38 (%95 CI = 0.23-0.63, P < 0.001)

What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era?

Yael Hacohen, Brenda Banwell and Olga Ciccarelli Multiple Sclerosis Journal 2020.

Pediatrik MS'te hastalık aktivitesinin fazla olması, erken beyin atrofisi ve bilişsel gerileme görülmesi ve erken yaşta sekonder progresif MS gelişmesi nedeniyle erken "yüksek etkili tedavi" önerilmektedir

JAMA Neurology | Original Investigation

Highly Effective Therapies as First-Line Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis

Nail Benallegue, JAMA Neurol. 2024

Fransa'da 36 MS merkezi: 530 çocuk MS hastası

- Orta-etkinlikte tedavi: %80

Orta derecede etkinlikli tedaviler	%	Yüksek etkinlikli tedaviler	%
Azathioprin	1.1	Alemtuzumab	0.2
Siklofosamid	0.2	Fingolimod	7
Dimetil fumarat	10	Mitoxantrone	2
glatiramer asetat	11	Cladribine	9
İnterferon beta	51	Ocrelizumab	0.8
Methotrexate	0.2	Ofatumumab	0.2
Mikofenolat mofetil	0.2	Rituximab	1
Teriflunomide	6		

- 5 yıllık takipte relaps sıklığı
 - Orta-etkinlikte tedavi: %73
 - Yüksek etkinlikli tedavi: %41
- Yüksek etkinlikli tedavi ilk relaps riskini 5 yılda Orta-etkinlikte tedavilere göre %54 azaltıyor

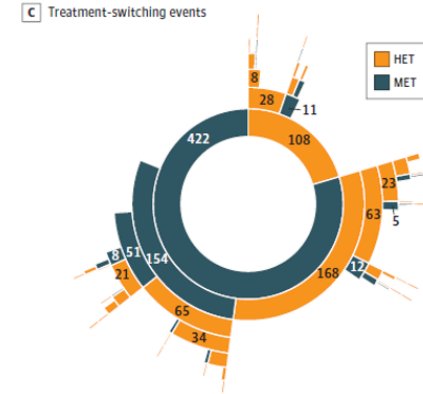


Figure 2. Relapse Rate According to Index Treatment Strategy

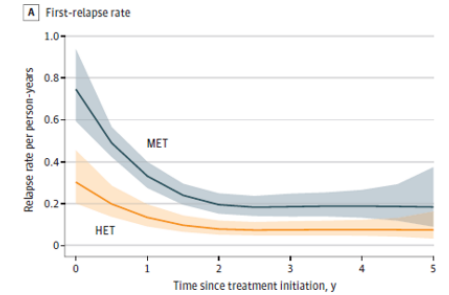
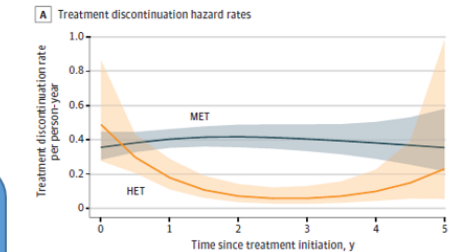


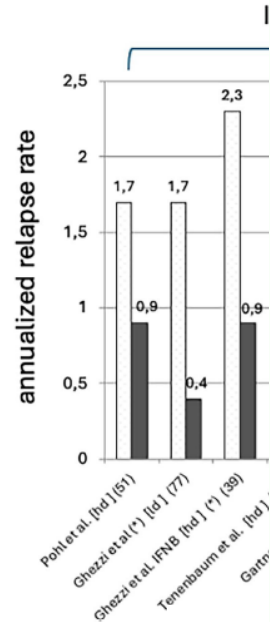
Figure 3. Treatment Discontinuation According to Index Treatment Strategy Group



- 2 yılda tedaviyi bırakma oranı
 - Orta-etkinlikte tedavi: %86
 - Yüksek etkinlikli tedavi: %51
- 2 yılda tedaviyi bırakma riski orta etkinlikte tedavi alanlarda yüksek etkinlikli tedavi alanlara göre 6 kat daha fazla

Old and New Strategies in the Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis: A Personal View for a New Treatment Approach

Angelo Ghezzi Neurol Ther (2024)



annualized relapse rate

