



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

SCLEROZA MULTIPLĂ

**Protocol clinic national
(ediția II)**

PCN-287

Chișinău, 2022

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii
Moldova din 28.11.2022 proces verbal nr. 4
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.1256 din
29.12.2022 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Scleroza multiplă”**

CUPRINS:

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR	3
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1. Diagnosticul.....	5
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	5
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data revizuirii protocolului.....	5
A.7. Data următoarei revizuirii.....	5
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	5
A.9. Definițiile folosite in document	6
A.10. Informația epidemiologică.....	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1 Nivelul de asistență medicală primară.....	8
B2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	9
B3. Nivel de asistență medicală specializată spitalicească.....	10
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ A PACIENTULUI CU SM	Error! Bookmark not defined.
C.1.1. Algoritm de diagnostic al pacienților suspecți pentru Scleroza Multiplă	13
C.1.2. Tratamentul imunomodulator al sindromului clinic izolat.....	14
C.1.3. Tratamentul de modificarea a evoluției bolii al pacienților cu SMRR	15
C.1.4. Algoritm de conduită a pacienților cu SM progresivă.....	16
C.1.5. Algoritm de conduită a pacienților cu SM în timpul sarcinii și alăptării.....	17
C.1.6. Tratamentul simptomatic al pacienților cu SM.....	18
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	19
C.2.1. Clasificarea.....	19
C.2.2. Profilaxia.....	21
C.2.3. Conduita pacientului cu scleroza multiplă	21
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	37
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	38
ANEXE	39
Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical.....	39
Anexa 2. Informații pentru pacient despre Scleroza Multiplă.	40
Anexa 3. Scale și teste de evaluare clinică a pacienților cu SM.....	43
Anexa 4. Criteriile de diagnostic și diagnostic diferențial	53
Anexa 5. Tratamentul SM.	56
BIBLIOGRAFIE	59

SUMARUL RECOMANDĂRILOR:

- Stabilirea diagnosticului de SM și a indicațiilor terapeutice, trebuie efectuată de către medicii specialiști cu experiență utilizând criteriile de certitudine (McDonald 2017 și MAGNIMS 2016), de improbabilitate a diagnosticului și diagnosticul diferențial cu alte patologii, cu predilecție dinspre spectrul maladiilor NMO/MS (maladii din spectrul Neuromielitei Optice), ADEM, ș.a.
- Tratamentul SM, se inițiază în corelație cu forma clinică și va include tratamentul imunomodulator, imunosupresor, al puseelor și simptomatic. Inițierea tratamentului specific, inclusiv terapia cu un imunomodulator este recomandată cât mai curând după stabilirea diagnosticului de certitudine conform criteriilor McDonald 2017 și MAGNIMS 2016. Se utilizează următoarele grupuri de medicamente: preparate de prima linie, pentru SM ușoară/ moderată (Interferonul beta-1a; Interferonul beta-1b; Interferonul pegilat beta-1a; Glatiramerul acetat; Teriflunomide; Fumarat de dimetil), preparate de a doua linie, pentru SM moderată/severă sau eșec în tratamentul cu preparate de prima linie (Fingolimod; Natalizumab; Alemtuzumab), preparate de a treia linie, pentru SM severă sau eșec în tratamentul cu preparate de prima și a doua linie (Ocrelizumab; Cladribin; Mitoxantron).
- În pusee este recomandat - tratamentul cu corticosteroizi intravenos sau peros (metilprednizolon, dexametazon, prednison (*nivel de recomandare A, C* – în dependență de doză și apariția efectelor adverse) și plasmafereza curativă (*nivel de recomandare B*), cu reevaluarea contraindicațiilor și reacțiile adverse posibile la administrarea glucocorticoizilor.
- Tratați sindromul clinic izolat conform algoritmului de tratament indicat, reevaluând activitatea și evoluția bolii, cu IFN beta (1a/1b) sau Glatiramer acetat (*nivel de recomandare A*).
- Tratați SMRR cu IFN beta (1a/1b)/GA/Teriflunomide, Fumarat de dimetil. În caz de modificare a evoluției bolii: acutizări, creșterea dizabilității, focare active la IRM, se inițiază terapie cu imunomodulatori conform criteriilor de inițiere și de sistare, precum Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribin (*nivel de recomandare A*), Fingolimod, concomitent se evaluează riscurile pentru LEMP, în caz de lipsa a răspunsului se indică asocierea preparatelor imunosupresoare precum Mitoxantronă, Ciclofosfamida (*nivel de recomandare B*).
- Tratați SMPP cu Ocrelizumab și tratament simptomatic, reevaluând criteriile de inițiere și sistare, indicații pentru utilizarea preparatului.
- SMSP tratați cu IFN- β 1a s/c sau IFN- β 1b s/c. În caz de lipsă a răspunsului la tratament și a activității inflamatorii persistente se inițiază terapie imunosupresoare cu Mitoxantronă (*nivel de recomandare B*), Ocrelizumab, Cladribin, iar în următoarea etapă de lipsă a răspunsului se indică tratament imunosupresor cu Azatioprina (*nivel de recomandare C*), Metotrexat (*nivel de recomandare C*), puls-terapie cu Ciclofosfamida, IgIV.
- Tratamentul simptomatic al pacienților cu SM este terapia adițională în tratarea durerii neuropatice, dificultăților de mers, fatigabilității, tulburărilor sfincteriene, spasticității focale sau generale, dereglărilor cognitive, ș.a.
- Pacienților cu SM este recomandată evaluarea periodică prin efectuarea examenului clinic cu reevaluarea testelor funcționale MSFC, SDMT, analize hematologice, biochimice, serologice în funcție de agentul terapeutic administrat -la 3 luni. Evaluarea scorului EDSS se va face la fiecare 6 luni. Pentru monitorizarea răspunsului terapeutic, în primul an de inițiere a tratamentului imunomodulator se recomandă IRM cerebrală/spinală o dată în 6 luni, ulterior - o dată în an. Pacienții care nu primesc tratamentul de modificare a evoluției bolii, examenul clinic cu efectuarea testelor funcționale MSFC se va face la 6 luni, evaluarea scorului EDSS, IRM cerebrală/ spinală - anual;
- Dacă pacienta planifică sarcina și primește tratament imunomodulator - se sistează tratamentul.
- În cazul când pacienta este deja însărcinată, atunci nu se inițiază tratamentul, însă dacă activitatea bolii în timpul sau anterior sarcinii este înaltă se începe tratamentul imunomodulator după naștere cu contraindicații precum alăptarea. Unicul preparat imunomodulator aprobat în timpul sarcinii este Glatiramer acetat 20mg/ml (*nivel de recomandare B*). La pacientele care doresc să rămân însărcinate cu risc sporit al reactivării maladiei se indică Interferon sau Glatiramer până la confirmarea sarcinii.
- Reabilitarea pacienților trebuie să includă fizioterapie, terapie ocupațională, recuperarea vorbirii, recuperarea tulburărilor de deglutiție, terapie psiho-socială, etc.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADEM	Encefalomielite acută diseminată
AMU	Asistență Medicală Urgentă
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy/Arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie
DIR	Dual Inversion Recovery
DWI	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging
EDSS	Expanded Disability Status Scale / Scala de evaluare a gradului de invaliditate
EEG	Electroencefalografia
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FSE	Fast spin- echo
HIV	The human immunodeficiency virus/ Virusul Imunodeficienței Umane
HTLV	Human T-lymphotropic virus
IFN	Interferon
IG	Imunoglobulina
IMSP INN	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
IRM	Investigația prin Rezonanță Magnetică
IRVA	Infecție respiratorie virală acută
LCR	Lichidul cefalorahidian
LEMP	Leucoencefalită multifocală progresivă
LSLC	Low Contrast Sloan Letter Charts / optotipuri cu contrast scăzut
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite scale
NMO	Neuromielita optică
NfL	Neurofilamente
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PCR	Polymerase chain reaction / reacția de polimerizare în lanț
PEA	Potențial evocat auditiv
PEM	Potențial evocat motor
PES	Potențial evocat somatosenzorial
PEV	Potențial evocat cortical vizual
PSIR	Phase-sensitive inversion recovery
RDEM	Encefalomielite diseminată recurentă
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
SCI	Sindrom clinic izolat
SDMT	The Symbol Digit Modalities Test
SM	Scleroza multiplă
SMPP	Scleroza multiplă, forma primară progresivă
SMPR	Scleroza multiplă, forma progresivă cu recurențe
SMRR	Scleroza multiplă, forma recurent-remisivă
SMSP	Scleroza multiplă, forma secundară progresivă
SNC	Sistemul nervos central
SRI	Sindrom radiologic izolat
SUA	Statele Unite ale Americii
STIR	Short tau inversion recovery
Th	Limfocitele T-helper
VAS	Visual Analog Scale / Scala Vizual Analogică

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în colaborare cu catedra de Neurologie 1 al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul instituțional este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind scleroza multiplă AAN,ECTRIMS, EAN[1–3], protocol clinic național[4], și va servi drept bază pentru elaborarea strategiilor actuale de abordare a pacienților cu scleroză multiplă, ținând cont de datele recente ale medicinei bazate pe dovezi.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul

- Scleroza multiplă

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

1. Scleroza multiplă, conform criteriilor McDonald 2017, evoluție recurent-remisivă, acutizare. Hemipareză spastică ușoară pe dreapta. Ambliopie bilaterală. EDSS – 2,0.
2. Scleroza multiplă, conform criteriilor McDonald 2017, evoluție primar progresivă. Tetrapareză spastică moderată, preponderent în membrele inferioare, tulburări cerebeloase, tulburări sfincteriene. EDSS – 5,0.
3. Scleroza multiplă, conform criteriilor McDonald 2017, evoluție progresivă cu recurență, acutizare. Tetrapareză spastică ușoară, tulburări cerebeloase, tulburări de oculomotricitate. EDSS – 4,0.

A.2. Codul bolii (CIM 10)

- G35

A.3. Utilizatorii

- Prestatorii serviciilor de AMP
- Prestatorii serviciilor de AMSA
- Prestatorii serviciilor de AMS
- La necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști

A.4. Scopurile protocolului

1. Facilitarea procesului de diagnosticare a sclerozei multiple.
2. Sporirea calității managementului și tratamentului pacienților cu SM.
3. Ameliorarea calității vieții pacienților cu SM.
4. Evitarea invalidizării și reducerea gradului de dizabilitate pacienților cu SM.

A.5. Data elaborării protocolului:2017.

A.6. Data revizuirii: 2022

A.7. Data următoarei revizuirii: 2025

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Prenumele/ Numele	Funcția deținută
<i>Mihail Gavriiliuc</i>	dr.hab.șt.med., prof. univ., șef Catedra deneurologie 1, USMF „Nicolae Testemițanu”, cercet. șt. principal Laboratorul Boli Cerebrovasculare IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

<i>Olesea Odainic</i>	dr.șt.med.,șef Secție neurourgență, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
<i>Elena Manole</i>	dr.șt.med.,conf. univ., Catedra deneurologie 1, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Andrei Filioglo</i>	cercet. șt., IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
<i>Maria Dumanscaia</i>	medicneurolog, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

Recenzenții:

Prenumele/Numele	Funcția
<i>Oxana Grosu</i>	dr.șt.med.,cercet. șt., șef Laborator Boli Cerebrovasculare și Neurorecuperare, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
<i>Vitalie Lisnic</i>	dr.hab.șt.med., prof. univ., Catedra de neurologie 1, USMF „Nicolae Testemițanu”, cercet. șt. principal Laboratorul Vertebroneurologie, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”

Lista responsabililor /structurilor care au examinat și avizat protocolul

Denumirea	Persoana responsabilă
Comisia stiințifico-metodică de profil „Neuroștiințe”	<i>Stanislav Groppa</i> , acad.ASRM, dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de familie	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Farmacologie și farmacologie clinică	<i>Bacinschi Nicolae</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Comisia de specialitatea a MS în Medicina de laborator	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte

A.9. Definițiile folosite in document

Scleroza multiplă este o afecțiune cronică a sistemului nervos central (SNC), caracterizată prin episoade de inflamație și demielinizare focală cu localizări multiple diseminate în timp și printr-un proces de degenerescență axonală la o persoană cu susceptibilitate genetică pentru boală.[5]

Puseu - este caracterizat prin semne clinice noi sau reapariția celor anterioare, cu durata de minim 24 de ore, în absența febrei.

Remisiune - ameliorare demonstrată și durabilă, cel puțin timp de o lună, a unor simptome, sau a unor semne ce au durat cel puțin 24 de ore.

Progresivitate - corespunde unei evoluții a SM cu un handicap neurologic în creștere, cu agravarea semnelor existente și apariția altor semne noi, fără stabilizare, cel puțin 6 luni. [4]

A.10. Informația epidemiologică

Scleroza multiplă (SM) este cea mai frecventă cauză de dizabilitate neurologică la adulții tineri din întreaga lume și aproximativ, jumătate din cei afectați sunt din Europa[1,6]. Conform ultimelor date din Atlasul Multiple Sclerosis International Federation, numărul estimat de persoane cu scleroză multiplă la nivel mondial a crescut de la 2,1 în 2008 la 2,8 milioane în 2020, raportul femei:bărbați fiind de 2:1.

Prevalența pe glob a maladiei este de 35,9/100000 locuitori, iar în Europa prevalența sclerozei multiple a fost calculată de a fi 83/100000 locuitori.

Epidemiologiei SM în Republica Moldova prezintă interes, luând în considerație faptul că evoluția naturală a bolii este puțin influențată de utilizarea medicamentelor modificatoare a bolii. Conform ultimelor studii epidemiologie în Republica Moldova (31 decembrie 2020) au fost înregistrați 542 pacienți cu SM, prevalența 34/100000 persoane, vârsta medie 42 ani +/- 1 an, raport femei:bărbați fiind 1,8:1. Referitor la dizabilitate sunt date aproximative - 59% dizabilitate ușoară, 32% dizabilitate moderată, 9% dizabilitate severă (calculule sunt aproximative, ceea ce rezultă că din cauza dizabilității pacienții nu se adresează în instituțiile specializate).

B. PARTEA GENERALĂ**B1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară**

Descriere	Motivele	Pași
1. Profilaxia		
1.1 Profilaxia secundară	Scăderea riscului acutizărilor sau progresiei maladiei la pacienți cu SM.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Educația pacienților. • Sistarea tabagismului. • Prevenirea suprasolicităților, efortului fizic excesiv, intoxicațiilor, infecțiilor intercurrente. • Interdicția vaccinării în absența unor recomandări specifice ale medicului specialist. • Regim termic adecvat. • Administrarea de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tocoferolum; ✓ acizi grași nesaturați omega-3.
2. Diagnostic		
2.1 Suspectarea diagnosticului de SM	Anamneza și examenul fizic permite suspectarea SM.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetă 4). • Examenul fizic (casetă 5)
2.2 Luarea deciziei în consultația specialistului și/ sau spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> • Creșterea deficitului funcțional cu interferarea activităților cotidiene. • Evoluția rapid progresivă a simptomelor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultației specialistului neurolog tuturor pacienților cu suspexie de SM. • Spitalizarea obligatorie în cazurile prevăzute (casetă 9).
3. Supravegherea		
	Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicii specialiști (neurolog, reabilitolog, fizioterapeut, psiholog)(casetă 13).	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Scăderea riscului acutizărilor sau progresiei maladiei –profilaxia secundară (casetă 3) • Depistarea precoce a reacțiilor adverse ale tratamentului de modificarea a evoluției bolii (tabel 11, 12, 15). • Aprecierea necesității în consultația neurologului și a altor specialiști la necesitate.
4. Recuperarea		
	<ul style="list-style-type: none"> • Compensarea deficitului funcțional. • Scăderea gradului de dizabilitate. 	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului de recuperare pacienților cu SM (tabel 16).

B.2 Nivelul de asistență medicală specializată de ambulatoriu		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Screening		
1.1 Suspectarea diagnosticului de SM	Suspectarea diagnosticului de SM în cazuri particulare va determina examinarea precoce, stabilirea precoce a diagnosticului și respectiv inițierea tratamentului conform formei de prezentare (AAN, EAN, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Consultația unui medic specialist ✓ Examinarea imagistică cerebrală și/sau măduvei spinării în situații de suspecție (<i>algoritm C. 1.1, 1.2, caseta 7, 8</i>) ✓ Examinare benzilor oligoclonale în LCR (<i>algoritm C. 1.1, 1.2, caseta 6</i>) ✓ Consultația altor specialiști
2. Diagnostic		
2.1 Confirmarea diagnosticului de SM	Diagnosticul se stabilește conform criteriilor McDonald 2017 și criteriilor MAGNIMS 2016 [10] după examinarea detaliată de către un medic specialist în centrul specializat terțiar (AAN, EAN, 2018)	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și Examenul fizic (<i>Caseta 4, 5</i>). • Examenul paraclinic (<i>caseta 6</i>). • Evaluarea criteriilor de diagnostic și criteriilor de improbabilitatea a diagnosticului (<i>Algoritm C1.1, C.2.3.4, Anexa 4, Caseta 9</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial (<i>Caseta 10, 11, 12, Anexa 4</i>) • Testarea clinico – funcțională (<i>caseta 5, Anexa 3</i>). • Stabilirea formei clinico- evolutive a maladiei (<i>caseta 1, 1.1, 1.2, 1.3, Algoritmul C1.1</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultul altor specialiști la necesitate (<i>Caseta 6</i>). • Informarea pacientului și familiei referitor la diagnostic și opțiuni de management (Recomandare grad B)
2.2 Luarea deciziei asupra tacticii de tratament	Tactica de conduită a pacientului cu SM depinde de forma clinico-evolutivă a bolii, preferințele pacientului, disponibilitatea medicației și serviciilor	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea modalităților disponibile de tratament (<i>Caseta 17</i>). • Evaluarea preferințelor pacientului și familiei referitor la opțiunile de tratament existente (Recomandare grad A) • Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>Caseta 14</i>).
3. Tratamentul		
3.1 Tratamentul de modificarea a evoluției bolii	Este indicat cu scopul de modificarea evoluției naturale a bolii, reducerea gradului de dizabilitate și prelungirea remisiunii dar nu exclude necesitatea tratamentului simptomatic pentru controlul simptomelor (AAN, EAN) Se inițiază de către un specialist în centru terțiar	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului de modificarea a evoluției bolii (<i>Algoritm C.1.2, C.1.3, C.1.4, caseta 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, Anexa 5</i>) • Screeningul patologiilor comorbide și tratamentul lor anterior inițierii tratamentului de modificare a evoluției bolii

	cu posibilitate de monitoring, abordare multidisciplinară (EAN)	<ul style="list-style-type: none"> Analiza convingerilor și preferințelor pacientului care ar putea interfera cu tratamentul (Recomandare grad B) Situații specifice (alăptare, sarcină) (<i>Algoritm C1.5, Caseta 27</i>)
3.2 Tratamentul simptomatic	Se aplică pentru ameliorarea calității vieții pacienților cu SM. Este efectuat de o echipă multidisciplinară (AAN, EAN, 2018)	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea principiilor generale ale tratamentului simptomatic al pacienților cu SM (<i>Algoritm C.1.6</i>). Utilizarea metodelor non- medicamentoase pentru ameliorarea simptomelor pacienților cu SM
3.3 Tratamentul de recuperare	Se aplică pentru compensarea deficitului funcțional și scăderea gradului de dizabilitate (AAN, EAN, 2018)	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea principiilor generale ale tratamentului de recuperare pacienților cu SM (<i>caseta 29</i>). Programarea pacienților pentru tratamentul recuperator în centrele specializate de recuperare (<i>caseta 29</i>). Suport psihoemoțional și social pentru pacienții cu SM și familiile lor
4. Supravegherea		
4.1 Supravegherea	Se va efectua în colaborare cu medicul de familie și cu alți specialiști (oftalmolog, reabilitolog, fizioterapeut, psiholog) (AAN, EAN, 2018)	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Controlul evoluției bolii prin examinări clinice și paraclinice la intervale regulate de timp (<i>Caseta 13</i>). Depistarea precoce a reacțiilor adverse ale tratamentului de modificarea a evoluției bolii (<i>caseta 18, 19, 20,21,22,23,24, 25, 26, Anexa 5</i>). Evaluarea eficienței tratamentului administrat și necesitatea sistării și/sau modificării lui (<i>caseta 18, 19, 20,21,22,23,24, 25, 26, Anexa 5</i>). Evaluarea dizabilității induse de patologie (<i>caseta 5, Anexa 3</i>). Aprecierea necesității în consultația altor specialiști. Îndreptare la Comisia Instituțională de profil în cazuri prevăzute legislației în vigoare. Educația pacientului și a familiei referitor la sarcină, alăptare, activitate profesională, șofat.
1.1 Profilaxia secundară	Are scopul de scăderea riscului acutizărilor sau progresiei maladiei la pacienți cu SM	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia factorilor de recurență Evaluarea complianței la tratament Suport psihoemoțional, social, financiar pentru pacient și familia lui

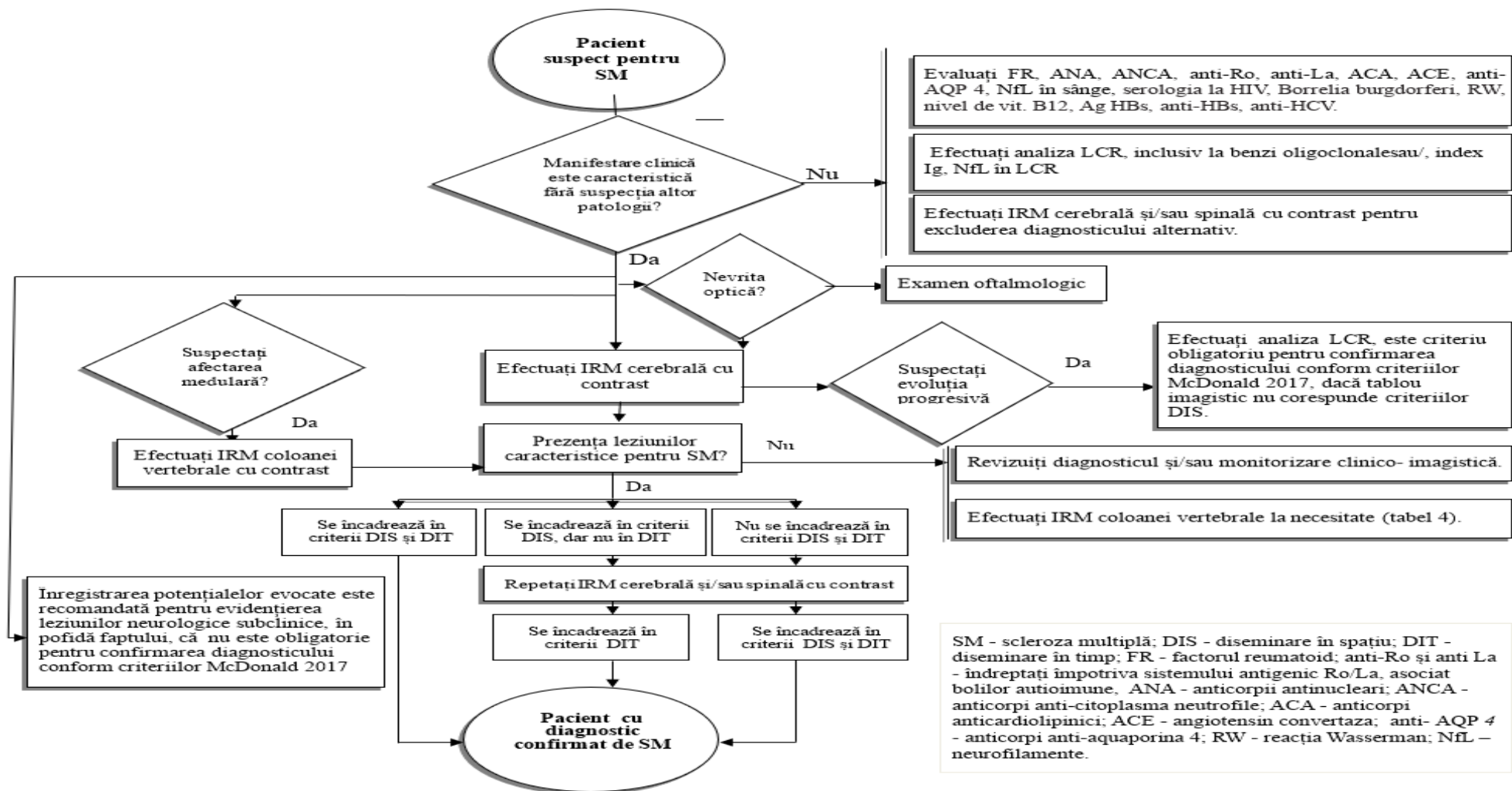
B3. Nivel de asistență medicală specializată spitalicească

Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Spitalizare		
1. 1 Spitalizare	Unii pacienți vor necesita diagnostic și/sau tratament în condiții de staționar	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (<i>caseta 14</i>)
2. Diagnosticul		
2.1 Confirmarea diagnosticului de SM	Diagnosticul se stabilește conform criteriilor McDonald 2017 și criteriilor MAGNIMS 2016 [10] după examinarea detaliată de către un medic specialist în centrul specializat terțiar (AAN, EAN, 2018)	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și Examenul fizic (<i>Caseta 4, 5</i>). • Examenul paraclinic (<i>caseta 6</i>). • Evaluarea criteriilor de diagnostic și criteriilor de improbabilitate a diagnosticului (<i>Algoritm C1.1, C.2.3.4, Anexa 4, Caseta 9</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial (<i>Caseta 10,11,12, Anexa 4</i>) • Testarea clinico - funcțională (<i>caseta 5, Anexa 3</i>). • Stabilirea formei clinico- evolutive a maladiei (<i>caseta 1, 1.1, 1.2, 1.3, Algoritmul C1.1</i>) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultul altor specialiști la necesitate (<i>Caseta 6</i>). • Informarea pacientului și familiei referitor la diagnostic și opțiuni de management disponibile (Recomandare grad B)
3. Tratamentul		
3.1 Tratamentul puseului	Tratamentul prompt al puseelor duce la ameliorarea rapidă a pacienților scăzând durata și severitatea puseului și numărul de leziuni captante de gadolinium la examenul IRM, ceea ce duce la reducerea gradului de dizabilitate.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos în puseu (<i>caseta 15, 16</i>).
3.2 Tratamentul de modificarea a evoluției bolii	Este indicat cu scopul de modificarea evoluției naturale a bolii, reducerea gradului de dizabilitate și prelungirea remisiunii dar nu exclude necesitatea tratamentului simptomatic pentru controlul simptomelor (AAN, EAN) Se inițiază de către un specialist în centru terțiar cu posibilitate de monitoring, abordare multidisciplinară (EAN)	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului de modificare a evoluției bolii (<i>Algoritm C.1.2, C.1.3, C.1.4, caseta 18, 19, 20,21,22,23,24, 25, 26, Anexa 5</i>) • Screeningul patologiilor comorbide, convingerilor și preferințelor pacientului care ar putea interfera cu tratamentul (B) • Situații specifice (alăptare, sarcină) (<i>Algoritm C1.5, Caseta 27</i>)
3.3 Tratamentul simptomatic	Ameliorarea calității vieții a pacienților cu SM.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului simptomatic al pacienților cu SM (<i>Algoritm C.1.6</i>).

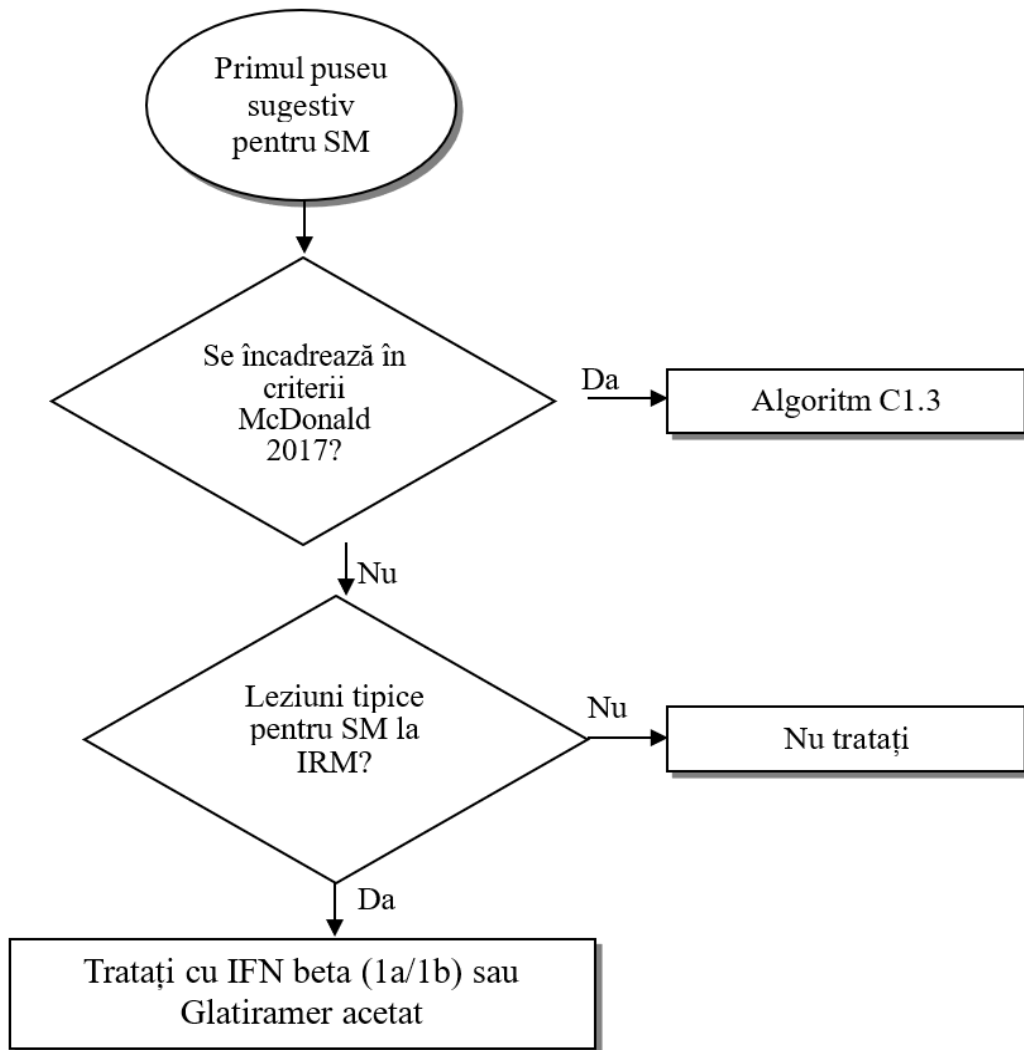
3.4 Tratamentul de recuperare	Se aplică pentru compensarea deficitului funcțional și scăderea gradului de dizabilitate(AAN, EAN, 2018)	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului de recuperare pacienților cu SM (<i>caseta 29</i>). • Programarea pacienților pentru tratamentul recuperator în centrele specializate de recuperare (<i>caseta 29</i>). • Suport psihoemoțional și social pentru pacienții cu SM și familiile lor
4. Externarea	După spitalizare pacientul este redirecționat către medicul specialist din ambulator care împreună cu membrii echipei multidisciplinare va coordona managementul ulterior al cazului	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientul va beneficia de recomandări referitor la tratament, stil de viață, recuperare, consultații programate • Referire la nivelul ambulatoriu pentru tratamentul continuu • Supraveghere sau îndreptarea în secția de recuperare neurologică

C.1. ALGORITMI CONDUITĂ A PACIENTULUI CU SM

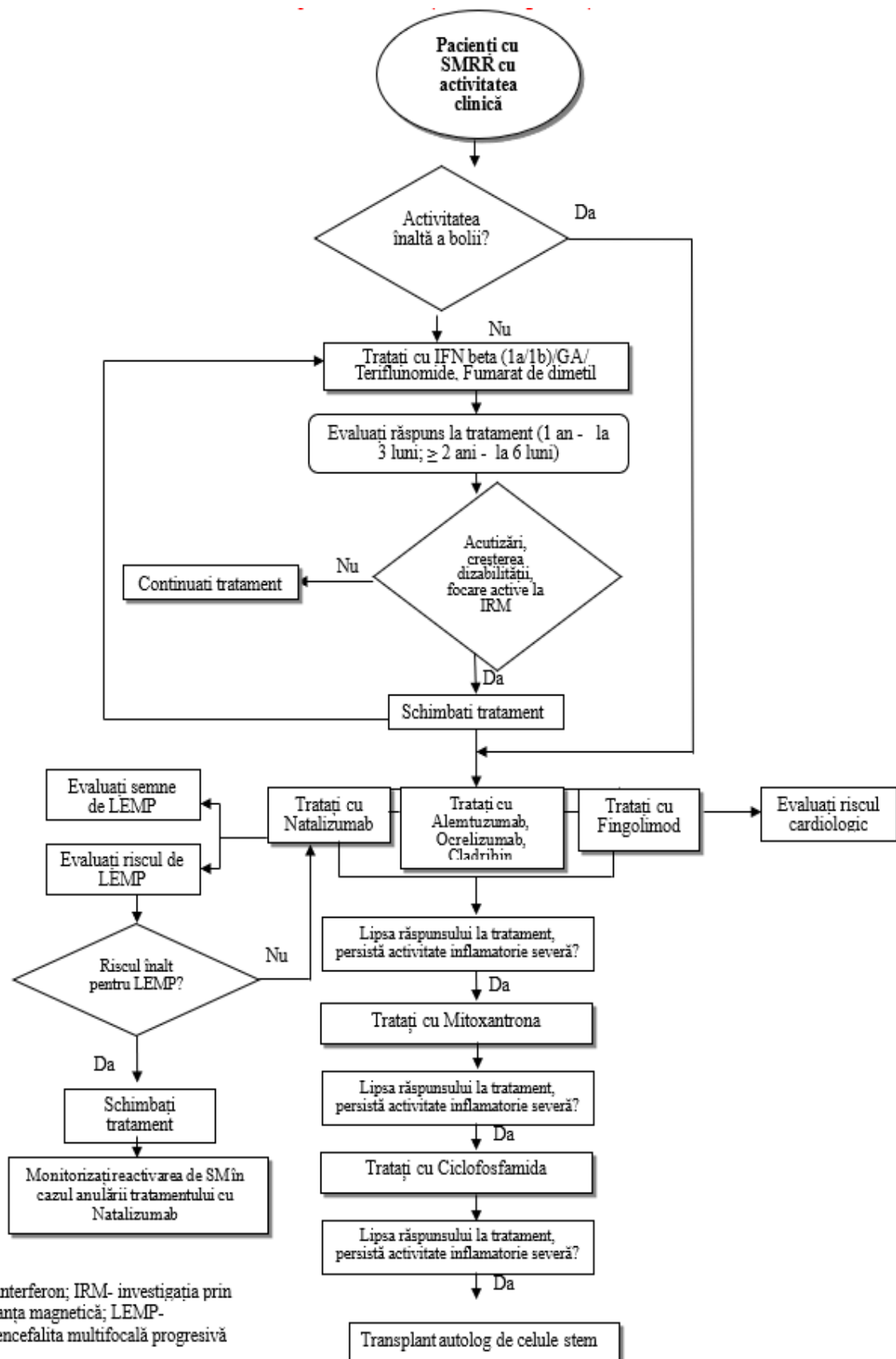
C.1.1. Algoritm de diagnostic al pacienților suspecți pentru Scleroza Multiplă



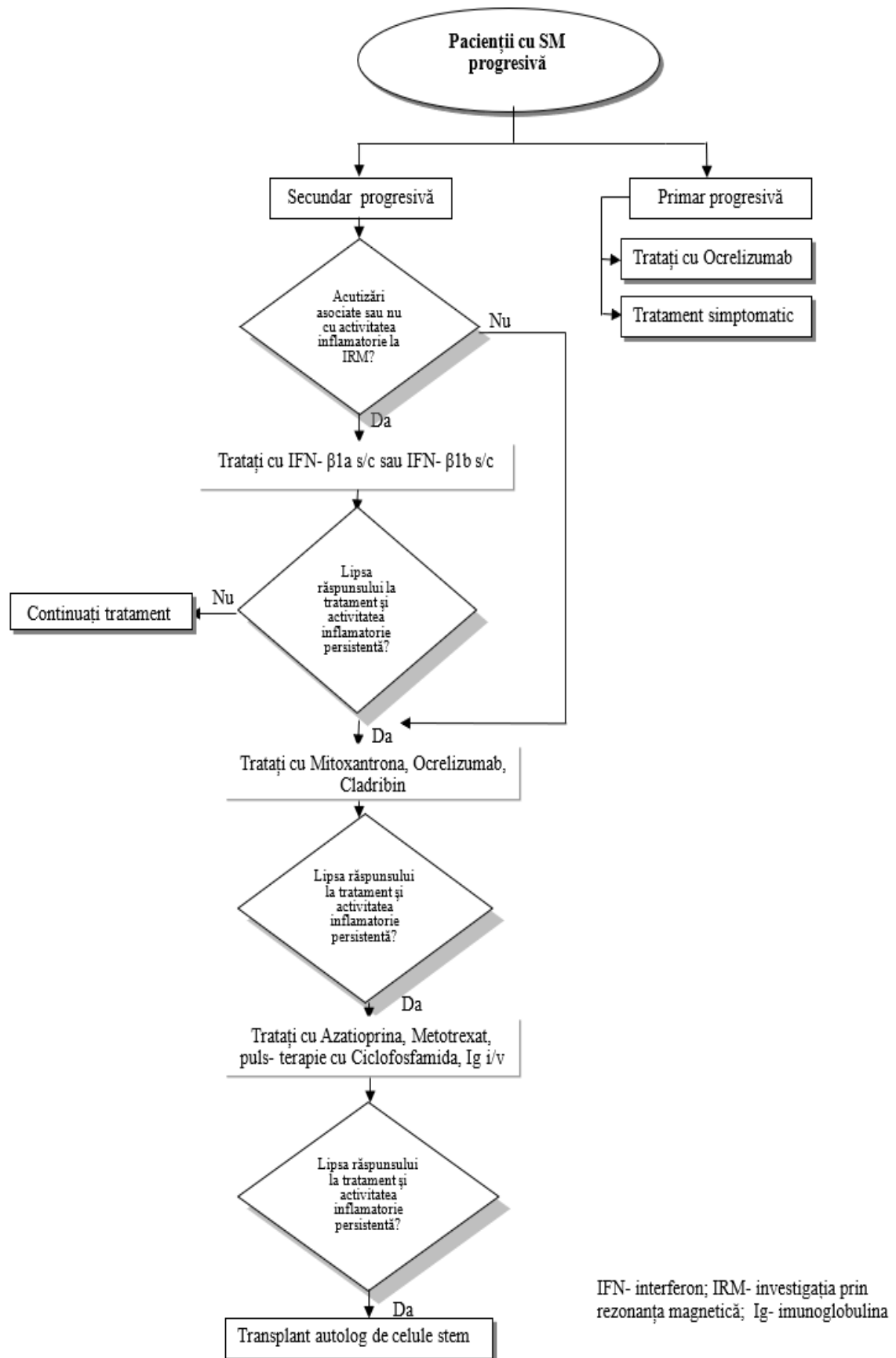
C.1.2. Tratamentul imunomodulator al sindromului clinic izolat



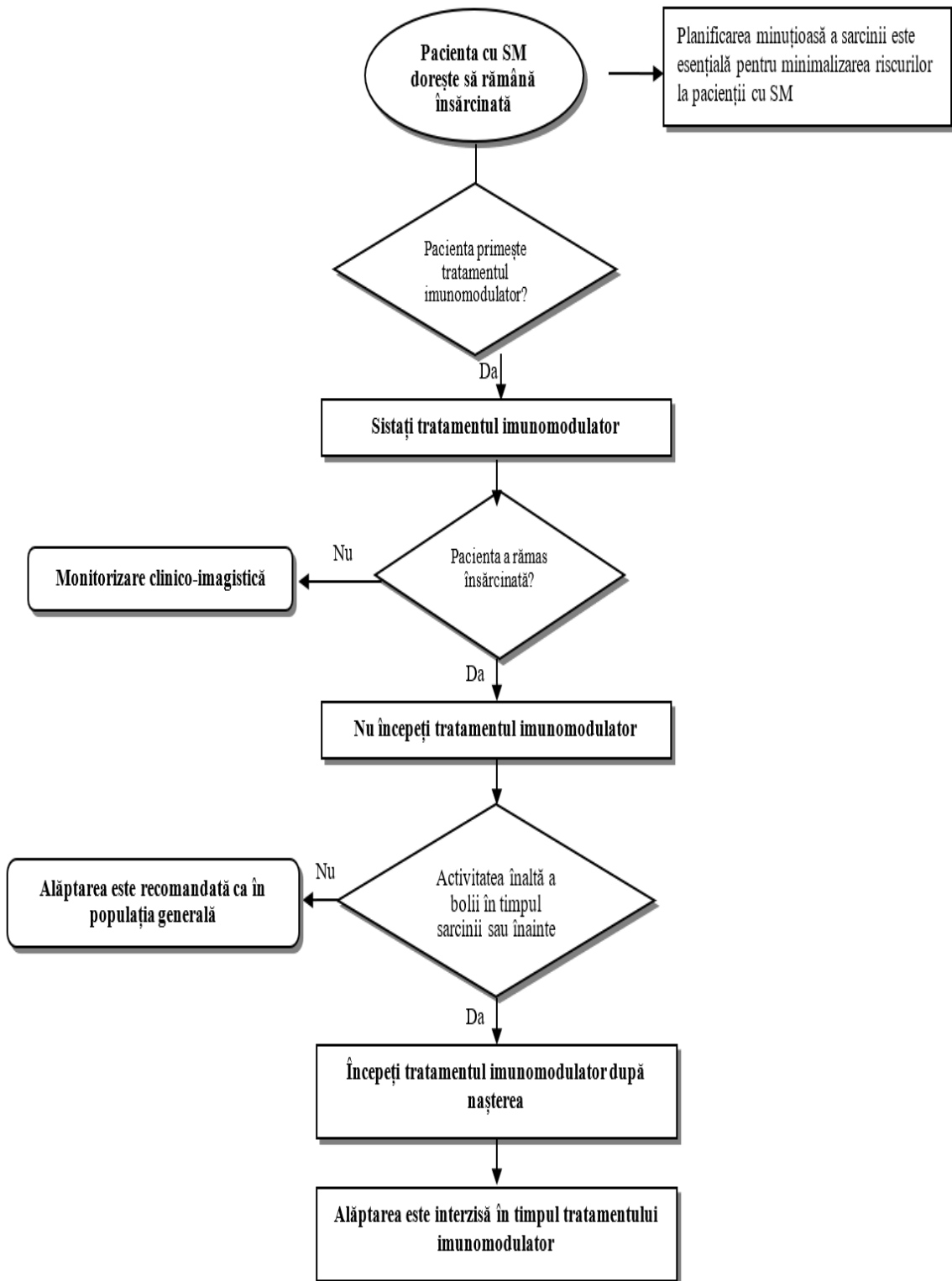
C.1.3. Tratamentul de modificarea a evoluției bolii al pacienților cu SMRR



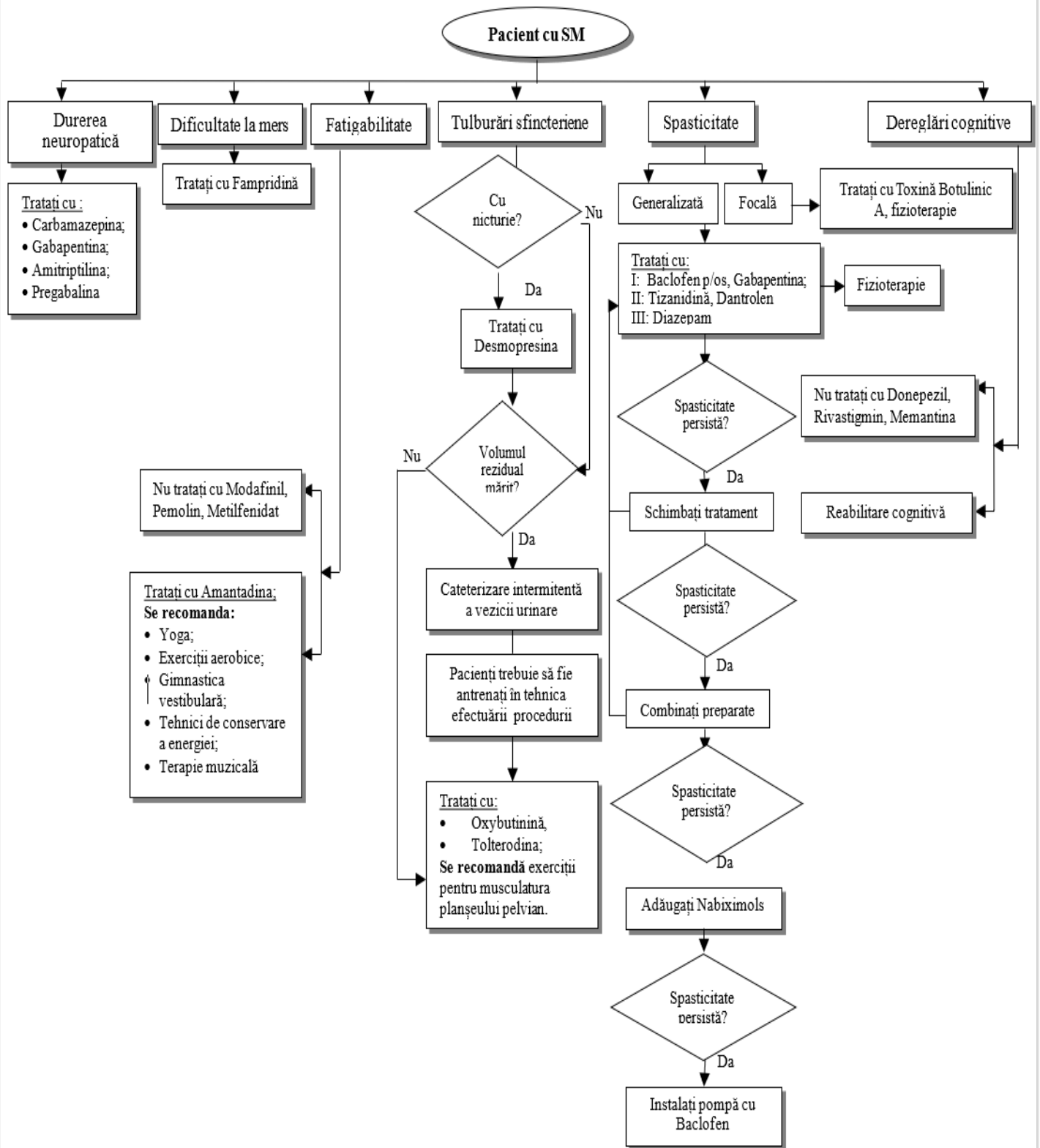
C.1.4. Algoritm de conduită a pacienților cu SM progresivă



C.1.5. Algoritm de conduită a pacienților cu SM în timpul sarcinii și alăptării



C.1.6. Tratamentul simptomatic al pacienților cu SM



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea formelor de SM în funcție de evoluția clinică	
Formele clinice ale SM și evoluția lor[11]	
Forma recurent-remisivă (SMRR)[12]	<ul style="list-style-type: none"> • Forma recurent-remisivă de SM (SMRR) este cea mai frecventă formă clinică (60 - 70% cazuri), care apare mai frecvent la femei (F: B = 1,8) și debutează cel mai adesea în jurul vârstei de 30 ani. • Se caracterizează prin pusee clinic certe, cu recuperare clinică completă sau incompletă (cu sechele). Unele pusee pot să nu aibă deloc recuperare clinică. Între pusee, deficitul neurologic se datorează acumulării sechelelor, fără progresie clinică. • Recidivă (recurență, recăderea sau puseul): semne clinice noi sau reapariția celor anterioare, cu durată de minim 24 de ore. • Recidivele tipice se instalează de obicei în câteva zile, durează câteva săptămâni/luni și apoi sunt urmate de remisiune. • Dintre posibilele variante clinice, 3 tipuri de recăderi sunt aproape tipice în SM: nevrita optică, mielopatia (adesea manifestată doar prin sindrom senzitiv cu nivel superior, la care se asociază în formele mai severe deficit motor de tip paraparetic, mai rar tetraparetic, cu tulburări de mers și instabilitate) și anomalii de trunchi cerebral. • Remisiunea: recuperarea completă sau parțială (cu deficite reziduale), dar caracterizată prin lipsă de progresie a semnelor clinice. • După mai multe recăderi, cei mai mulți pacienți pot prezenta unele deficite reziduale, precum: reducere moderată a acuității vizuale la un ochi, diplopie, imperfecțiuni ale mișcărilor conjugate ale globilor oculari, scăderea sensibilității proprioceptive la membrele inferioare (în particular cea vibratorii), prezența reflexelor patologice caracteristice sindromului piramidal, dificultăți de mers, disurie.
Forma secundar progresivă (SMSP)	<ul style="list-style-type: none"> • Se caracterizează prin recuperare parțială după pusee și progresie continuă, întreruptă sau nu de pusee, ocazional cu faze de platou. • Reprezintă transformarea tipului recurent-remisiv, în medie după 10 ani de evoluție. • Unele caracteristici ale formelor de SMRR pot identifica riscul crescut al anumitor pacienți de a evolua spre o formă de SMSP: <ul style="list-style-type: none"> ✓ vârsta mai înaintată la debut (peste 35 ani) și debutul cu determinări multiple (în special cu tulburări motorii și sfincteriene); ✓ mai mult de două recăderi în primul an; ✓ creșterea frecvenței recăderilor în ultimii ani de evoluție a bolii; ✓ remisiune slabă după recăderi; ✓ atingerea unui scor EDSS > 3,5 la un moment dat al evoluției; ✓ scor EDSS > 3 după primii 3 ani de evoluție; ✓ deficite moderate de tip piramidal; ✓ prezența unui număr mare de leziuni la examenul IRM.
Forma primar progresivă (SMPP)	<ul style="list-style-type: none"> • Se caracterizează prin progresie continuă de la debut, ocazional cu faze de platou și ameliorări minore, temporare. • Are distribuție relativ egală între sexe, debutează în jurul vârstei de 40 ani și afectează mai frecvent și mai sever, încă de la debut, măduva spinării.
Forma progresivă cu recurențe (SMPR)	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizată prin progresie continuă de la debut, dar cu episoade acute de agravare a tabloului clinic, cu sau fără recuperare completă. • Este o formă particulară în care poate evolua forma primar progresivă, dar importantă din punct de vedere terapeutic.

În funcție de severitatea clinică, se mai descriu, ca **forme particulare de SM:**

- varianta malignă (formă rapid progresivă, cu dizabilitate severă sau deces în timp relativ scurt de la debut);
- varianta benignă (mai mult o apreciere prognostică decât o formă clinică propriu-zisă, diagnosticată atunci când lipsește agravare clinică peste 10 ani de la debut sau scorul EDSS nu depășește 3).

Caseta 1.1 Sindromul clinic izolat (SCI)[13]

Termenul este utilizat pentru a descrie primul episod neurologic acut cu durată de mai mult de 24 de ore, cauzat de inflamație sau demielinizare într-unul sau mai multe regiuni ale SNC. Din punct de vedere clinic-imagistic fi împărțite în 5 tipuri:

- ✓ *tipul 1:* clinic monofocale, cu cel puțin o leziune asimptomatică la RMN cerebral;
- ✓ *tipul 2:* clinic multifocale, cu mai mult de o leziune asimptomatică la RMN cerebral;
- ✓ *tipul 3:* monofocal din punct de vedere clinic, cu RMN cerebral normal, fără nicio leziune;
- ✓ *tipul 4:* multifocale din punct de vedere clinic, cu RMN cerebral normal, fără nicio leziune;
- ✓ *tipul 5:* fără manifestare clinică sugestivă pentru o boală demielinizantă, RMN cerebral sugestiv pentru o boală demielinizantă (sindrom radiologic izolat, SRI)
- Tipurile 1 și 2 prezintă un risc sporit de evoluție spre SM, tipul 3- riscul relativ mic, tipul 4- riscul nesemnificativ.
- SCI se prezintă cu nevrita optică în 21% dintre cazuri, semne de tracturi lungi în 46% dintre cazuri, 10% cu semne de trunchi și 23% cu afectare multifocală.
- Pacienții cu SCI manifestat ca nevrita optică sau mielită transversă au un risc specific de a evolua spre SM definită conform criteriilor McDonald 2017 în funcție de elemente de context clinic și demografic specific pacientului respectiv.
- Risc crescut de evoluție spre SM pentru nevrita optică vor avea: adulții tineri, femeile, cei cu nevrita optică unilateral, durerea oculară și papila optică normal. În timp ce nevrita optică apărută la copii, bărbați, localizată bilateral, nedureroasă, însoțită de edem papilar, exsudate sau hemoragii retiniene va avea un risc mai mic de evoluție spre SM.[14]
- Pacienții cu mielită transversă au risc crescut de conversie spre SM în următoarele cazuri: evoluția simptomelor de la câteva ore până la câteva zile, mielită incompletă, simptome asimetrice, leziune spinală mică și fără edem, evoluție cu remisie spontană.
- Elementul important de apreciere a riscului de conversie spre SM în cazul unui SCI este aspectul IRM. Astfel, normalitatea IRM se asociază cu un risc de a dezvolta SM de 20%, în timp ce prezența semnelor imagistice specific crește riscul până la 60%.[15]

Caseta 1.2 Sindromul radiologic izolat (SRI) Reprezintă totalitatea modificărilor imagistice sugestive pentru SM în absența manifestărilor clinice.

- În 0,1-0,3% cazuri, conform studiilor morfopatologice, demielinizările cerebrale pot fi silențioase (ceea ce denotă lipsa manifestărilor clinice) pe parcursul vieții.
- Afectează vârsta tânără, preponderant bărbați, cu predilecție leziunile fiind intramedulare.
- s-a identifica asocierea dintre manifestările subclinice motorii și modificări IRM depistate în mod ocazional.
- 34% din cei depistați cu SRI pot dezvolta SM dintre care 11,7 % dezvoltă forme progresive de SM însă istoria naturală a sindromului radiologic izolat și evoluția clinică a acestor pacienți cu privire la riscul de a dezvolta SM sunt neclare. Sunt necesare dovezi suplimentare pentru a stabili acest risc.

Caseta 1.3 SM familială

Studiile comparative în SM și SM familială au demonstrat că se atestă:

- o rată mai mare de acutizări la pacienți cu SM familială în primii 5 ani de la debut;
- prezintă o perioadă scurtă între primele acutizări;
- evoluează rapid spre formele progresive cu atingerea rapidă a scorului EDSS 4.

C.2.2. Profilaxia

C.2.2.1. Factorii de risc

Caseta 2. Factori de risc în dezvoltarea sclerozei multiple [16,17]

- Predispoziție genetică- 15% dintre pacienți au antecedente familiale pozitive;
- Nașterea în mai/iunie pentru emisfera nordică, noiembrie/decembrie pentru emisfera sudică;
- Alimentația artificială în copilărie;
- Sexul feminin;
- Vârsta tânără între 20-40 ani;
- Locuință la latitudini mari;
- Masă corporală scăzută;
- Tabagismul;
- Nivelul scăzut de vitamina D;
- Dislipidemia (nivelul crescut de LDL, colesterol, trigliceride);
- Infecția cu virusul Epstein-Barr

C.2.2.2. Profilaxia – recomandări generale

Caseta 3. Profilaxia primară, secundară și terțiară în cadrul sclerozei multiple. [18]

Profilaxia primară

- Din motivul absenței unui factor cauzal cunoscut, în prezent nu există metode specifice de profilaxie primară a sclerozei multiple.
- Măsuri nespecifice: planificarea sarcinii, alăptarea nou- născutului.

Profilaxia secundară consta în scăderea riscului acutizărilor sau progresiei maladiei la pacienți cu SM și include:

- Sistarea tabagismului;
- Prevenirea suprasolicitărilor, efortului fizic excesiv, intoxicațiilor, infecțiilor intercurrente;
- Interdicția vaccinării în absența unor recomandări specifice ale medicului specialist; [3]
- Regim termic adecvat;
- Administrarea de vitamina D și acizi grași nesaturați omega-3;
- Corecția metabolismului lipidic;

Profilaxia terțiară include un complex de măsuri (social-psihologice, profesionale și altele) care vizează:

- antrenarea mecanismelor de compensare neuromotorie;
- menținerea relațiilor sociale și a abilităților profesionale;
- oferirea unor condiții igienice generale bune, unui regim individual, cu excluderea supraefortului mintal și fizic;
- încadrarea în regim de lucru și odihnă rațional.

C.2.3. Conduita pacientului cu scleroza multiplă

Diagnosticul de SM se bazează pe asocierea semnelor clinice și paraclinice, întrucât nu există un singur semn clinic sau rezultat de investigație cu valoare patognomonică.

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 4. Manifestările clinice ale sclerozei multiple [19]

- *anomalii senzitive*: hipoestezie, parestezii, durerea neuropatică, ataxie senzitivă, semnul Lhermitte;
- *anomalii motorii*: fatigabilitate, scăderea forței musculare, hipertonus muscular piramidal, spasticitate, semne patologice, dereglări de mers;
- *anomalii vizuale*: semne denevrita optică (scăderea unilaterală a acuității vizuale, durerea periorbitală, favorizată de mișcări oculare, oftalmoscopia normală sau edem papilar ușor, scotom), anomalii câmpului vizual; [14]
- *anomalii cerebeloase*: dizartrie cerebeloasă, dismetrie, tremor cerebelos, ataxie;

- *anomalii ale funcțiilor trunchiului cerebral*: diplopie, oftalmoplegie internucleară, dizartrie, disfagie, disfonie, parestezii la nivelul feței, paraliză facială, hemispasmodul facial, nevralgie trigeminală, vertij, hipoacuzie, nevralgie glosofaringiană;
- *dereglări sfincteriene*: constipații, retenție de urină, incontinență;
- *tulburări cognitive*: dereglări ale dispoziției, euforie, depresie, scăderea memoriei, diminuarea ideatiei;[20]
- *simptome paroxistice*: caracterizate prindurata de la 10 secunde până la 2 minute, frecvența înaltă – 5-40 episoade pe zi, lipsa alterației conștiinței, lipsa schimbărilor la EEG, evoluția autolimitantă, includ: semnul Lhermitte, contracții tonice a membrelor, trunchiului corpului, feței, dizartrie paroxismală;
- *alte anomalii*: disfuncții sexuale, sensibilitatea crescută la temperaturi înalte(semnul Unthoff);

C.2.3.2. Examenul fizic

Caseta 5. Evaluarea clinică a pacientului cu SM[16]

- ✓ Anamneza(acuze, evoluția bolii, medicație anterior urmată, anamneza patologică, epidemiologică, familială);
- ✓ Examenul clinic pe sisteme;
- ✓ Examenul neurologic detaliat;
- ✓ Calcularea scorului EDSS
- ✓ Testele funcționale MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite):
- ✓ Cuantificarea ambulației- Testul Timed- 25 foot walk
- ✓ Evaluarea funcției membrelor superioare- Testul 9- Hole Peg
- ✓ Evaluarea funcțiilor cognitive: SDMT (Symbol Digit Modalities Test)/BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis);[20,22]
- Alți parametri/teste clinice:
- ✓ Evaluarea mobilității și a riscului de cădere- test „timed up and go”;
- ✓ Evaluarea funcției vizuale (evaluarea acuității vizuale, optotipurii cu contrast scăzut(Low Contrast Sloan Letters- LSLC),
- ✓ Evaluarea gradului de depresie (testul Beck).

C.2.3.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 6. Investigații paraclinice în SM[23,24]

- ✓ Oftalmoscopie¹;
 - ✓ Analize de laborator³: FR, serologia la HIV, RW, ANA, ANCA, Anti-Ro, Anti-La, ACA, ACE, AgHBs, anti-HBs, anti-HCV;
 - ✓ IRM cerebrală și a coloanei vertebrale cu contrast¹;
 - ✓ Înregistrarea potențialelor evocate²: potențiale evocate vizuale(PEV), potențiale evocate somatosenzitive(PES), potențiale evocate auditive(PEA), potențial evocat motor(PEM), potențial evocat multimodal;
 - ✓ Examenul oftalmologic²: perimetrie computerizată, tomografie în coerență optică;
 - ✓ Analize de laborator³: anti-AQP4, anti MOG, serologia la *Borrelia Burgdorferi*, nivel de B₁₂;NfL* în sânge
 - ✓ Examenul lichidului cefalorahidian[25]:¹
 - proteine;
 - celule;
 - glucoza/cloruri;
 - benzi oligoclonale;
- index IgG (Ig_GLCR/Ig_Gser: albumina_{LCR}/albumina_{ser});NfL* în LCR*

Notă:FR- factorul reumatoid; ANA- anticorpii antinucleari; ANCA- anticorpi anti- citoplasma neutrofile;anti-Ro și anti La - îndreptați împotriva sistemului antigenic Ro/La, asociat bolilor autoimune, ACA- anticorpi anticardiopalinici; ACE- angiotensin convertaza; anti- AQP 4- anticorpi anti-aquaporina

4; RW- reacția Wassermann;NFL - Neurofilamente

¹- efectuarea investigației este obligatorie;

²- efectuarea investigației este recomandată pentru stabilirea diagnosticului de SM;

³- efectuarea investigației este recomandată pentru excluderea altor maladii;

*NFL –Neurofilamente (din sânge și LCR)- markeri potențiali pentru monitorizarea gradului de afectare neuro-axonală, asociată dizabilitate progresivă cu creșterea EDSS (1.0 EDSS<6, 0.5 EDSS>6)

Caseta 7. Examinarea imagistică prin IRM cerebrală în SM[26]

Scan de referință :

Secvențele obligatorii:

secțiunile axiale în ponderație densitate de protoni sau/și T2- FLAIR/ponderație T2;

secțiunile sagitale în ponderație T2 - FLAIR cu reconstrucție 2D sau 3D;

spin – ecou T1 ponderat după administrare de contrast (0,1 mmol/kg Gadolinium);

Secvențele opționale:

- ponderație T1 ecou de gradient sau ecou de spin în plan sagital sau ponderație T1 cu rezoluție isotropică înaltă în 3D;
- 2D sau/și 3D Dual Inversion Recovery (DIR);
- secțiunile axiale în ponderate în DWI (diffusion- weighted imaging);

IRM în dinamica*

Secvențele obligatorii:

- secțiunile axiale în ponderație densitate de protoni sau/și T2- FLAIR/ponderație T2;
- 2D/3D T1 ponderate ecou de gradient sau ecou de spin după administrare de contrast;

Secvențele opționale:

- ponderație T1 ecou de gradient sau ecou de spin în plan sagital sau ponderație T1 cu rezoluție isotropică înaltă în 3D;
- 2D sau/și 3D Dual Inversion Recovery(DIR);
- secțiunile axiale în ponderate în DWI (diffusion - weighted imaging);

Notă: protocol presupune folosirea aparatelor de investigația prin rezonanță magnetică cu puterea câmpului magnetic de 1,5 Tesla (preferabil 3T) cu grosimea secțiunii de 3mm și voxel cu dimensiuni 3x1x1mm. Durata protocolului constituie 25- 30 de minute.

*- IRM în dinamica se recomandă pacienților cu semne clinice sau/și radiologice sugestive pentru SM, care nu îndeplinesc criteriile McDonald. Intervalul optim între două investigații constituie 3-6 luni. Dacă a II-a investigație nu depistează apariția leziunilor noi, se recomandă scanare repetată peste 6-12 luni. Se recomandă, că toate investigațiile prin rezonanță magnetică să fie efectuate la unu și același aparat și să fie interpretate de același medic- imagist pentru standardizarea și obiectivizarea datelor[27]

Protocol standardizat pentru IRM coloanei vertebrale în SM

Secțiunile sagitale

Secvențele obligatorii:

- Ponderație densitate de protoni și T2 convenționale sau/și ecou de spin rapid;
- Ponderație STIR (Short-tau Inversion Recovery);
- Ecou de spin ponderat în T1 după administrare de contrast (în caz de prezența leziunilor în T2);

Secvențele opționale:

- Ponderație PSIR (Phase- sensitive inversion recovery) ca variantă alternativă pentru STIR în regiunea cervicală;

Secțiunile axiale

Secvențele opționale:

- Ecou de spin rapid (FSE) ponderat în T2 2D sau/și 3D;
- Ecou de spin ponderat în T1 după administrare de contrast.

Notă: protocol presupune folosirea aparatelor de investigația prin rezonanță magnetică cu puterea câmpului magnetic de 1,5 Tesla (preferabil 3 T) cu grosimea secțiunii de 3 mm și voxel cu dimensiuni 3x1x1mm.

Caseta 8. Indicații pentru examinarea imagistică prin IRM a coloanei vertebrale în SM[26]

- Sindrom clinic izolat cu semne de afectare medulară – pentru depistarea leziunilor simptomatice și subclinice; excluderea altor patologii;
- Sindrom clinic izolat fără semne de afectare medulară, dar cu IRM cerebrală neconcludentă (de exemplu: nu demonstrează semne de diseminare în spațiu) – pentru depistarea focarelor silențioase clinic; mărirea sensibilității și specificității de diagnostic;
- Suspiciune clinică puternică de SM, dar IRM cerebrală nu depistează leziuni – pentru mărirea sensibilității de diagnostic; lipsa leziunilor medulare exclude diagnostic de SM în cazul dat;
- Modificări nespecifice la IRM cerebral (leziuni perivasculare, schimbări legate de vârstă sau asociate de migrenă/cefalee cronică) – pentru mărirea sensibilității de diagnostic; leziuni medulare posibile care susțin diagnostic de SM;
- Sindrom radiologic izolat – pentru mărirea specificității de diagnostic; prognozarea riscului de conversie în SM
- SM primar progresivă – pentru mărirea sensibilității și specificității de diagnostic; excluderea altor patologii;

C.2.3.4. Criterii de diagnostic:**Caseta 9. Scleroza multiplă este diagnosticată conform criteriilor McDonald, 2017 și MAGNIMS, 2016 (Anexa 4)[28]****Principiile de stabilire a diagnosticului de SM[13,27,29,30]**

- Suspecție de SM prin prezența unor manifestări clinice specifice
- Dovada diseminării în timp
- Dovada diseminării în spațiu
- Criterii de improbabilitate a diagnosticului
- Diagnosticul diferențial și excluderea altor nozologii din același spectru

Criterii de improbabilitate a diagnosticului

1. Antecedente heredo-colaterale de suferință neurologică.
2. Debut la vârsta sub 15 ani sau peste 55 ani.
3. Boală continuu progresivă de la debut.
4. Simptome și semne sugestive pentru leziune unică a sistemului nervos.
5. Leziune spinală cu nivel clinic cert.
6. Sindrom spinal pur (fără afectare supraspinală).
7. Semne de afectare de neuron motor periferic.
8. Tablou clinic de hemiplegie.
9. Tablou clinic pur psihiatric.
10. Absența benzilor oligoclonale în LCR.

Notă: Prezența oricăruia dintre următoarele criterii nu exclude diagnosticul de SM, dar îl face foarte improbabil și impune investigații suplimentare de diagnostic diferențial.

C.2.3.5. Diagnosticul diferențial[6,31]**Caseta 10. Patologii pentru diferențiere****1. Boli inflamatoare demielinizante idiopatice**

- encefalomielită acută diseminată(ADEM);
- neuromielită optică;
- boala Marburg;
- scleroză concentrică Balo;
- scleroză mielinoelastică difuză (b. Schilder);

2. Boli inflamatoare non-infecțioase/ autoimune

- vasculită primară a SNC;
- boala Behcet;
- lupus eritematos sistemic (LES);
- sindromul antifosfolipidic;

- sarcoidoză;
- CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroid);
- sindromul Sjögren;
- granulomatoza Wagener;
- sindromul Susac;
- colită ulceroasă nespecifică/b. Crohn;

3. Boli infecțioase

- leucoencefalită multifocală progresivă;
- infecția cu retrovirusuri (HIV, HTLV);
- infecții cu virusuri herpetice;
- infecții spirochetoze (neuroborelioza, sifilis);
- parazitoze;
- toxoplasmoza;

4. Tulburări metabolice și endocrine

- disfuncții tiroidiene;
- mielinoliză central pontină;
- encefalopatie posterioară reversibilă;
- boala Marchiafava-Bignami;
- deficitul de vitamina B12, vitamină E, folați

5. Boli cerebrovasculare

- boala vaselor mici;
- encefalopatie aterosclerotică subcorticală;
- migrenă;
- CADASIL;
- angiopatie cerebrală amiloidă;

6. Boli neoplazice

- limfomul intravascular (angioendoteliomatoza neoplazică);
- tumori cerebrale primare;
- sindroame paraneoplazice;
- metastazele din SNC;

7. Boli genetice și neurodegenerative

- leucodistrofiile (în particular adrenoleucodistrofia);
- ataxiile primare;
- sindromul malformațiilor cerebrovasculare;
- vasculopatia cerebroretiniană hereditară;
- bolile enzimatice lizozomale;
- bolile peroxizomale;
- boala Wilson;
- boala neuronului motor;

8. Boli toxice

- leucoencefalopatie post chimioterapie;
- leziuni de iradiere;
- nevrita subacută mielo-optică (toxicitatea la clioquinol);
- intoxicația cu tricloretilena;

Caseta 11. Criteriile de diagnostic ale maladiei cu anticorpi anti-MOG

- Atac de neurită optică, mielită transversă sau semne de afectare a trunchiului cerebral
- Confirmarea imagistică IRM cerebral/medular cu contrast sau OCT (Optical coherence tomography – tomografie în coerență optică)
- Anticorpi anti-MOG (Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein)

Caseta 12. Criteriile de diagnostic ale maladiilor NMOSD (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder)**Criterii de diagnostic pentru NMOSD cu Ac-anti AQP4 IgG**

1. Cel puțin o caracteristică clinică de bază
2. Testul pozitiv pentru AQP4-Ig G utilizând cea mai bună metodă de diagnostic (cell-based assay strongly recommended)

Excluderea altor diagnostice alternative

Criteriile de diagnostic pentru NMOSD fără Ac-anti AQP4-IgG sau cu statut al Ac anti AQP4 IgG necunoscut[32]

1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază ce apar ca rezultat a unui sau mai multor atacuri clinice și care îndeplinesc toate din următoarele caracteristici:
 - a. Cel puțin una din caracteristicile de bază trebuie să fie neurita optică, mielita acută cu mielită transversă extinsă longitudinal sau sindromul ariei postrema
 - b. Diseminarea în spațiu (două sau mai multe caracteristici clinice de bază diferite)
 - c. Îndeplinirea caracteristicilor IRM adiționale, după caz
2. Testul pentru Ac anti AQP-4 IgG negativ sau testarea nu e disponibilă

Excluderea diagnosticelor alternative.

Caracteristicile clinice de bază

1. Neurita optică
2. Mielita acută
3. Sindromul ariei postrema: episoade de sughiț, grețuri și vome fără altă explicație.
4. Sindrom acut de trunchi cerebral
5. Narcolepsie simptomatică sau sindrom clinic diencefalic acut cu leziuni pe IRM diencefalice tipice NMOSD.
6. Sindrom cerebral simptomatic cu leziuni ale creierului tipice pentru NMOSD.

Cerințe adiționale pe IRM pentru NMOSD fără Ac anti-AQP4 IgG sau NMOSD cu statut Ac anti –AQP4 IgG necunoscut:

1. Neurită optică acută: necesită IRM cerebral pe care se determină
 - IRM normal sau doar leziuni nespecifice în substanța albă
 - sau**
 - IRM a nervului optic cu leziuni hiperintense în T2 sau leziuni în T1 ponderat ce fixează contrast și se extind pe mai mult de jumătate din lungimea nervului optic sau care implică chiasma optică
2. Mielita acută: necesită leziuni IRM asociate intramedulare care se extind pe 3 și mai multe segmente continui (mielită transversă longitudinală extinsă)
 - sau**
 - 3 și mai multe segmente continui de atrofie focală a măduvei spinării la pacienții cu istoric sugestiv pentru mielita acută.
3. Sindromul ariei postrema: necesită leziuni asociate medulei dorsale/ leziuni ale ariei postrema.
Sindrom acut de trunchi cerebral: necesită leziuni periependimale asociate trunchiului cerebral.

C.2.3.6 Prognosticul**Caseta 13. Factori de prognostic ai pacienților cu SM**

Prognostic favorabil:	Prognostic nefavorabil:
<ul style="list-style-type: none"> • vârstă tânără; • sexul feminin; • simptome senzitive izolate; • recuperare completă după un puseu; • remisiune de lungă durată între acutizări; • lipsa dizabilității după 5 ani; 	<ul style="list-style-type: none"> • vârsta mai înaintată la debut; • sexul masculin; • implicarea a unui sistem eferent (motor, cerebelos, dereglări sfincteriene); • recuperare incompletă după un puseu; • rata înaltă de recăderi în primele 2 ani;

<ul style="list-style-type: none"> lipsa leziunilor la nivelul fosei cerebrale posterioare; absența atrofiei cerebrale; LCR negativ la benzi oligoclonale; 	<ul style="list-style-type: none"> dizabilitate după 5 ani; leziuni multiple, atrofie cerebrală la RMN leziuni la nivelul fosei cerebrale posterioare LCR pozitiv la benzi oligoclonale; factori genetici (ApoE4); Prezența neurofilamentelor (NfL) în ser și în LCR[33,34]
---	---

C.2.3.7 Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criterii de spitalizare a pacienților cu SM
<ul style="list-style-type: none"> Puseu*; Progresia scorului EDSS cu $\geq 1^*$; Necesitatea tratamentului de recuperare;
*În situații prevăzute (de exemplu, acutizări cu creșterea scorului EDSS cu $\leq 0,5$) pacienți cu dizabilitate minimă poate efectua schimbul plasmatic în condiții de ambulator conform recomandărilor medicului-neurolog din secție consultativă.

C.2.3.8 Tratamentul sclerozei multiple

Caseta 15. Tratamentul puseului[35,36]	
Preparate	Doze și mod de administrare
Methylprednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> Se administrează intravenos lent în doze de 500-2000 mg/zi timp de 3-5 zile. Cele mai multe protocoale întrerup apoi brusc corticoterapia. Există însă și autori care recomandă scăderea treptată a dozelor cu prednison 60– 80mg/zi (echivalent metilprednizolonului).
Dexamethasonum	<ul style="list-style-type: none"> 8-12 mg i/v. la 8-12 ore timp de 3-7 zile, urmată de o administrare orală.
Prednisolonum	<ul style="list-style-type: none"> 60-80 mg/zi 10 zile, cu scăderea treptată (echivalent metilprednizolonului).
Plasmafereza[37]	<ul style="list-style-type: none"> Se utilizează în tratamentul episoadelor acute severe de demielinizare la pacienți fără invalidare anterioară, la pacienți care fac un nou puseu nerresponsiv la corticoterapie (nivel de recomandare B). Posedă eficacitate minimă în SM progresivă.
<p>Recomandări: Tratamentul de elecție în cazul unui puseu este Methylprednisolonum intravenos sau peroral în doze 500mg timp de 5 zile (<i>nivel de recomandare A</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Tratamentul cu Methylprednisolonum administrat intravenos în doza 1000 mg timp de 3 zile este metoda de rezervă în caz de puseu. ➤ Methylprednisolonum administrat intravenos în doza 1000 mg timp de 3 zile cu scăderea progresivă ulterioară a dozelor este tratamentul de elecție în caz de nevrita optică (<i>nivel de recomandare B</i>). ➤ La pacienți care nu răspund la corticoterapia dozele de Methylprednisolonum pot fi majorate până la 2g timp de 5 zile (<i>nivel de recomandare C</i>). <p>Notă :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Methylprednisolonum este preparatul de elecție în terapia puseelor la pacienții cu SMRR. - Calea de administrare nu influențează semnificativ evoluția clinico-imagistică a pacienților, eficacitatea lor fiind egală, însă, corticoterapia perorală prelungită este asociată de riscul mai înalt de apariția a reacțiilor adverse.[8] 	

Caseta 16. Contraindicațiile și reacțiile adverse ale glucocorticoizilor[38]	
Contraindicații:	Reacții adverse:
<ul style="list-style-type: none"> Intoleranță la corticosteroizi; Ulcere active ale tubului digestiv; 	<p>Imediate: gust metalic în timpul perfuziei și în orele următoare, hiperemia feței, dereglarea acuității auditive, parestezii, euforie și hipomanie, astenie;</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Diabet zaharat în formă gravă; • Osteoporoză; • Tulburări psihice; • Imunodeficiență severă sau o infecție în fază activă; • Afecțiuni mieloproliferative cu anemie și trombocitopenie; 	<p>Întârziate:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ edeme; ✓ hipokaliemie; ✓ hiperglicemie(diabet steroid); ✓ osteoporoză; ✓ necroze aseptice ale oaselor; ✓ miopatii; ✓ vasculite; ✓ acutizarea infecțiilor cornice; ✓ sindrom Cushing iatrogen; ✓ sindrom rebound(hipocorticism acut); ✓ ulcer gastric și duodenal; ✓ atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice; ✓ excitație, insomnie, tulburări neurotice sau psihotice; ✓ glaucom; ✓ cataractă steroidică.
<p><i>Notă: Terapia trebuie să fie efectuată sub protecția gastrică(antacide, inhibitorii pompei de protoni), profilaxia edemelor și hipokaliemiei (preparatele de kalium, diuretice economisitoare de kalium).</i></p>	

Caseta 17. Tratamentul de modificare a evoluției bolii în SM[2,39,40]

- Evaluarea diagnostică și stabilirea indicațiilor terapeutice trebuie făcută numai de către medici neurologi cu experiență în domeniul SM sau în centre specializate pentru asigurarea monitorizării pacienților.
- Inițierea terapiei cu un imunomodulator este recomandată cât mai curând după stabilirea diagnosticului conform criteriilor McDonald 2017[12]
- În cazul sindromului clinic izolat (SCI) se v-a iniția tratamentul cu interferon sau glatiramer acetat (nivel de recomandare A).
- În cazul SMRR alegerea tratamentului se v-a efectua în urma discuției cu pacientul luând în considerație severitatea și activitatea maladiei, caracteristicile pacientului și comorbiditățile, profilul siguranței medicamentului, accesibilitatea medicamentului.
- Pacientul trebuie să fie de acord cu supravegherea medicală pe termen lung.
- Pacientului trebuie să i se explice în detalii avantajele, dar și limitele și riscurile unui astfel de tratament.
- Terapia trebuie continuată timp îndelungat, nedefinit, cu excepția următoarelor circumstanțe (oprirea tratamentului poate conduce la o revenire a activității bolii ca înainte de tratament):
 - ✓ apare o lipsă clară a beneficiului terapeutic,
 - ✓ apar efecte secundare intolerabile,
 - ✓ date noi pun în evidență alte rațiuni de încetare a tratamentului,
 - ✓ devin accesibile forme terapeutice mai bune;
- Cele mai multe condiții medicale concurente nu contraindică folosirea medicamentelor imunomodulatoare.

* Comisia de profil din cadrul IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Caseta 18. Preparate imunomodulatoare acceptate pentru tratamentul SM[12]

- Preparate de prima linie, pentru SM ușoară/ moderată
- Interferonum beta-1a;
- Interferonum beta-1b;
- Peginterferonum beta-1a*

- Glatiramerum acetate*
- Teriflunomidum;
- Dimethyl fumarate*
- Preparate de a doua linie, pentru SM moderată/severă sau eșec în tratamentul cu preparate de prima linie:
- Fingolimodum*
- Natalizumabum*
- Alemtuzumabum*
- Preparate de a treia linie, pentru SM severă sau eșec în tratamentul cu preparate de prima și a doua linie:
- Ocreluzumab;
- Cladribinum;
- Mitoxantronum*

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 19. Interferonum beta în tratamentul SM[1,12,41]

Indicații	Efecte
<ul style="list-style-type: none"> • Forma recurent-remisivă a SM(<i>Nivel de Recomandare A</i>) • Formă secundar progresivă a SM (la pacienți cu recidive clinice) doar pentru interferonul beta1b. Interferonului beta1a cu administrare s/c de 3 ori pe săptămână, doar în cazul formei de SMSP cu recăderi (<i>Nivel de Recomandare A</i>); • Sindrom clinic izolat cu mare risc de a se converti în SM (<i>Nivel de Recomandare A</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • Scade frecvența puseelor(măsurate clinic sau prin IRM) (<i>Nivel de Recomandare A</i>). • Scade severitatea bolii (apreciată ca „încărcare“ de leziuni în secvența T2 la IRM) (<i>Nivel de Recomandare A</i>); • Încetinește rata de progresie a invalidității(<i>Nivel de Recomandare B</i>).
<p>Notă: Eficiență clinică pentru SMRR cu scor EDSS = 0 – 5.5 și pentru SMSP cu scor EDSS ≤ 6.5</p>	

Caseta 20. Criterii de inițiere și sistare a tratamentului imunomodulator în SM[1,11,23,37,38]

Agent	Criterii de inițiere	Criterii de sistare ¹
Interferonum beta[12]	SMRR	
	<p><i>Toate criteriile să fie îndeplinite:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 sau mai multe pusee clinic semnificative în ultimii 2 ani²; • pacientul este capabil să se deplaseze mai mult de 10 metri; • nu este însărcinată; • vârstă mai mare de 18ani; • sindrom clinic izolat • absența contraindicațiilor; 	<p><i>Un criteriu din următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •frecvența și severitatea puseelor nu s-a modificat după 6 luni de tratament; •reații adverse intolerabile; •pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; •apariția incapacității de mers care persistă 6 luni; •SMSP confirmată cu creșterea evidentă a dizabilității timp de 6 luni;
	SMSP	
	<ul style="list-style-type: none"> • 2 sau mai multe pusee clinic semnificative în ultimii 2 ani; • pacientul este capabil să se deplaseze mai mult de 10 metri; • creșterea minimă a dizabilității datorate progresivității treptate în ultimii 2 ani; 	<p><i>Un criteriu din următoarele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • frecvența și severitatea puseelor nu s-a modificat după 6 luni de tratament; • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată;

	<ul style="list-style-type: none"> • creșterea scorului EDSS ≤ 2 în ultimul an; • nu este însărcinată; • vârstă mai mare de 18ani; • absența contraindicațiilor; 	<ul style="list-style-type: none"> • apariția incapacității de mers care persistă 6 luni;
Glatiramerum acetate*	SMRR	
	<p>Toate criteriile să fie îndeplinite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 sau mai multe pusee clinic semnificative în ultimii 2 ani; • pacientul este capabil să deplaseze mai mult de 10 metri; • nu este însărcinată; • vârstă mai mare de 18ani; • sindrom clinic izolat • absența contraindicațiilor; 	<p>Un criteriu din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frecvența și severitatea puseelor nu s-a modificat după 6 luni de tratament; • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; • apariția incapacității de mers care persistă 6 luni; • SMSP confirmată cu creșterea evidentă a dizabilității timp de 6 luni;
Natalizumabum*	<p>Toate criteriile să fie îndeplinite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 sau mai multe pusee dizabilitante în ultimul an; • \geq leziuni captante de contrast la IRM sau creșterea leziunilor în T2 comparativ cu scanul de referință; • pacientul nu a primit tratament imunomodulator sau primește tratament cu interferon beta și nu îndeplinește criteriile de sistare a tratamentului; 	<p>Un criteriu din următoarele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frecvența și severitatea puseelor nu s-a modificat după 3 luni de tratament cu natalizumab; • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; • dezvoltarea maladiei secundar progresive, care cauzează incapacitate de a se deplasa timp de 6 luni;
Fingolimodum*	<ul style="list-style-type: none"> • rată acutizărilor nu s-a modificat sau a crescut; • sau pusee dizabilitante în ultimul an în pofida tratamentului cu interferon beta sau glatiramer acetat; • pacienți care primesc natalizumab și au riscul înalt pentru LEMP; 	<ul style="list-style-type: none"> • frecvența și severitatea puseelor nu s-a modificat după 3 luni de tratament cu natalizumab; • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; • dezvoltarea maladiei secundar progresive, care cauzează incapacitate de a se deplasa timp de 6 luni.
SMPP		
Ocrelizumab[38]	<ul style="list-style-type: none"> • vârsta cuprinsă între 18 și 55 de ani, inclusiv; • scor EDSS la screening între 3,0 și 6,5 puncte; • durata bolii de la debut mai mică de 10 ani la pacienți cu scor EDSS $\leq 5,0$; • durata bolii mai mică de 15 ani la pacienții cu scor EDSS $> 5,0$; • leziuni T1 captante de Gd și/sau active, leziuni T2 (hipercaptante noi și/sau în creștere sau ≥ 9). 	<ul style="list-style-type: none"> • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; • dezvoltarea maladiei secundar progresive, care cauzează incapacitate de a se deplasa

SMRR		
	<ul style="list-style-type: none"> • cel puțin 2 recăderi în cei 2 anianteriori sau o recădere în anul anterior; • scor EDSS între 0 și 5,5; • leziuni T1 captante de Gd și/sau active, leziuni T2 (hipercaptante noi și/sau în creștere sau ≥ 9); • pacienți netratați anterior cupreparate imunomodulatoare, cât și pacienți tratați anterior cu interferon beta sau glatiramer acetat, cu răspuns inadecvat la tratamentul activ, definit pe baza caracteristicilor clinice și imagistice. 	<ul style="list-style-type: none"> • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; • dezvoltarea maladiei secundar progresive, care cauzează incapacitate de a se deplasa
SMRR		
Cladribinum	<ul style="list-style-type: none"> • pacienții cu 2 sau mai multe recidive în anul precedent, indiferent dacă sunt sau nu au fost tratați cu alte imunomodulatoare; • scor \geq EDSS 3,5; • pacienți cu o recidivă în anul precedent și cel puțin o leziune în T1 + leziune Gd sau 9 sau mai multe leziuni în T2 (pacienții ce urmează tratament cu alte imunomodulatoare). 	<ul style="list-style-type: none"> • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată; • dezvoltarea maladiei secundar progresive, care cauzează incapacitate de a se deplasa
SMSP		
Siponimodum*	<ul style="list-style-type: none"> • pacienți cu vârsta între 18 - 61 ani, inclusiv; • cu dovezi documentate ale progresiei în 2 ani anteriori, în absența sau independent de recidive; • fără dovezi ale recidivei în 3 luni anterioare înrolării în studiul și cu un scor EDSS de 3,0 până la 6,5; • leziuni T1 evidențiate cu Gd sau leziuni T2 active (noi sau în creștere). 	<ul style="list-style-type: none"> • reacții adverse intolerabile; • pacienta este însărcinată, alăptează sau dorește să rămână însărcinată.
<p>¹ – Pacientul trebuie să fie familiarizat cu criteriile de sistare a tratamentului înainte de inițierea a tratamentului.</p> <p>² – În cazurile aparte neurologul poate recomanda tratamentul după explicarea pacientului riscurilor și beneficiilor: pacienți cu SCI cu risc înalt de conversie în SM, pacienți care au suportat 1 puseu în ultimii 2 ani, însă IRM demonstrează activitatea continuă.</p> <p>³ – Preparate de elecție în SM cu activitate înaltă, ce înseamnă 1 puseu în ultimul an pe fondal de tratament cu interferon beta sau glatiramer și ≥ 1 leziuni captante de contrast sau 9 leziuni hiperintense în T2 la IRM cerebrală.</p>		

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 21. Evaluarea răspunsului la tratament cu IFN β (se efectuează după un an de tratament imunomodulator)

Scala Rio[42]

<ul style="list-style-type: none"> • Acutizări (1 punct): ≥ 1 în primul an de tratament; • EDSS (1 punct): creșterea scorului cu 1 punct documentată la 6 luni și confirmată la 12 luni; • IRM (1 punct): > 2 leziuni active în T2, definite ca leziuni noi sau extinderea leziunilor vechi plus numărul de focare captante de contrast apărute în primul an de tratament.
Criterii îndeplinite se sumează.
Scala Rio modificată[42]
<ul style="list-style-type: none"> • IRM (1 punct): > 4 leziuni noi în T2; • Acutizare (1 punct): pacientul a suportat 1 puseu; • Acutizare (2 puncte): pacientul a suportat ≥ 2 pusee;
<u>Calcularea scorului mRs:</u> 0 = leziuni noi în T2 ≤ 4 și 0 acutizări; 1 = leziuni noi în T2 ≤ 4 și 1 acutizare sau leziuni noi în T2 > 4 și 0 acutizări; 2 = leziuni noi în T2 ≤ 4 și ≥ 2 acutizări sau leziuni noi în T2 > 4 și 1 acutizare; 3 = leziuni noi în T2 > 4 și ≥ 2 acutizări
<u>Interpretarea rezultatelor RS, mRs</u> Scorul 0 - răspuns optimal la tratament; Scorul 1 - răspuns parțial; Scorul 2, 3 - lipsa răspunsului la tratament;

Caseta 22. Criterii de non includere pentru inițierea tratamentului cu Ocrelizumab

- SM-PP;
- durata bolii > 10 ani cu un scor EDSS $\leq 2,0$ la momentul inițial;
- incapacitatea de a efectua un IRM cerebral și medular;
- prezența cunoscută a altor tulburări neurologice care imită SM (inclusiv în special: neuromielită optică, boala Lyme, deficit de vitamina B12 netratată, neurosarcoidoză, tulburări boli cerebrovasculare); [43]
- tratamentul cu corticosteroizi sistemici în 4 săptămâni înainte de includere;
- tratamentul anterior cu terapie anti-B vizată (ocrelizumab, atacicept, belimumab sau ofatumumab);
- tratamentul anterior cu alemtuzumab, anti-CD4, cladribină, mitoxantronă, daclizumab, teriflunomidă, laquinimod, iradiere corporală totală sau transplant de celule stem;
- tratamentul anterior cu ciclofosamidă, azatioprină, mofetil micofenolat, ciclosporină, metotrexat sau natalizumab în 24 de luni înainte de includere (pacienți tratați anterior cu natalizumab au fost eligibile pentru aceste studii numai dacă durata totală a tratamentului a fost mai mică de 1 an);
- tratamentul cu fingolimod sau cu alt modulator al receptorului S1P în ultimele 24 de săptămâni.

Caseta 23. Premedicația la inițierea tratamentului cu Ocrelizumab

Următoarele medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab, pentru a reduce frecvența și severitatea reacțiilor asociate perfuziei:

- Methylprednisolonum (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii;
- preparat antihistaminic, cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii;
- în plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30-60 minute înaintea fiecărei perfuzii.

Notă: Tratamentul cu Ocrelizumab trebuie inițiat și supravegheat de către un medic neurolog specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul SM, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP).

Caseta 24. Evaluarea răspunsului la tratamentul imunomodulator.[44]

Criterii NEDA - 3 și NEDA - 4

NEDA - 3:

- Lipsa recidivilor clinice
- Lipsa progresiei bolii conform (Scala EDSS).
- Lipsa activității IRM (lipsa noilor leziuni captante de contrast sau creșterea leziunilor în T2 la IRM comparativ cu scanul de referință).

NEDA – 4:

- Lipsa recidivilor clinice
- Lipsa progresiei bolii conform (Scala EDSS).
- Lipsa activității IRM (lipsa noilor leziuni captante de contrast sau creșterea leziunilor în T2 la IRM comparativ cu scanul de referință).
- Lipsa atrofiei cerebrale și a dereglărilor cognitive

NB: detectarea în ser a neurofilamentelor (NfL), va fi un biomarker predictiv în viitorul apropiat pentru includerea în criteriile NEDA[33,34]

NEDA – nici o dovadă a activității bolii (No Evidence of Active Disease)

NEDA-3 și NEDA-4 contribuie la un feed-back despre evoluția bolii și permite ajustarea cu corectitudine și timpurie a tacticii ulterioare de tratament. Astfel încât, dacă nu va fi nici o progresie confirmată a dizabilității, a fost propusă evaluarea prin metoda semaforului în cazul în care, linia verde - nu se va indica nici o modificare a tratamentului, linia galbenă - indică necesitate a unei observării și a unui examen de urmărire pe termen scurt, ajustarea tratamentului la necesitate, iar linia roșie - indică necesitatea schimbării terapiei imunomodulatoare.

Caseta 25. Evaluarea răspunsului la tratament imunomodulator**Criterii NEPAD și NEP**

Criterii NEPAD	Criterii NEP
1. Lipsa recidivilor clinice	1. Lipsa progresie bolii ce ar confirma dizabilitatea (CDP) timp de 12 săptămâni (de la inițierea tratamentului) conform (Scala EDSS).
2. Lipsa progresie bolii ce ar confirma dizabilitatea (CDP) conform(Scala EDSS).	2. Lipsa progresie bolii ce ar confirma dizabilitatea (CDP) timp de 12 săptămâni(de la inițierea tratamentului)>20% în baza testului Timed – 25 foot walk
3. Lipsa activității IRM (lipsa noilor leziuni captante de contrast sau creșterea leziunilor în T2 și lipsa în T1 a leziunilor Gd în creștere la IRM, comparativ cu scanul de referință.	3. Lipsa progresie bolii ce ar confirma dizabilitatea (CDP) timp de 12 săptămâni (de la inițierea tratamentului) >20% în baza testului 9 - Hole Peg
4. Lipsa progresie bolii ce ar confirma dizabilitatea (CDP) timp de 12 săptămâni(de la inițierea tratamentului) >20% în baza testului Timed – 25 foot walk	
5. Lipsa progresie bolii ce ar confirma dizabilitatea (CDP) timp de 12 săptămâni (de la inițierea tratamentului) >20% în baza testului 9 - Hole Peg	
<ul style="list-style-type: none"> • NEP - Nici o evidență a progresiei (No Evidence of Progression) • NEPAD - Nici o evidență a progresiei și activității bolii (No Evidence of Progression or Active Disease) • Scala NEP a fost definită ca absența progresiei clinice confirmate timp de 12 săptămâni, ce include 3 parametri clinici. Valoarea de 20% pentru progresia testului T25FW și 9HPT s-a dovedit anterior a fi o magnitudine semnificativă clinic a progresiei bolii. • NEPAD poate reprezenta o măsură mai sensibilă și mai cuprinzătoare de combatere a progresiei bolii la pacienții cu SMPP, deoarece se asociază datele imagistice și monitorizarea recidivelor. 	

Caseta 26. Tratamentul imunosupresor în SM[38]

Mitoxantronum* Doza este de 12 mg/m ² suprafața	• Scade frecvența puseelor și/sau invaliditatea clinică și ameliorează aspectul RMN al leziunilor în formele foarte active de SM recurentă, SM secundar
--	---

corporala, intravenos o dată la 3 luni, cu o doză maximă cumulativă de 140 mg/m ² , sub monitorizarea parametrilor (în total 8-12 doze în 2-3 ani).	<p>progresivă și SM progresiv-recurentă (Nivel de Recomandare B), dar cu riscul reacțiilor adverse importante.</p> <ul style="list-style-type: none"> • În general însă, dacă indicația terapeutică și evaluarea clinică și biologică sunt riguros realizate, mitoxantronă este un medicament bine tolerat, sub monitorizarea atentă (începând din perioada pre-tratament pentru stabilirea indicației!) a funcției cardiace, hemogramei și funcției hepatice. • Reacții adverse comune sunt: hemoblastoze, cardiomiopatie, anorexia, scădere în greutate, leucopenie, amenoree, azoospermie.
Azathioprinum Doza de 100-200 mg/zi	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea azathioprinei scade modest rata recurențelor SM, fără a influența semnificativ progresia bolii (Nivel de Recomandare C). • Nu se recomandă utilizarea ei de rutină în această boală, fiind un medicament de linia a două. • Este utilizat și ca medicație de asociere la un regim de bază de interferon beta sau glatiramer acetat, fără însă ca această utilizare să se bazeze pe evidențe de clasa I sau II.
Methotrexatum Doze cuprinse între 7,5 și 20 mg o dată pe săptămână, per os	<ul style="list-style-type: none"> • Administrarea metotrexatului ar putea influența favorabil evoluția bolii în formele progresive de SM (ameliorează modest afectarea la nivelul membrilor superioare la pacienții care folosesc căruciorul, fără a influența totuși scorul EDSS sau leziunile vizibile în secvența T2 a examinării IRM) (Nivel de Recomandare C). • Este utilizat adesea ca medicație de asociere la un regim de bază de interferon beta sau glatiramer acetat, fără însă ca această utilizare să se bazeze pe evidențe de clasa I sau II.
Cyclophosphamidum Perfuzie unică cu 800 mg/m ² sau mai mult, până la o scădere controlabilă a numărului total de leucocite	<ul style="list-style-type: none"> • În administrare i.v. ar putea fi utilă la pacienți tineri cu forme active progresive de SM, în puls-terapie repetată lunar. • Problema majoră a unei astfel de terapii este profilul de siguranță, la fiecare administrare apărând greață, anorexie, căderea părului. Pe termen lung, riscul major este metaplazia și eventual apariția neoplaziilor de mucoasă vezicală. • Administrarea orală a ciclofosfamidei nu este recomandată deoarece pe termen lung este agravată de un risc crescut de apariție a altor neoplasme, ceea ce nu s-a observat până în prezent la pacienții tratați pe cale i.v. • De asemenea, există frecvent o afectare a funcției testiculare și ovariene (inducția la femeile tinere a menopauzei precoce). Administrată în puls-terapie, ciclofosfamida nu modifică evoluția SM progresive.
Transplant autolog de celule stem	<ul style="list-style-type: none"> • Iradierea limfoidă totală sau iradierea corporală totală cu doze mici urmată de <i>transplant de măduvă hematogenă</i> deși scade progresia clinică și activitatea IRM a leziunilor, nu este indicată în mod curent deoarece realizarea ei este grevată de riscul complicațiilor infecțioase, precum și de necesitatea efectuării sale în faze de activitate a bolii (forma RR) pentru care există și alte terapii.

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

Caseta 27. Tratamentul imunomodulator/imunosupresor în sarcina și alăptarea [38]			
Agent terapeutic	Fertilitate	Categorie FDA	Alăptare
Glatiramerum acetate*	Nu afectează	B	Probabil compatibil
Interferonum beta	Nu sunt date	C	Nu sunt date
Fingolimodum*	Nu sunt date	C	Nu se recomandă
Teriflunomidum	Riscinfertilitate bărbați	X	Nu se recomandă
Dimethyl fumarate*	Nu sunt date	Nu sunt date	Nu sunt date
Natalizumabum*	Nu afectează	C	Nu se recomandă
Alemtuzumabum*	Nu sunt date	C	Nu se recomandă
Ocrelizumab	Nu afectează	C	Nu se recomandă
Cladribinum	Risc infertilitate bărbați	X	Contraindicat
Siponimodum*	Nu sunt date	X	Nu se recomanda

Mitoxantronum*	Inhibă spermatogenează	D	Contraindicat
Cyclophosphamidum	Risc infertilitate	D	Contraindicat
Notă:			
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Unicul preparat imunomodulator aprobat în timpul sarcinii este Glatiramerum acetate*20mg/ml; ✓ La pacienți care doresc să rămână însărcinate cu risc sporit al reactivării bolii se indică Interferonum sau Glatiramerum acetate* până la confirmarea sarcinii. ✓ Femeilor cu activitate înaltă a bolii se recomandă amânarea sarcinii. ✓ Dacă pacienta oricum dorește să rămână însărcinată sau în caz de sarcină neplanificată se poate indica tratament cu Natalizumabum* sau Alemtuzumabum* după explicarea riscurilor posibile și acordul pacientei. 			

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

C.2.3.9. Supravegherea pacienților cu SM

Caseta 28. Supravegherea pacienților cu SM [16]

<ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților cu SM care primesc tratamentul de modificare a evoluției bolii se recomandă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ examenul clinic cu efectuarea testelor funcționale MSFC, SDMT, analize hematologice, biochimice, serologice în dependență de agent terapeutic administrat- 1 dată la 3 luni; ✓ evaluarea scorului EDSS fiecare 6 luni; ✓ Pentru monitorizarea răspunsului terapeutic în primul an de inițiere a tratamentului imunomodulator se recomandă IRM cerebrală/ spinală o dată în 6 luni, ulterior- o dată în an; ✓ Pentru monitorizarea reacțiilor adverse ale tratamentului imunomodulator IRM cerebrală cu Gadolinium este indicată o dată în an la pacienții cu risc redus de LEMP și o dată în 3-6 luni la pacienții cu risc crescut de LEMP (pozitivi la virus JC, tratament cu Natalizumab pe parcurs de 18 luni); • Pacienții care nu primesc tratamentul de modificare a evoluției bolii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ examenul clinic cu efectuarea testelor funcționale MSFC- 1 dată la 6 luni; ✓ evaluarea anuală a scorului EDSS; ✓ IRM cerebrală/ spinală anuală;
<p>Notă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tactica de supraveghere și lista investigațiilor necesare pentru monitorizarea eficacității tratamentului și aprecierea reacțiilor adverse variază semnificativ în dependența de agent terapeutic administrat. - Supravegherea pacientului cu SM se realizează la toate nivelurile de la medic de familie până la comisia de profil din cadrul IMSP INN și necesită un abord multidisciplinar. - Pacient și rudele acestuia trebuie să fie familiarizați cu datele generale despre boală, evoluția și complicațiile ei, principiile de tratament și recuperare, măsuri de profilaxie secundară și terțiară.

C.2.3.10. Reabilitarea pacienților cu SM [16]

Caseta 29. Reabilitarea pacienților cu SM

Metoda	Comentarii
Fizio kinetoterapia	<p>Are scopurile următoare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • menținerea stabilității posturale; • conservarea și ameliorarea motilității prin exerciții regulate de cultură fizică medicală; • prevenirea contracturilor; • utilizarea corectă a ortezelor, bastoanelor; • gimnastică respiratorie;
Terapia ocupațională	<ul style="list-style-type: none"> • Se adresează tuturor activităților vieții cotidiene a pacientului, având ca scop menținerea acestuia angrenat în activități sociale și independente, în îngrijirea propriei persoane, cât mai mult timp posibil. • Necesită o echipă multidisciplinară, care să combine abordarea aspectelor motorii cu cele cognitive și cu integrarea în viața pacientului a diferitelor dispozitive și echipamente care îi asigură un grad crescut de independență la domiciliu și în comunitate.

Recuperarea vorbirii	<ul style="list-style-type: none"> Necesită o evaluare inițială a funcției respiratorii și a nervilor cranieni și se adresează atât dizartriei cât și performanțelor lingvistice. Dizartria se ameliorează prin gimnastică respiratorie însoțită de stimulare velofaringiană, rezonatorie și articulatorie. Tulburările cognitiv-lingvistice necesită exerciții lexicale și semantice, atât orale cât și scrise.
Recuperarea tulburărilor de deglutiție	<ul style="list-style-type: none"> Sunt minore, dar frecvente în stadiile inițiale ale bolii și trebuie evaluate precoce pentru a preveni complicații ulterioare severe. Se utilizează tehnici de activare a reflexelor de masticatie și de deglutiție, tehnici compensatorii și posturi speciale.
Reflexoterapia	<ul style="list-style-type: none"> Este eficientă în caz de paretezii (nivel de recomandare C). Poate fi utilizată la pacienții cu SM în tratamentul durerii, spasticității, fatigabilității, tulburărilor sfincteriene, depresiei, anxietății.
Magnetoterapia	<ul style="list-style-type: none"> A arătat eficiența în tratamentul complex al fatigabilității (nivel de recomandare B), spasticității, tulburărilor sfincteriene.
Hidroterapia	<ul style="list-style-type: none"> Contribuie esențial la recuperarea bolnavilor cu SM. Masajele cu duș subacval sunt utile în scop trofic și circulator. Dușurile reci sunt indicate pentru a diminua paresteziile, astenia și oboseala.
Masajul	<ul style="list-style-type: none"> Nu are beneficii în spasticitate (cu excepția unor anumite cazuri). Provoacă o anumită pasivitate, care trebuie să fie combătută.
Terapia psiho-socială	Abordarea neuropsihologică trebuie făcută de specialistul antrenat în problematica bolii, ținând cont de nevoile emoționale, cognitive și sociale ale pacienților, care diferă în fiecare stadiu de boală, începând cu momentul diagnosticului.

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PCN

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară		
Personal:	Aparataj, utilaj:	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicului de familie; 	<ul style="list-style-type: none"> • tonometru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • radiograf; • laborator clinic standard pentru determinarea analizei generale a sângelui și sumarul urinei; 	<ul style="list-style-type: none"> • Imunomodulatoare (IFNβ-1a); • Corticosteroizi (Prednisolonum, Dexamethasonum, Methylprednisolonum); • Preparate de vitamina D; • Anticonvulsivante (Carbamazepinum, Gabapentinum, Pregabalinum); • Benzodiazepine; • Colinolitice (Tolterodinum, Oxybutynini hydrochloridum) • Antidepresante (Amitriptylinum); • Gastroprotectoare (antacide, antagoniștii receptorilor H2, inhibitorii pompei de protoni);
D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator		
Personal:	Aparate, utilaj:	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • medic neurolog; • medic oftalmolog; • medic internist; • kinetoterapeut; • psihoterapeut; • medic imagist; • medic funcționalist; • medic laborant; • asistente medicale. 	<ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop; • electrocardiograf • radiograf; • oftalmoscop, perimetru; • CT, IRM • înregistrarea potențialelor evocate; • laborator clinic ; • schimbul plasmatic. 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi (Prednisolonum, Dexamethasonum); • Preparate de vitamina D; • Acizi grași nesaturați omega-3; • Anticonvulsivante • Benzodiazepine; • Colinolitice (Oxybutynini hydrochloridum, Tolterodinum); • Miorelaxante (Baclofenum, Tizanidinum); • Antidepresante (Amitriptylinum); • Anxiolitice (Clonazepamum); • Simpatolitice (Propranololum); • Gastroprotectoare • Diuretice (Spironolactonum); • Preparate de potasiu;
D.3. Secțiile specializate ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie “Diomid Gherman”		
Personal: Echipă multidisciplinară	Aparate, utilaj:	Medicamente:
<ul style="list-style-type: none"> • medic neurolog; • medic oftalmolog; • medic internist; • medic reabilitolog; • kinetoterapeut; • psihoterapeut; • logoped; • medic imagist; • medic funcționalist; • medic laborant; • asistente medicale; <p>acces la consultații calificate</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop; • electrocardiograf • radiograf; • oftalmoscop, perimetru; • CT, IRM; Angiograf • înregistrarea potențialelor evocate; • schimbul plasmatic; • USG laborator clinic 	<ul style="list-style-type: none"> • Imunomodulatoare (IFNβ-1a, IFN β-1b, Teriflunomidum, Alemtuzumabum*Ocrelizumab); • Imunosupresante (Mitoxantronum*, Azathioprinum, Methotrexatum, Cyclophosphamidum) • Corticosteroizi (Methylprednisolonum, Prednisolonum, Dexametazon); • Preparate de vitamina D; • Acizi grași nesaturați omega-3; • Anticonvulsivante • Benzodiazepine; • Colinolitice (Oxybutynini hydrochloridum, Tolterodinum); • Miorelaxante (Baclofenum, Tizanidinum); • Antidepresante (Amitriptylinum); • Anxiolitice (Clonazepamum); • Simpatolitice (Propranololum); • Gastroprotectoare • Diuretice (Spironolactona); Preparate de potasiu.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Scopurile protocolului	Măsura atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
		Numărător	Numitor
Facilitarea procesului de diagnosticare a sclerozei multiple.	1.1. Ponderea pacienților suspectați cu SM, la care diagnosticul s-a confirmat pe parcursul ultimului an.	Numărul de pacienți suspectați cu SM, la care diagnosticul s-a confirmat pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți suspectați cu SM care se află la evidență neurologului, pe parcursul ultimului an.
Sporirea calității managementului, tratamentului pacienților cu SM.	2.1. Ponderea pacienților cu SM tratați în condiții de staționar, conform recomandărilor din PCN SM pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu SM tratați în condiții de staționar, conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Scleroza multiplă</i> , pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți cu SM tratați în condiții de staționar, pe parcursul ultimului an.
	2.2. Ponderea pacienților cu SM supravegheați de către neurolog, conform recomandărilor din protocolul clinic național, <i>Scleroza multiplă</i> pe parcursul an.	Numărul de pacienți cu SM supravegheați de către neurolog, conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Scleroza multiplă</i> , pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog, cu diagnosticul de scleroza multiplă, pe parcursul unui an.
Evitarea invalidizării și reducerea gradului de dizabilitate pacienților cu SM.	4.1. Ponderea pacienților cu SM tratați în condiții de ambulatoriu/an.	Numărul de pacienți cu SM tratați în condiții de ambulator, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog, cu SM/an.
	4.2. Ponderea pacienților cu SM care au beneficiat de neurorecuperare, pe parcursul unui an.	Numărul de pacienți cu SM care au beneficiat de neurorecuperare, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog, cu diagnosticul SM/an.
	4.3. Ponderea pacienților cu SM care, pe parcursul unui an, au continuat activitatea profesională.	Numărul de pacienți cu SM care au continuat activitatea profesională, pe parcursul ultimului an x 100.	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog cu diagnosticul de scleroza multiplă, pe parcursul ultimului an.

Anexa 1

Fișa standardizată de audit medical

Denumirea IMSP evaluată prin audit	Denumire oficială	
Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact	
Numărul fișei medicale		
Ziua, luna, anul nașterii pacientului	ZZ-LL-AAAA; necunoscut = 9	
Sexul pacientei/lui	Masculin = 1; feminin = 2	
Mediul de reședință	urban = 1; rural=2; necunoscut =9	
Numele medicului curant		
Internarea		
Data debutului simptomelor	(DD-LL-AAAA) sau necunoscut = 9	
Data stabilirii diagnosticului	(DD-LL-AAAA) sau necunoscut = 9	
Numărul internărilor	Primară =1; secundară=2	
Durata internării în spital (zile)	număr de zile	
Respectarea criteriilor de internare	nu=0; da=1	
Screening		
Consultația unui medic specialist.	efectuat=1; neefectuat=2	
Examinarea imagistică (IRM cu contrast cerebrală și/sau măduvei spinării)	efectuat=1; neefectuat=2	
Examinarea benzilor oligoclonale, anti AQP4, NfL în LCR.	efectuat=1; neefectuat=2	
Calcularea scorului EDSS.	efectuat=1; neefectuat=2	
Efectuarea testelor funcționale MSFC.	efectuat=1; neefectuat=2	
Diagnostic		
Anamneza și examenul fizic.	nu =0; da=1, incomplet =3	
Examenul paraclinic:	nu=0; da=1, incomplet =3	
Evaluarea criteriilor de diagnostic clinic conform criteriilor MAGNIMS 2016, McDonald 2017 și efectuarea diagnosticului diferențiat.	nu =0; da=1, incomplet =3	
Testarea clinico-funcțională.	nu =0; da=1, incomplet =3	
Stabilirea formei clinico-evolutive a maladii.	nu =0; da=1, incomplet =3	
Tratamentul		
Respectarea principiilor generale ale tratamentului de modificare a evoluției bolii	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Programarea pacienților pentru tratamentul recuperator în centrele specializate de recuperare.	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Supraveghere		
Controlul evoluției bolii prin examinări clinice și paraclinice la intervale regulate de timp.	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Evaluarea eficienței tratamentului administrat și necesitatea sistării și/sau modificării lui.	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Evaluarea dizabilității induse de patologie.	da=1; nu =0; nu sunt date=9	

Anexa 2

Informații pentru pacient despre Scleroza Multiplă

- **Ce este Scleroza Multiplă?**

Scleroza Multiplă (SM) este o boală neurologică care afectează sistemul nervos central (SNC). Cele două componente ale sistemului nervos central sunt encefalul și măduva spinării. În SM sistemul imunitar atacă sistemul nervos. Nervii sunt fibre care transportă informațiile către sistemul nervos și trimite comenzile către mușchi sau către glande. Majoritatea nervilor sunt înconjurate de o teacă constituită din mielină. Mielină are rolul de a izola electric fibrele nervoase și permite semnalelor să călătorească rapid. În SM sistemul imunitar distruge mielină, ce duce la blocajul impulsului nervos și face imposibilă funcționarea normală a encefalului sau a măduvei spinării.

- **Cine suferă de Scleroza Multiplă?**

Boală afectează cu preponderență persoanele tinere, cu vârste cuprinse între 20 – 40 de ani. Femeile sunt afectate de două – trei ori mai mult decât bărbații. Boala poate afecta și copii, încă de la vârste fragede. Populația țărilor nordice este mai predispusă la SM.

- **Care este cauza Sclerozei Multiple?**

Cauzele rămân necunoscute, dar o posibilă explicație ar fi expunerea timpurie la un virus sau o substanță necunoscută, care declanșează reacția sistemului imunitar de a ataca țesuturile proprii. Predispoziția genetică poate fi implicată în dezvoltarea maladiei. SM nu este o boală contagioasă.

- **Care sunt manifestări clinice ale Sclerozei Multiple?**

Simptomele variază foarte mult, de la o persoană la altă, în funcție de gradul în care fibrele nervoase sunt afectate.

Cele mai frecvente simptome timpurii sunt furnicături, amorțeala, durere la nivelul brațelor, picioarelor, trunchiului sau feței și, uneori, o senzație de slăbiciune fără motiv sau de pierderea a dexterității, la un picior sau de mână.

Inflamația nervului optic poate determina pierderea vederii la un ochi. În paralel, poate fi afectată și partea din spate a măduvei spinării, la nivelul gâtului și pacientul poate resimți la îndoirea sau aplecarea gâtului, senzația de șoc electric sau furnicături, care coboară pe partea afectată, pe braț sau chiar picioare. Mișcările pot deveni instabile, neregulate și ineficiente în raport cu scopul. Oamenii ar putea deveni parțial sau complet paralizați. Musculatura se poate contracta involuntar provocând crampe dureroase, slăbiciune musculară, iar spasticitatea poate afecta mersul care poate deveni imposibil, chiar și cu un dispozitiv de asistență. Vorbirea tot poate fi afectată, devenind lentă și cuvintele greu de pronunțat.[14]

Prin afectarea segmentului medular nervos care controlează sfincterele urinare sau anale se alterează capacitatea de micțiune sau defecație, fie prin, retenția de urina sau constipație sau dimpotrivă, cu incontinență urinară sau intestinală.

- **Cum evoluează Scleroza Multiplă?**

Scleroza multiplă poate progresa și regresa impredictibil. În acest context s-au descris mai multe forme tipice de evoluție:

- *forma recurent-remisivă*: când simptomele se agravează și alternează cu remisiuni, în care simptomele diminuează sau stagnează. Remisiunile pot dura luni sau ani. Recidivele pot apărea, însă, în mod spontan sau declanșate de o infecție, cum ar fi gripa.

- *forma primar progresivă*: boala progresează treptat, fără remisiuni sau recidive evidente, deși pot exista platouri temporare în timpul căreia boala nu progresează.
- *forma secundar progresivă*: se începe cu recurențe alternativ cu remisiuni, urmate de progresia treptată a bolii.
- *forma progresivă cu recurențe* : în care boala progresează treptat, iar progresia este întreruptă de recurențe bruște.

- **Ce teste confirmă diagnosticul de Scleroză Multiplă?**

SM este dificil de diagnosticat deoarece simptomele pot fi foarte vagi și nu există teste concludente specifice. Pacienții ar trebui să descrie în mod clar toate simptomele care le-au avut, mai ales în cazul în care simptomele nu sunt prezente la vizita medicală. Specialistul neurolog va evalua în detaliu funcționalitatea sistemului nervos în timpul unui examen clinic. Se examinează fundul de ochi, pentru detectarea modificărilor și inflamațiilor nervului optic. Investigațiile continuă cu imagistica prin rezonanța magnetică (IRM). Efectuarea de către medici a puncției lombare, cu colectarea unei probe de lichid cefalorahidian.

- **Cum se tratează Scleroza Multiplă?**

Multe medicamente sunt disponibile pentru a ajuta oamenii cu SM. Unele medicamente încetinesc progresul bolii și reduc numărul de atacuri. Alte medicamente pot ajuta în gestionarea unor simptome, cum ar fi oboseala, rigiditate, durere, probleme ale vezicii urinare sau intestinale. Alte tratamente pot ameliora simptome în timpul unui atac. Tratamentul de modificare a evoluției bolii trebuie indicat cât mai repede după stabilirea diagnosticului.

- **Ce pot face singur ca să mă simt mai bine?**

- *Activitatea fizică*. Mențineți un stil de viață activ, cu toate că puteți obosi cu ușurință. Faceți gimnastica medicală, mersul pe bicicleta, mersul pe jos, înot și masaj pentru a reduce spasticitatea și menținerea unei bune stări cardiovasculare. În plus, exercițiile fizice vă pot ajuta psihologic să vă mențineți echilibrul, starea de dispoziție, dar și capacitatea de a merge.
- *Evitați expunerea la temperaturi înalte*, băi calde sau dușuri fierbinți, deoarece căldura poate agrava simptomele.
- *Dieta*. Mâncați mai multe fructe și legume, produse bogate în fibre vegetale, evitați produse cu conținut sporit al grăsimilor, produse sărate, dulci.
- *Opriți fumatul*.
- *Evitați vaccinarea în caz de diagnostic confirmat de Scleroza Multiplă*.
- *Evitați situații stresante*.
- *Comunicați-vă cu alții*. Există multe grupuri de susținere a persoanelor cu SM inclusiv și on-line, care oferă suport emoțional și informații utile.

- **Ce trebuie să fac dacă doresc să rămân însărcinată?**

Femeile cu scleroza multiplă pot naște copii sănătoși. Vorbiți cu neurologul înainte de concepere. Majoritatea medicamentelor sunt contraindicate în timpul sarcinii, însă există preparate care pot fi utilizate, dacă este necesar. Dacă aveți un atac de SM în timp ce sunteți însărcinată se permite administrarea hormonilor steroizi pentru ameliorarea simptomelor. Simptomele bolii se pot ameliora pe parcursul sarcinii sau chiar pot dispărea, însă starea se poate agrava după naștere.

- **Cum va fi viața mea?**

Dacă ați fost recent diagnosticat cu SM, încercați să rămâneți pozitivi. În majoritatea cazurilor, boala progresează foarte lent. Remisiunile pot dura, în unele cazuri, de la câteva luni până la 10 ani sau mai mult.

Ca regulă, durează mulți ani înainte ca SM să provoace o dizabilitate severă. În plus, medicamentele utilizate pentru tratamentul sclerozei multiple sunt adesea destul de eficiente la prevenirea atacurilor. Durata de viață este de obicei neafectată, cu excepția cazurilor în care

afecțiunea este foarte severă. Prognoza sclerozei multiple variază foarte mult și este practic impredictibilă.

- **Imunizarea pacienților cu SM împotriva COVID-19?**

Conform declarației de consens a Societății SM privind tratamentele SM și vaccinurile COVID-19 (Pfizer-BioNTech, AstraZeneca, Moderna), actualizat la data de 11 mai 2021, medicația pentru SM ar putea reduce eficacitatea oricărui vaccin, prin urmare, vaccinul împotriva COVID-19 ar putea fi mai puțin eficient pentru persoanele care au luat recent sau iau anumită medicație.

Preparatele ce scad eficacitatea vaccinului - Ocrelizumab – pacienții trebuie să aibă 2 doze de vaccin la distanță de 3 sau 4 săptămâni, înainte de inițiere a tratamentului, dacă ați avut recent un curs de ocrelizumab, în mod ideal ar trebui să așteptați cel puțin 12 săptămâni înainte de vaccinare. Fingolimod, Siponimod - este puțin probabil ca tratamentele cu aceste preparate să crească riscul de infecție cu COVID-19. În cazul acestor tratamente se poate observa un răspuns redus asupra vaccinului. Alemtuzumab și cladribină - este posibil să existe un răspuns redus la un vaccin la scurt timp după tratamentul cu alemtuzumab sau cladribină astfel încât se recomandă să se aștepte 3 luni după perfuzie, înainte de a se vaccina. Poate exista un răspuns redus la un vaccin cu cladribină (Mavenclad) și poate fi recomandabil să așteptați 3 luni după un curs înainte de a avea un vaccin.

Din preparatele utilizate în tratamentul SM, nu ar reduce eficacitatea vaccinurilor sunt glatiramer acetat, teriflunomidă, beta interferoni și natalizumab.

Transplantul de celule stem hematopoietice va reduce probabil răspunsul la vaccin, se recomandă, să așteptați cel puțin 6 luni după tratament înainte de a vă vaccina.

Toate vaccinurile actuale necesită 2 doze, iar pentru unele tratamente (de exemplu ocrelizumab, cladribină sau alemtuzumab), comisia de profil SM vă poate consilia cu privire la perioada recomandabilă înainte și post vaccin.

Trebuie să lăsați cel puțin un decalaj de 7 zile între obținerea oricărui alt vaccin (cum ar fi vaccinul antigripal sezonier) și vaccinarea împotriva COVID-19.

Ca în cazul tuturor vaccinurilor, există riscul de efecte secundare, un efect secundar al vaccinului poate fi febra. O febră poate acutiza simptomele SM temporar, dar acestea ar trebui să revină la nivelurile anterioare după dispariția febrei.

Decizia administrării vaccinului împotriva COVID-19, se va decide în dependență de tratamentul și riscurile individuale a fiecărui pacient.

Anexa 3

Scale și teste de evaluare clinică a pacienților cu SM

Descrierea detaliată a testelor de evaluare clinică a pacienților cu SM	
Testul Timed – 25 foot walk	<p>Primul efectuat dintre testele MSFC;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientul parcurge distanța de 25 de picioare (aproximativ 7,5 m); • Pacientul poate folosi dispozitive ajutătoare (cele pe care le utilizează de obicei); • Ritm alert, dar fără a alerga; • Traseu marcat clar; • Maxim 3 minute pentru fiecare probă; • Trebuie înregistrate evenimentele perturbătoare, precum și dacă au fost necesare mai multe încercări pentru realizarea testului.
Testul 9 - Hole Peg	<p>Evaluare cantitativă a funcției membrului superior (braț și mână);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunt testate atât membrul dominant cât și cel nedominant, de câte două ori consecutiv; • Poate fi influențat de afectarea vizuală, chiar în condițiile unei funcții motorii bune a membrului superior; • La final trebuie consemnate toate evenimentele perturbătoare (neatenție, întreruperi, tulburări de vedere); • Pacientul trebuie să introducă succesiv piese pe care le ia dintr-un recipient special în găurile unui dispozitiv, urmând ca după plasarea corectă a ultimei să le înlăture (tot succesiv) și să le reșeze în recipient; • Fără pauză; • Durata maxima acceptata a testului este de 5 minute; • Pacientul recuperează piesele scăpate pe masă, evaluatorul recuperează piesele scăpate pe podea; • Scorul este constituit de timpul necesar pentru efectuarea sarcinii (cel mai bun între cele două încercări).
Testul „timed up and go”	<p>Evaluarea mobilității și a riscului de cădere;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientul se ridică de pe scaun, parcurge distanța de 3 m în linie dreaptă (clar marcată), se întoarce și după ce ajunge la scaun se așază; • Înainte de testare poate fi efectuată o ședința pentru antrenament (fără cronometrare); • Mers în ritm normal, sunt permise oprirea și repornirea, dispozitivele de asistare dar nu ajutorul altei persoane.
Testul SDMT (Symbol Digit Modalities Test)	<p>Permite evaluarea scanării vizuale, atenției vizuale, vitezei de procesare a informației și memoriei de scurtă durată;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durează mai puțin de 5 minute și constă din 3 compartimente: partea educativă, partea practică și testarea propriu zisă; • Principiul testului constă în asocierea cifrelor și figurilor geometrice, folosind o cheie de referință; • Testul poate fi efectuat în forma scrisă sau orală, ce permite trecerea acestuia de către pacienți cu handicapul motor sau dereglări de vorbire; • Simplitatea testului permite evaluarea pacienților independent de nivel de

	<p>educație și cultură, limbă vorbită;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posedă o sensibilitate înaltă în depistarea tulburărilor cognitive, evaluarea acestora în dinamica, astfel fiind un indicator al răspunsului la tratament;
Evaluarea funcției vizuale	<ul style="list-style-type: none"> • Examenul acuității vizuale se face cu optotip Snellen; ✓ Acuitatea vizuală calculată cu optotipul Snellen nu se schimbă în timp concomitent cu scorul EDSS; ✓ Sensibilitatea prea redusă pentru pacienții cu scleroza multiplă; • Evaluarea sensibilității pentru contrast ar putea fi cea mai sensibilă evaluare a disfuncției vizuale la pacienții cu SM, chiar și pentru cei a căror acuitate vizuală este de 20/20 sau mai bună; • Dezvoltarea unor noi optotipuri: optotipuri cu contrast scăzut - Low Contrast Sloan Letter Charts (LSLC): ✓ Scorurile sunt calculate în funcție de numărul de litere corect identificate pe fiecare optotip; ✓ Constanta mai bună pentru evaluator diferiți (la pacienți cu SM și martori sănătoși); ✓ Corelația între scorurile LCSLC (contrast de 1,25%) cu MSFC și EDSS a fost semnificativă [45]

Scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) [46]

0. Examenul neurologic normal(0 la toate scorurile funcționale).

1.0. Fără dizabilitate, semne minime la un scor funcțional

1.5. Fără dizabilitate, semne minime la unul sau mai multe scoruri funcționale(1 punct la unu mai multe SF)

2.0. Dizabilitate minimă la un scor funcțional (un SF notat cu 2, alte SF cu 0 sau 1).

2.5. Dizabilitate minimă la două scoruri funcționale (două SF notate cu 2, alte SF cu 0 sau 1).

3.0. Dizabilitate moderată la un scor funcțional, ambulație normală (un SF notat cu 3, alte SF cu 0 sau 1) sau dizabilitate minimă în trei sau patru scoruri funcționale(trei/ patru SF notate cu 2, alte SF cu 0 sau 1)

3.5. Ambulație normală, dar cu dizabilitate moderată la un scor funcțional(un SF notat cu 3) și dizabilitate minimă în unu sau două scoruri funcționale (un/două SF notate cu 2) și altele cu 0 sau 1; sau ambulație normal cu cinci SF notate cu 2, altele cu 0 sau 1.

4.0. Ambulație normală fără ajutor, independent și active 12 ore pe zi, în ciuda dizabilității severe ce constă întrun scor funcțional cu grad 4, capabil să se deplaseze fără repaus mai mult de 500 metri.

4.5. Ambulație normală fără ajutor, independent mare parte din zi, capabil să muncească conform unui program normal de muncă, dar cu limitarea activităților zilnice sau necesită minim ajutor, caracterizat printr-o dizabilitate severă, ce constă într-un scor funcțional cu grad 4. Capabil să se deplaseze fără repaus mai mult de 300 metri.

5.0. Ambulație păstrată fără ajutor sau repaus pentru 200 de metri, dizabilitate destul de severă astfel încât să afecteze toate activitățile cotidiene(capabil să lucreze toată ziua fără măsuri special).

- 5.5.** Se deplasează fără ajutor 100 de metri, dizabilitate astfel încât să afecteze activitățile cotidiene.
- 6.0.** Necesită intermitent și constant unilateral asistență (baston, cârjă) pentru a se deplasa 100 de metri cu sau fără repaus.
- 6.5.** Asistență bilateral constant la mers pentru a se deplasa 20 de metri fără repaus.
- 7.0.** Incapabil să se deplaseze mai mult de 5 metri chiar și cu ajutor, în mare parte din timp în cărucior, se poate deplasa singur cu scaunul cu roțile și se poate transfera singur, poate sta în picioare și stă în cărucior aproximativ 12 ore pe zi.
- 7.5.** Nu este capabil să facă mai mult de câțiva pași, stă în cărucior, are nevoie de ajutor pentru transfer, se deplasează singur cu căruciorul, dar nu toată ziua; poate necesita un scaun motorizat.
- 8.0.** Restricționat la planul patului sau în cărucior sau deplasat de altă persoană într-un scaun cu rotile, își păstrează majoritatea capacităților de autoîngrijire, funcțiile mâinilor fiind bune
- 8.5.** Restricționat la planul patului marea majoritatea a zilei, poate să utilizeze mâinile, își păstrează unele funcții de autoîngrijire.
- 9.0.** Pacient imobilizat la planul patului, poate comunica și înghiți.
- 9.5.** Pacient complet imobilizat la planul patului, incapabil să comunice eficient și incapabil să mănânce sau de a înghiți.
- 10.0.** Deces datorită sclerozei multiple.

Calcularea scorului EDSS

Pentru aprecierea stadiului de evoluție a SM se va folosi scala lui Kurtzke, propusă în 1965 și îmbunătățită în 1983. Această scală a fost adoptată de către Federația Internațională a Societăților de SM cu sediul la Londra și omologată apoi de Organizația Mondială a Sănătății [47].

a. Funcțiile piramidale:

- 0 - normale
- 1 - semne patologice fără dizabilitate
- 3 - para- sau hemipareză ușoare sau moderate, monopareză severă
- 4 - para- sau hemipareză severă; tetrapareză moderată sau monoplegie
- 5 - paraplegie, hemiplegie sau tetrapareză severă
- 6 - tetraplegie
- V - necunoscută

b. Funcțiile cerebeloase:

- 0 - normale
- 1 - perturbate
- 2 - ataxie minoră
- 3 - ataxie moderată
- 4 - ataxie severă
- 5 - ataxie severă care nu permite realizarea nici unei mișcări de coordonare

V - necunoscută.

X - slăbiciunea musculară nu permite obiectivizarea probelor cerebeloase

c. Funcțiile trunchiului cerebral:

0 - normale

1 - fără tulburări funcționale(examen anormal)

2 - nistagmus moderat inconstant sau/și dereglări moderate ale mișcărilor globilor oculari sau altă dizabilitate ușoară.

3 - nistagmus sever sau/și dereglări severe ale mișcărilor globilor oculari, dizabilitate moderată din contul altor nervi cranieni

4 - disartrie severă sau altă dizabilitate

5 - deglutiție, vorbire imposibile

V - necunoscută

d. Funcțiile senzitive:

0 - normale

1 – diminuarea ușoară a sensibilității vibratorii, discriminative, termice în una sau două extremități

2 - diminuarea ușoară a sensibilității tactile, algice, mioartrokinetice sau diminuarea moderată a sensibilității vibratorii în una sau două extremități; diminuarea minimă discretă a sensibilității vibratorii, discriminative, termice în trei sau patru extremități

3 - diminuarea moderată a sensibilității tactile, algice, mioartrokinetice sau lipsa simțului de vibrațiune în una sau două extremități; diminuarea ușoară a sensibilității tactile, algice sau diminuarea moderată a sensibilității profunde în trei sau patru extremități

4 - diminuarea severă a sensibilității tactile, algice în una sau două extremități; diminuarea moderată a sensibilității tactile, algice sau/și diminuarea severă a sensibilității profunde în două sau mai multe extremități

5 –abolirea sensibilității în una sau două extremități sau scăderea moderată a sensibilității algice/ tactile sau/ și abolirea sensibilității profunde cu excepția capului

6 –Abolirea sensibilității cu excepția capului.

V - necunoscută

e. Funcțiile sfincteriene:

0 - normale

1 - micțiuni imperioase sau/și constipații

2 – micțiuni imperioase frecvente retenție de urina/incontinență urinară rară/ constipații severe

3 - incontinență urinară frecventă/cateterizarea intermitentă a vezicii urinare

4 - cateterism vezical

5 - pierderea funcțiilor sfincteriene

6 - incontinența de urina și masele fecale

V - necunoscută.

f. Funcțiile vizuale (optice):

0 - normale

1 - scotom cu acuitate vizuală mai bună de 20/30 (0,67) (corectată)

2 - scotom cu acuitate vizuală (corectată) de la 20/30 până la 20/59 (0,67-0,34)

3 - scotom mare sau îngustarea moderată a câmpurilor vizuale, dar cu acuitate vizuală (corectată) maximă de la 20/60 la 20/99 (0,33-0,21)

4 - îngustarea pronunțată a câmpurilor vizuale și acuitatea vizuală maximă (corectată) de la 20/100 până la 20/200; sau gradul 3 plus o acuitate vizuală maximă a ochiului mai bun de 20/60 sau mai puțin (0,2-0,1)

5 - acuitatea vizuală maximă (corectată) mai mică de 20/200 (0,1); sau gradul 4 plus acuitatea maximă vizuală a ochiului mai bun de 20/60(0,33) sau mai puțin

6 - grad 5 plus acuitatea vizuală maximă a ochiului mai bun de 20/60 (0,33) sau mai puțin

V - necunoscută.

g. Funcțiile cerebrale:

0 - normale.

1 - alterarea dispoziției sau/și fatigabilitatea ușoară

2 - diminuarea ușoară a ideității

3 - diminuarea moderată a ideității

4 - diminuarea severă a ideității

5 - demență

V – necunoscută

Formularul pentru completare scorului funcţional şi calculare scorului EDSS

neurostatus scoring

Scoring Sheet for a standardised, quantified neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

STUDY NAME

PERSONAL INFORMATION

Patient	<input type="text"/>
Date of Birth (04-Jun-1980)	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
Centre Nr/Country	<input type="text"/>
Name of EDSS rater	<input type="text"/>
Date of Examination	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> 20 <input type="text"/>

SYNOPSIS

1. Visual	<input type="text"/>	1	Ambulation Score	<input type="text"/>
2. Brainstem	<input type="text"/>			
3. Pyramidal	<input type="text"/>		EDSS Step	<input type="text"/>
4. Cerebellar	<input type="text"/>			
5. Sensory	<input type="text"/>			
6. Bowel/Bladder	<input type="text"/>	1	Signature	<input type="text"/>
7. Cerebral	<input type="text"/>			

1. VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS

OPTIC FUNCTIONS	OD	OS	Scotoma	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Visual acuity <input type="checkbox"/> CC <input type="checkbox"/> SC	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Disc pallor	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Visual fields	<input type="text"/>	<input type="text"/>	FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. BRAINSTEM FUNCTIONS

CRANIAL NERVE EXAMINATION		
Extraocular movements (EOM) impairment	<input type="text"/>	Hearing loss
Nystagmus	<input type="text"/>	Dysarthria
Trigeminal damage	<input type="text"/>	Dysphagia
Facial weakness	<input type="text"/>	Other cranial nerve functions
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	<input type="text"/>	FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

3. PYRAMIDAL FUNCTIONS

REFLEXES	R	>	<	L	
Biceps	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Knee extensors
Triceps	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Plantar flexion (feet/toes)
Brachioradialis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Dorsiflexion (feet/toes)
Knee	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Position test UE, pronation
Ankle	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Position test UE, downward drift
Plantar response	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Position test LE, sinking
Cutaneous reflexes	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Able to lift only one leg at a time (grade in °)
* Palmomental reflex	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Walking on heels
LIMB STRENGTH	R		L		* Walking on toes
Deltoid	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	* Hopping on one foot
Biceps	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	SPASTICITY
Triceps	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Arms
Wrist/finger flexors	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Legs
Wrist/finger extensors	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Gait
Hip flexors	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	OVERALL MOTOR PERFORMANCE
Knee flexors	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

CC = corrected

* = optional part of the examination

SC = without correction

1 = converted FS Score

4. CEREBELLAR FUNCTIONS

CEREBELLAR EXAMINATION					
Head tremor	<input type="checkbox"/>			Rapid alternating movements UE impairment	<input type="checkbox"/>
Truncal ataxia	<input type="checkbox"/>			Rapid alternating movements LE impairment	<input type="checkbox"/>
		R	L	Tandem walking	<input type="checkbox"/>
Tremor/dysmetria UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gait ataxia	<input type="checkbox"/>
Tremor/dysmetria LE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Romberg test	<input type="checkbox"/>
				Other, e. g. rebound	<input type="checkbox"/>
				FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	<input type="checkbox"/>

5. SENSORY FUNCTIONS

SENSORY EXAMINATION		R	L		
Superficial sensation UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Position sense UE	<input type="checkbox"/>
Superficial sensation trunk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Position sense LE	<input type="checkbox"/>
Superficial sensation LE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* Lhermitte's sign	<input type="checkbox"/>
Vibration sense UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* Paraesthesiae UE	<input type="checkbox"/>
Vibration sense LE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* Paraesthesiae trunk	<input type="checkbox"/>
				* Paraesthesiae LE	<input type="checkbox"/>
				FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	<input type="checkbox"/>

6. BOWEL/ BLADDER FUNCTIONS

Urinary hesitancy/retention	<input type="checkbox"/>	Bowel dysfunction	<input type="checkbox"/>
Urinary urgency/incontinence	<input type="checkbox"/>	* Sexual dysfunction	<input type="checkbox"/>
Bladder catheterisation	<input type="checkbox"/>	FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	<input type="checkbox"/> → <input type="checkbox"/> ¹

7. CEREBRAL FUNCTIONS

MENTAL STATUS EXAMINATION			
° Depression	<input type="checkbox"/>	Decrease in mentation	<input type="checkbox"/>
° Euphoria	<input type="checkbox"/>	+ Fatigue	<input type="checkbox"/>
		FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	<input type="checkbox"/>

AMBULATION

Distance reported by patient (in meters)	<input type="checkbox"/>	Assistance	<input type="checkbox"/>
Time reported by patient (in minutes)	<input type="checkbox"/>	Distance measured (in meters)	<input type="checkbox"/>
		AMBULATION SCORE	<input type="checkbox"/>

* = optional part of the examination

¹ = converted FS Score

° Depression and Euphoria are not taken into consideration for FS and EDSS calculation.

+ Because fatigue is difficult to evaluate objectively, in some studies it does not contribute to the Cerebral FS score or EDSS step. Please adhere to the study's specific instructions.

UE = upper extremities

LE = lower extremities

Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale
Slightly modified from J.F. Kurtzke, Neurology 1983;33,1444-52

©2011 Ludwig Kappos, MD, Neurology, University Hospital Basel, 4031 Basel, Switzerland; Version 04/10.2

Formularul pentru completare testului Timed 25-Foot Walk**ÎNREGISTRAREA FORMULARELOR
COMPONENTELE FUNCȚIONALE ALE SCLEROZEI MULTIPLE**

FUNCȚIA MEMBRELOR INFERIOARE: TIMED 25-FOOT WALK																													
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>							<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>					<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>									<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>								
Numărul de identificare	Inițialele pacientului	Data vizitei:	Ziua	Luna	Anul																								

TIMED 25-FOOT WALK

A purtat pacientul orteză gleznă-picior?	<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> Nu	
A utilizat pacientul un dispozitiv de asistență:	<input type="checkbox"/> Da	<input type="checkbox"/> Nu	
Dispozitivul utilizat (<i>selectați unul</i>):			
<input type="checkbox"/> Unilateral	<input type="checkbox"/> Baston	<input type="checkbox"/> Cârje	
<input type="checkbox"/> Bilateral	<input type="checkbox"/> Baston	<input type="checkbox"/> Cârje	<input type="checkbox"/> Cadru de mers/rolator

Test nr. 1

Time for 25-Foot Walk	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>					<input type="checkbox"/> secunde	
Pentru corectitudinea testului, înregistrați orice eveniment perturbător care a influențat rezultatul acestuia:							

Dacă testul nu a fost efectuat complet (selectați cauzele):		Specificați:					
<input type="checkbox"/> Incapacitatea de efectuare din cauza limitării fizice	➡	_____					
<input type="checkbox"/> Altele	➡	_____					

Test nr. 2

Time for 25-Foot Walk	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;"></td> </tr> </table>					<input type="checkbox"/> secunde	
Pentru corectitudinea testului, înregistrați orice eveniment perturbător care a influențat rezultatul acestuia:							

Dacă testul nu a fost efectuat complet (selectați cauzele):		Specificați:					
<input type="checkbox"/> Incapacitatea de efectuare din cauza limitării fizice	➡	_____					
<input type="checkbox"/> Altele	➡	_____					

A fost nevoie de mai mult de o încercare pentru a obține o probă elocventă? Da Nu
 Dacă da, rugăm să specificați motivele:

Formularul pentru completare testului Nine- Hole Peg Test(9HPT)

Funcția extremităților superioare: NINE-HOLE PEG TEST (9-HPT)																							
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Numărul de identitate al persoanei</p>									<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Inițialele persoanei</p>					<p style="font-size: x-small;">Data vizitei:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: x-small;">Ziua Luna Anul</p>									

9-HOLE PEG TEST

Mâna dominantă (bifați):	Dreapta <input type="checkbox"/>
	Stânga <input type="checkbox"/>

Mâna dominantă

Test 1

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>						<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>		secunde
Pentru corectitudinea testului, înregistrați orice eveniment perturbător care a influențat rezultatul								

Dacă testul nu a fost efectuat complet (selectați cauzele):								
<input type="checkbox"/> Incapacitatea de efectuare din cauza limitării fizice	➔	Specificați: _____						
<input type="checkbox"/> Altele	➔	_____						

Test 2

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>						<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>		secunde
Pentru corectitudinea testului, înregistrați orice eveniment perturbător care a influențat rezultatul								

Dacă testul nu a fost efectuat complet (selectați cauzele):								
<input type="checkbox"/> Incapacitatea de efectuare din cauza limitării fizice	➔	Specificați: _____						
<input type="checkbox"/> Altele	➔	_____						

A fost nevoie de mai mult de o încercare pentru a obține o probă elocventă? Da Nu

Dacă da, rugăm să specificați motivele:

Mâna non-dominantă

Test 1

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>						<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>		secunde
Pentru corectitudinea testului, înregistrați orice eveniment perturbător care a influențat rezultatul								

Dacă testul nu a fost efectuat complet (selectați cauzele):								
<input type="checkbox"/> Incapacitatea de efectuare din cauza limitării fizice	➔	Specificați: _____						
<input type="checkbox"/> Altele	➔	_____						

Test 2

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>						<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>		secunde
Pentru corectitudinea testului, înregistrați orice eveniment perturbător care a influențat rezultatul								

Dacă testul nu a fost efectuat complet (selectați cauzele):								
<input type="checkbox"/> Incapacitatea de efectuare din cauza limitării fizice	➔	Specificați: _____						
<input type="checkbox"/> Altele	➔	_____						

A fost nevoie de mai mult de o încercare pentru a obține o probă elocventă? Da Nu

Dacă da, rugăm să specificați motivele:

Formularul pentru completare testului SDMT

KEY

(÷	┌	Γ	└	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(└	÷	(┌	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Γ	>	(÷	└	>	┌	Γ	(÷	>	÷	Γ	┌)

Γ	└	+)	(┌	+	Γ)	└	÷	÷	┌	Γ	+

÷	Γ	└	(>	Γ	(└	>	+	÷)	┌	>	Γ

÷	└)	┌	>	+	Γ	└	÷	┌	+	÷	÷)	(

>	÷	+	÷	┌	>	Γ	÷	(+	÷	└	>)	Γ

÷)	+	÷	┌	+)	└	(÷	÷	(Γ	┌	>

└	÷	(>	Γ	÷	(>	÷	+	┌	└	Γ)	÷

Criteriile de diagnostic și diagnostic diferențial

Criterii McDonald pentru SM, revizuite 2017		
Pusee	Leziuni	Date adiționale
≥2	2 leziuni obiectivate clinic sau 1 leziune obiectivată clinic și datele anamnestice certe pentru acutizare în antecedente <i>Date adiționale:</i> Nu sunt necesare;	
≥2	1 leziune clinic obiectivată	Diseminare în spațiu (DIS) demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> ➢ ≥1 leziuni în secvența T2 cu sediu în cel puțin 2 din cele 4 regiuni specifice: periventriculară, corticală sau juxtacorticală, infratentorială sau intramedulară SAU Se așteaptă alte pusee clinice cu alte localizări
1	2 sau mai multe leziuni clinic obiectivate	Diseminare în timp, demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Prezența simultană a leziunilor simptomatice și asimptomatice ce captează și nu captează contrast la IRM în orice timp; SAU ➢ O nouă leziune T2 și/sau leziuni captante de contrast care apar la orice moment, în comparație cu o scan de referință; SAU Benzi oligoclonale în LCR
1	1 leziune clinic obiectivată (sindrom clinic izolat)	Diseminare în spațiu (DIS) demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> ➢ ≥1 leziuni în secvența T2 cu sediu în cel puțin 2 din cele 4 regiuni specifice: periventriculară, corticală sau juxtacorticală, infratentorială sau intramedulară SAU Se așteaptă alte pusee clinice cu alte localizări Diseminare în timp, demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Prezența simultană a leziunilor asimptomatice ce captează și nu captează contrast la IRM în orice timp; SAU ➢ O nouă leziune T2 și/sau leziuni captante de contrast care apar la orice moment, în comparație cu o scan de referință; SAU Benzi oligoclonale în LCR
0	Progresia de la debut	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Progresarea patologiei timp de 1 an (prospectiv sau retrospectiv) ȘI ≥2 din criteriile următoare: ✓ ≥1 leziuni în T2 în regiunea periventriculară, corticală, juxtacorticală, infratentorială; ✓ ≥2 leziuni T2 în măduva spinării; ✓ LCR pozitiv pentru benzi oligoclonale, index IgG crescut.
Criterii de diagnostic imagistic MAGNIMS pentru SM, 2016		
	Diseminarea în spațiu (DIS)	Diseminare în spațiu (DIS) demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> ➢ periventricular: ≥3 leziuni; cortical-juxtacortical: ≥1 leziuni, ➢ infratentorial: ≥1 leziuni; măduva spinării: ≥1 leziuni ➢ nervul optic: ≥1 leziuni ➢ *dacă pacientul are sindrom de trunchi cerebral sau medular, sau neurită optică, leziunea simptomatică (sau leziunile) nu sunt excluse din criterii, dar contribuie la numărul leziunilor
	Diseminarea în timp (DIT)	Diseminare în timp (DIT) demonstrată prin: <ul style="list-style-type: none"> ➢ prezența simultană a leziunilor captează și nu captează de contrast la IRM în orice timp; ➢ o nouă leziune T2 și/sau leziuni captante de contrast care apar la orice moment, comparat cu un scan de referință; ➢ simptomele clinice trebuie asociate cu sindromul radiologic izolat

Diferențele între scleroza multiplă și ADEM		
Criterii	SM	ADEM
Infecție/vaccinare anterioară	Absentă	Caracteristică
Vârsta de debut	Adulți tineri	Mai frecvent la copii
Marginile leziunilor	Bine delimitate	Șterse
Distribuția leziunilor	Bilateral, asimetric	Bilateral, mai simetric decât în SM
Substanță albă periventriculară	Afectată	Păstrată
Substanță cenușie profundă	Atipic	Frecvent (talamus)
Captare de contrast	Variază între leziuni	Frecvent simultană/ uniformă în toate leziuni sau nu captează
Nevrita optică	Prezentă, unilaterală	Prezentă, frecvent bilaterală
Afectare măduvei spinării	Reg. cervicală Leziunile scurte	Afectează coloana dorsală; Leziunile lungi
Diseminare în timp	Prezentă	Absentă*
*Există forme recurente, multifazice de ADEM		

Diagnosticul diferențial între scleroza multiplă, spectrul maladiilor NMOSD și anti MOG[48]

Criterii	Scleroza multiplă	AQP4-IgG	MOG- IgG
Infecții, vaccinare	Rar	Rar	Frecvent
Vârstele afectate	Oricare (vârsta debut 30 ani)	Oricare (vârsta debut 40 ani)	Oricare (copii și adulții tineri)
Raportul F: B	2:1	9:1	1,5:1
Epidemiologia	Prevalența uzuală	Prevalența rară	Necunoscută
Rasa/etnia	Rasa albă	Afro-americanii, regiunea mării Caraibelor	Necunoscută
Regiuni geografice	Îndepărtate de ecuator	Regiunile unde prevalența SM este mai joasă	Necunoscută
Manifestările mai frecvente	Mielita, neurită optică, sindroame de trunchi cerebral; mielopatie pentru SM progresivă	NMOSD (orice combinație de mielită solitară/recurentă, neurită optică sau sindrom de aria postrema)	<u>Episodul inițial</u> : neurită optică, ADEM, NMOSD sero-negativă pentru AQP4-IgG, mielită. <u>Recurențele</u> : neurită optică
Evoluția	Recurent-remitentă de la debut în 85% (maj. dezvoltă forma secundar-progresivă); 10-15% e progresivă de la debut	Evoluție tipic recurentă; de obicei fără progresie secundară	Monofazică sau recurentă; lipsesc datele privind progresia secundară
Severitatea atacurilor	De obicei ușoare -moderate	De obicei moderat - severe	De obicei moderat - severe
Recuperarea	Bună	Deseori incompletă	Bună
LCR	Nr. cel <50/mm ³ (limfocite) sau N; Benzi oligoclonale în 85%	Nr. cel variabil (pleiocitoză limfocitară, neutrofile, eozinofile); Benzile - 30%	Nr. celulelor variabil (limfocite); Benzile oligoclonale în <15%
Biomarkerii în sânge	Nu se aplică	AQP4-IgG	MOG-IgG
IRM cerebral	Leziuni ovoide orientate perpendicular ventriculelor (Dawson fingers), juxtacortical, cortical, infratentorial.	Deseori este normal/non specific; dacă leziunile sunt prezente, vor fi periventriculare, aria postrema, difuz la nivelul corpului calos, sau focal la nivelul spleniumului într-un pattern “bridge-arch”	Hiperintensități în T2 multifocale în substanța albă cu implicarea substanței cenușii profunde-tipic pentru forma de boală ADEM-like; leziunile infratentoriale tind să fie mult mai difuze decât în SM
IRM a nervului optic	Afectare unilaterală, contrastarea a <50% din nervul afectat, afectarea porțiunii mijlocii a n. optic	Afectare bilaterală, și tipic implicarea căilor optice posterioare, inclusiv chiasma; fixarea contrastului >50% din lungimea nervului optic	Afectare bilaterală, implicarea căilor optice anterioare (edem al discului optic); fixarea contrastului pe >50% din lungimea n. optic fără extindere în chiasmă.
IRM medular	Leziuni multiple; scurte < 3 segmente vertebrale (de regulă <2), porțiunile periferice ale măduvei (cordoanele dorsale/ laterale ale substanței albe)	Leziune unică (mielită transversă longitudinală extensivă, >3 segmente vertebrale - 85%; leziuni scurte- în 15%).Timpul efectuării imagisticii are impact asupra lungimii leziunii.	Leziuni multiple (mielită transversă extensivă longitudinală în 75%; leziuni scurte- 25%). pot fi prezente simultan; localizate central, pe secvențele axiale (comparativ cu SM); des e implicat conusul

Tratamentul acut	Corticosteroizi i/v; plasmafereza (rareori e necesară)	Corticosteroizi i/v; plasmafereza (la cei cu recuperare incompletă după steroizi)	Corticosteroizi i/v; plasmafereza (des e necesară); Ig i/v (utilizate la copii)
Tratamentul de menținere	Medicamente imunomodulatoare	Nici un medicament aprobat; pot fi utile: Azatioprina, Micofenolatul mofetil, Rituximab, Eculizumab, Tocilizumab, Metotrexat	Nici un medicament aprobat; Nu necesită tratament de menținere - monofazică; Pot fi utile Azatioprina, Micofenolat mofetil, Metotrexat, Rituximab); Ig i/v la copii
Prognostic	Majoritatea activi după 20 ani; dizabilitatea se acumulează în faza secundar- progresivă	Dizabilitatea se acumulează cu fiecare atac; progresia secundară este rară, dacă apare vreodată	Dizabilitatea la primul atac; seropozitivitatea tranzitorie prezice evoluția monofazică; seropozitivitatea persistentă - evoluție recăderi.

Tratamentul SM

Caracteristica preparatelor imunomodulatoare folosite în tratamentul SM[38,41]			
Agent terapeutic	Mecanism de acțiune	Reacții adverse	Precauții
Interferonum beta- 1a <i>Regim de dozare:</i> 30 mcg 1 dată în săptămână, i/m Sau 22 sau 44 mcg 3 ori în săptămână, s/c	<ul style="list-style-type: none"> - reduce permeabilitatea barierei hematoencefalice; - restabilește celulele T-regulatoare; - accelerează transformarea Th1 - Th2; - inhibă procesul de prezentare a antigenului; -favorizează apoptoza celulelor T-auto reactive; 	<ul style="list-style-type: none"> - sindrom pseudo-gripal; - reacții în locul injectării; - creșterea transaminazelor hepatice; - leucopenia; - durerea abdominală; 	<ul style="list-style-type: none"> - depresie, suicid, psihoze; - convulsii; - reacții alergice; - insuficiența cardiacă; - afectarea hepatică; - pancitopenie; - alte afecțiuni autoimune; - microangiopatii trombotice.
Interferonum beta-1b <i>Regim de dozare:</i> 0,25 mcg peste o zi, s/c	<ul style="list-style-type: none"> - reduce permeabilitatea barierei hematoencefalice; - restabilește celulele T-regulatoare; - accelerează transformarea Th1 - Th2; - inhibă procesul de prezentare a antigenului; -favorizează apoptoza celulelor T-auto reactive; 	<ul style="list-style-type: none"> - sindrom pseudo gripal; - reacții în locul injecției; - creșterea transaminazelor hepatice; - leucopenie; 	<ul style="list-style-type: none"> - depresie, suicid, psihoze; - convulsii; - reacții alergice; - insuficiența cardiacă; - afectarea hepatică; - pancitopenie; - alte afecțiuni autoimune; - microangiopatii trombotice; - necroza la locul de injecție;
Peginterferonum beta-1a* <i>Regim de dozare:</i> 125 mcg 1 dată la 2 săptămâni, s/c	<ul style="list-style-type: none"> - reduce permeabilitatea barierei hematoencefalice; - restabilește celulele T-regulatoare; - accelerează transformarea Th1 - Th2; - inhibă procesul de prezentare a antigenului; -favorizează apoptoza celulelor T-auto reactive; 	<ul style="list-style-type: none"> - sindrom pseudo gripal; - reacții în locul injecției; - creșterea transaminazelor hepatice; - leucopenia; 	<ul style="list-style-type: none"> - afectarea hepatică; - depresie, suicid, psihoze; - convulsii; - reacții alergice; - insuficiența cardiacă; - pancitopenie; - alte afecțiuni autoimune; - microangiopatii trombotice; - necroza la locul de injecție;
Glatiramerum acetate* <i>Regim de dozare:</i> 20 mg în zi sau 40 mg 3 ori în săptămână, s/c;	<ul style="list-style-type: none"> - sporirea eliberării de factori neurotrofici din celule imune; - reduce răspunsului imun la nivelul SNC; - accelerează diferențierea celulelor Th-2 și T-reglatoare; -suprimarea celulelor T-mielin reactive; 	<ul style="list-style-type: none"> - reacții la locul de injectare; - erupții cutanate; - lipoatrofie; - vasodilatație; - dispnee; -durere toracică; 	<ul style="list-style-type: none"> -reacție tranzitorie imediată: eritem, durerea toracică, palpitații, anxietate, dispnee, constricție laringiană și/sau urticarie; - lipoatrofie și necroze cutanate; -modificarea răspunsului imun;
Teriflunomidum <i>Regim de dozare:</i> Per os 7 mg/zi sau 14 mg/zi	<ul style="list-style-type: none"> - inhibă proliferarea limfocitelor T și B; - inhibă sinteză de novo a pirimidinei; - metabolit al leflunomidului - folosit în artrită reumatoidă 	<ul style="list-style-type: none"> - IRVA; - parestezii; - creștere transaminazelor; - alopecie; - diaree; - greață; 	<ul style="list-style-type: none"> - hepatotoxicitate; - efect teratogen; - vaccinarea este interzisă; - leucopenie, trombocitopenie; - risc crescut de infecții; - riscul crescut de neoplazii; - neuropatie periferică; - HTA; - boli pulmonare interstițiale; - insuficiența renală acută;

			<ul style="list-style-type: none"> - hiperpotasiemie; - creșterea clearance-lui renal de acid uric; - sindromul Stevens-Jonson și necroză toxică epidermală;
<p>Dimethyl fumarate*</p> <p><i>Regim de dozare:</i> Per os 240 mg 2 ori/zi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - catalizator al acțiunii citoprotective și antiinflamatorii mediate de calea Nrf2 	<ul style="list-style-type: none"> - eritem cutanat; - prurit; - erupții cutanate; - semne gastrointestinale (durerea abdominală, diareea, greață) 	<ul style="list-style-type: none"> - limfopenie - infecții oportuniste (LEMP) Rar raportate la pacienți cărora li se administrează fumarat pentru psoriazis
<p>Fingolimodum*</p> <p><i>Regim de dozare:</i> Per os 0,5 mg pe zi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - blocarea receptorului limfocitar S1p, împiedicând ieșirea acestora din organele limfatice secundare 	<ul style="list-style-type: none"> - cefalee; - dorsalgii; - IRVA; - tuse; - bronșită/pneumonie; - bradicardie la prima administrare; - creșterea enzimelor hepatice; - edem macular; 	<ul style="list-style-type: none"> - LEMP; - encefalopatie posterioară reversibilă; - HTA; - bradiaritmii sau blocuri AV după administrare de prima doză; - riscul crescut de infecții; - sindrom macular; - scăderea parametrilor funcționali pulmonari; - limfopenie timp de 2 luni după întreruperea tratamentului;
<p>Natalizumabum*</p> <p><i>Regim de dozare:</i> 300 mg 1 data la 28 zile, i/v</p>	<ul style="list-style-type: none"> - blocarea integrinei limfocitare $\alpha 4$ cu reducerea pătrunderii limfocitelor în SNC 	<ul style="list-style-type: none"> - depresie; - cefalee; - fatigabilitate; - infecțiile tractului respirator inferior; - gastroenterită; - infecțiile tractului urinar; - artralgii; - urticarie; - vaginită; 	<ul style="list-style-type: none"> - leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP); - encefalita/ meningita herpetică; - afectarea hepatică; - reacții de hipersensibilitate; - imunosupresie/ infecții;
<p>Alemtuzumabum*</p> <p><i>Regim de dozare:</i> I an – 12 mg/zi timp de 5 zile consecutive, i/v; II an - 12 mg/zi timp de 3 zile consecutive, i/v;</p>	<ul style="list-style-type: none"> - legare cu receptor limfocitar CD - 52 cu distrugerea ulterioară a celulelor 	<ul style="list-style-type: none"> - erupții cutanate; - reacții alergice; - febra; - cefalee; - mialgii; - aritmii cardiace; - limfopenie; - infecții; 	<ul style="list-style-type: none"> - reacții infuzionale; - reacții autoimune (afectare tiroidiană, trombocitopenie, nefropatii glomerulare); - risc crescut de infecții; - neoplazii (melanom, a glandei tiroidieni, limfoproliferative);
<p>Ocrelizumab<i>Regim de dozare:</i> <u>Doza inițială</u> 300 mg perfuzie i/v, urmată de 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg, i/v <u>Doze ulterioare</u> dozele următoare de Ocrelizumab se administrează sub forma unei singure perfuzii i/v cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni</p>	<ul style="list-style-type: none"> - un anticorp monoclonal umanizat recombinat care acționează selectiv asupra limfocitelor B care exprimă CD20; - implică imunomodulare prin reducerea numărului și funcției limfocitelor-B care exprimă CD20; - imunitatea umorală preexistentă se păstrează iar imunitatea înăscută și numărul total de limfocite T nu sunt afectate; 	<ul style="list-style-type: none"> - reacții asociate perfuziei; - infecții ale tractului respirator superior; - neutropenie; - leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP); - tumori maligne ale glandelor mamare; - herpes bucal, zosterian; - gastroenterită; 	<ul style="list-style-type: none"> - reacții asociate perfuziei (RAP); - reacții de hipersensibilitate; - risc crescut de infecții (Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP)), reactivare a hepatitei B; - afecțiuni maligne; - tratamentul pacienților cu sistem imun sever compromis.

<p>Cladribinum <i>Regim de dozare:</i> <u>I an</u> (doza totală 1,75 mg/kg/an) - câte 10 sau 20 mg (1 sau 2 pastile) în dependența de greutate corporală 5 zile consecutive în prima și a două luna de tratament <u>II an</u> (doza totală 1,75mg/kg/an) - câte 10 sau 20 mg (1 sau 2 pastile) în dependența de greutate corporală 5 zile consecutive în prima și a două luna de tratament</p>	<ul style="list-style-type: none"> - inhibă metilare ADN-lui; - scade nivel de CCL5; - reduce cantitatea limfocitelor T și B. - sub acțiunea cladribinei limfocitele interferează cu producerea de ADN nou, ceea ce cauzează moartea limfocitelor, încetinind astfel evoluția 	<ul style="list-style-type: none"> - conjunctivită; - tulburări hematologice și limfatice; - imunosupresie; - infecții herpetice; - infecții (de exemplu pneumonie, septicemie); - malignități secundare; - sindrom de liză tumorală; - cefalee, amețeală; - erupții cutanate, conjunctivită; - tahicardie, murmur cardiac, hipotensiune arterială, epistaxis, ischemie miocardică; - zgomote respiratorii anormale, zgomote toracice anormale, tuse; - alopecie; - mialgie, artralgie, artrită, durere osoasă; - reacții la locul de injectare; 	<ul style="list-style-type: none"> - leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP); - malignități secundare; - toxicitate hematologică; - afectare hepatică/renală; - tuberculoza; - tratament cu alte Imunosupresante; - vârstnici; - malformații fetale; - infertilitate masculină
<p>Siponimodum* <i>Regim de dozare</i> <u>Cresterea treptată a dozei</u> Ziua 1 - 0,25 mg Ziua 2 - 0,25 mg Ziua 3 - 0,5 mg Ziua 4 - 0,75 mg Ziua 5 - 1,25 mg <u>Întreținere</u> Ziua 6 - 2 mg¹</p> <p>¹ La pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3, doza recomandată de întreținere este de 1 mg administrat o dată pe zi (4 x 0,25 mg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - este un modulator al receptorilor sfingosin 1-fosfat (S1P); - acționând ca antagonist funcțional al receptorilor S1P1 de la nivelul limfocitelor, blochează capacitatea limfocitelor de a ieși din ganglionii limfatici; - acesta reduce recircularea celulelor T în sistemul nervos central (SNC) pentru a limita inflamarea centrală; 	<ul style="list-style-type: none"> - herpes Zoster; - tumori benigne, maligne; - nevi melanocitici; - limfopenie; - cefalee, amețeală; - convulsii; - tremor; - edem macular -bradicardie, bloc atrioventricular (de gradul I și II); - hipertensiune arterială; - greață, diaree; - durere la nivelul extremităților; - tulburări generale și la nivelul locului de administrare; - valori crescute ale testelor funcției hepatice; - valori scăzute ale testelor funcției pulmonare 	<p>NB: efectuarea testului de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9;</p> <ul style="list-style-type: none"> - siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3; - risc de infecții (infecție virală cu herpes, varicela Zoster); - vaccinare; - administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare; - edemul macular; - HTA; - bradiaritmii; - bradicardie sinusala; - antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz]; - antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II); - disfuncție hepatică; - neoplazii cutanate; - simptome/semne neurologice sau psihice neașteptate; - femei cu potențial fertil;

*Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor

BIBLIOGRAFIE

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(2):96–120.
2. Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther* [Internet]. 2018;7(2):189–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0112-1>
3. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(13):584–94.
4. Protocol clinic National Scleroza Multipla.
5. Khalil M. 7. , , ,. *Mult Sclerosis*, v24. :1270–1.
6. Trapp BD, Ontaneda D. Identifying a new subtype of multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;
7. Al. KE et. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review,. *BMC Neurol.* 2013;13:128.
8. Băjenaru O., C.D.Popescu, C.Tiu, D.Marinescu GI. Ghid de diagnostic și tratament pentru scleroza multiplă. *Rev Română Neurol.*
9. Lisnic V et al. „The disease Natural History of Multiple Sclerosis in the Republic of Moldova”. *Neuroepidemiology.* 2014;43:155-177.
10. Saslow L, Li DKB, Halper J, Banwell B, Barkhof F, Barlow L, et al. An International Standardized Magnetic Resonance Imaging Protocol for Diagnosis and Follow-up of Patients with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2020;
11. Exam C, Worse SG. Starting Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis Types of Multiple Sclerosis Clinically • One or More Symptoms That Are Like Treatment for Multiple Sclerosis Modifying Therapies Symptom Management. *Am Acad Neurol.* 2018;
12. NHS England. Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. 2019;(September 2018):4. Available from: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/03/Treatment-Algorithm-for-Multiple-Sclerosis-Disease-Modifying-Therapies-08-03-2019-1.pdf>
13. Marcus JF, Waubant EL. Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *The Neurohospitalist.* 2013;
14. Bennett JL. Optic Neuritis. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology.* 2019.
15. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2014.
16. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management | Guidance and guidelines. *NICE Clin Guidel CG186.* 2014;
17. Poorolajal J, Mazdeh M, Saatchi M, Ghane ET, Biderafsh A, Lotfi B, et al. Multiple sclerosis associated risk factors: A case-control study. *Iran J Public Health.* 2015;44(11):1498–505.
18. Disease management consensus statement, Treatments Medications Used in MS. *Natl Mult Scler Soc (NMSS).*
19. LevyM. GG et all. *Multiple sclerosis and Related Disorders* 25 , A1-A2.
20. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal.* 2012.
21. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: An appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol.* 2015;
22. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol.* 2012;
23. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Inl Emp Heal Plan.*
24. Kes VB, Zavoreo I, Šerić V, Solter VV, Cesarik M, Hajnšek S, et al. Recommendations for

- diagnosis and management of multiple sclerosis. *Acta Clin Croat.* 2012;
25. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Archives of Neurology.* 2005.
 26. Filippi M, Rocca MA. MR imaging of multiple sclerosis. *Radiology.* 2011;259(3):659–81.
 27. Al. MW et. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;(50):121-127.
 28. Rovira Á, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015;
 29. Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, De Stefano N, et al. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2006;
 30. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;
 31. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Multiple Sclerosis.* 2008.
 32. Flanagan EP. Neuromyelitis optica spectrum disorder and other non-multiple sclerosis central nervous system inflammatory diseases. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology.* 2019.
 33. Disanto et al. *Annals of Neurology.*, *Ann Neurol.* 2017;81(6):857–70.
 34. Hakansson et al. , *J Neuroinflammation.* 2018;15, 209.
 35. O. BC științific: PD, Băjenaru. O. Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie. Ghiduri diagnostic și Trat în Neurol. 2010;Ed. a 2-a,.
 36. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: Report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol.* 2005;12(12):939–46.
 37. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;
 38. For A, . HQ and A of C (AQuAS). No Title. *Clin Pract Guidel Manag people with Mult sclerosis.* :322 pages.
 39. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: Revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol.* 2015;
 40. The Use of Disease- Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition. :43pages.
 41. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(17):777–88.
 42. J.-W. H, S.-H. K, I.H. J, S.-W. A, S.-Y. H, M.S. P, et al. Utility of the Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015;
 43. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015.
 44. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis - Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol.* 22(3):261–263.
 45. Balcer LJ. NANOS Symposium on Optic Neuritis and Multiple Sclerosis Clinical Outcome Measures for Research in Multiple Sclerosis. *J Neuroophthalmol.* 2001;21(4):296–301.
 46. Fischer A.J.; Kniker, J.E.; Rudick, R.A.; Cutter, G. JS. J. Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Administration and scoring manual. Revised, October 2001. *Natl Mult Scler Soc.* 2001;
 47. Hatipoglu H, Canbaz Kabay S, Gungor Hatipoglu M, Ozden H. Expanded Disability Status Scale-Based Disability and Dental-Periodontal Conditions in Patients with Multiple Sclerosis. *Med Princ Pract.* 2016;25(1):49–55.
 48. Multiple sclerosis in 2018: new therapies and biomarkers,. January 2019. Vol 18.