



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



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

ENCEFALOMIELITA ACUTĂ DISEMINATĂ LA COPIL

Protocol clinic național

PCN-433

Chișinău, 2024

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 30.09.2024, proces verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1085 din 23.12.2024 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic național „Encefalomielita acută diseminată la copil”**

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	3
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul: Encefalomielita acută diseminată (ADEM)	4
A.2. Codul bolii (G04.0).....	4
A.3. Utilizatorii.....	4
A.4. Obiectivele protocolului.....	4
A.5. Elaborat: 2024.....	5
A.6. Revizuire: 2029.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definiții folosite în document:	6
A.9. Informație epidemiologică.....	6
A.10. Clase de dovezi și scala de evaluare pentru recomandări.....	6
A.10.1. Gradul de recomandare	6
A.10.2. Scala de evaluare pentru recomandări	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic neuropediatru, pediatru)	9
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană)	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	11
C.1.1. Algoritm de diagnostic clinic (criterii de includere în diagnostic și cele de excludere) ..	11
C.1.2. Figura 1. Algoritm de conduită și diagnosticul diferențial:.....	12
C.1.3. Criterii de diagnostic ADEM [16]	12
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	13
C.2.1. Clasificarea clinică A ADEM	13
C.2.2. Etiologia ADEM (factorii de risc)	13
C.2.3. Conduita copilului cu ADEM (<i>obligatoriu</i>).....	14
C.2.3.1. Anamneza	14
C.2.3.2. Examen fizic	14
C.2.3.3. Investigații paraclinice de laborator și instrumentale	15
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial.....	17
C.2.3.5. Prognosticul	20
C.2.3.6. Criterii de spitalizare	20
C.2.3.7. Tratamentul:.....	21
C.2.3.8. Complicații.....	28
C.2.3.9. Evoluția	28
C.2.3.10. Supravegherea pacienților.....	28
C.2.3.11. Reabilitarea pacienților	29
D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	30
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA.....	30
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	32
ANEXE.....	33
Anexa 1	33
Anexa 2	34
BIBLIOGRAFIE	35

ABREVIERI ȘI NOTAȚII CONVENȚIONALE

ADEM	Encefalomielita acută diseminată
AHLE	Leucoencefalita hemoragică acută
AMP	Asistența medicală primară
AMU	Asistența medicală urgentă
HHV6	Virus herpetic uman tip 6
HSV	Herpes simplex virus
IMSP IMC	Instituția medico-sanitaro-publică Institutul Mamei și Copilului
LCR	Lichid cefalorahidian
MELAS	Encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și sindromul episoadelor asemănătoare accidentului vascular cerebral
MDEM	Encefalomielita diseminată multifazică
MOG	Glicoproteina oligodendrocitară a mielinei
MOGAD	MOG-Ab-associated disorders (afecțiuni asociate MOG-Ab)
MSMPS RM	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale a Republicii Moldova
NMOSD	Tulburarea spectrului neuromielitei optice
PCN	Protocol clinic național
PLEX	Plasmafereză
RDEM	Encefalomielita diseminată recurentă
RM	Republica Moldova
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
SATI	Secția anestezie și terapie intensivă
SCI	Sindromul clinic izolat
SM	Scleroza multiplă
SNC	Sistem nervos central
SNP	Sistemul nervos periferic
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
WHO	Organizația Mondială a Sănătății
SNCTI	Serviciul Național de Consult și Transport Interspitalicesc

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Encefalomielita acută diseminată (ADEM)** este o boală demielinizantă inflamatorie, mediată imun, a sistemului nervos central (SNC), care de obicei afectează copii și adulți tineri după o infecție sau vaccinare.
- ADEM** este o boală rară, cu o incidență de 0,2-0,6 la 100.000 de copii anual. În 50% până la 86% din cazuri, ADEM este precedată de o boală infecțioasă acută, cum ar fi infecția căilor respiratorii superioare, gastroenterita și rareori de o boală exantematoasă datorată diferiților agenți patogeni.
- Testele de diagnosticare** au ca scop diferențierea ADEM de unele maladii infecțioase potențiale, toxice/metabolice, genetice, vasculare și neoplazice.
- Criteriile de diagnostic ADEM** conform definiției Grupului Internațional de Studiu pentru Scleroza Multiplă Pediatrică: 1) un prim eveniment polifocal, clinic al SNC, cu presupusă cauză inflamatorie demielinizantă; 2) encefalopatie care nu poate fi explicată prin febră; 3) nu au apărut noi constatări clinice și la RMN la o perioadă de trei luni sau mai mult de la debut; 4) RMN-ul creierului este anormal în timpul fazei acute (trei luni) [1].
- Terapia** ADEM include două linii de tratament: prima linie – Methylprednisolonum intravenos (în puls-terapie); a doua linie – plasmafereză, Immunoglobulinum humanum intravenos.
- ADEM** afectează mai frecvent copiii, este adesea o boală monofazică, iar recuperarea funcțională este completă. Prognosticul, în special pentru evoluția bolii, recuperarea și durata medie a spitalizării par să fie mai bune la copii decât la adulții tineri [2], probabil datorită plasticității mai bune a creierului copiilor [3]. Majoritatea copiilor revin la starea mentală de bază și funcția neurologică normală în

câteva săptămâni. Aproximativ 20-30% dintre copii se confruntă cu deficite neurologice permanente, deteriorare în domeniile superioare ale funcției executive și a procesării verbale. Mortalitatea este de 1-3% din cazuri, la pacienții cu un curs sever de boală [4].

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Clinicii de Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Encefalomielita acută diseminată la copii și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Encefalomielita acută diseminată (ADEM)

ADEM este o boală inflamatorie demielinizantă a sistemului nervos central (SNC), care se prezintă cu encefalopatie și leziuni cerebrale multifocale. Aceasta afectează mai frecvent copiii și este adesea o boală monofazică cu o bună recuperare funcțională. Testele de diagnosticare au ca scop diferențierea ADEM de potențialele maladii infecțioase, toxice/metabolice, genetice, vasculare și neoplazice.

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

1. Encefalomielita acută diseminată monofazică.

A.2. Codul bolii (G04.0)

G04.0 Encefalita acută diseminată

G04.8 Alte encefalite, mielite și encefalomielite

G04.9 Encefalita, mielita și encefalomielita, nespecificate

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medicii de familie, asistenți medicali)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu (medici pediatri, neurologi pediatri, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele AMU specializate de profil general, de felcer, SNCTI)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală spitalicească: secțiile de neonatologie, pediatrie, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale (medici neuropediatri, pediatri, reanimatologi, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Subdiviziunile de neuropediatrie republicane (medici neuropediatri, pediatri, reanimatologi, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Subdiviziunile de reabilitare locale și republicane (medici, asistenți medicali, personal auxiliar)
- Administratorii, finanțatorii și organele de decizie care gestionează și furnizează îngrijiri pentru copiii cu ADEM.

NOTĂ: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști, implicați în asistența medicală acordată pacienților cu ADEM.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A spori depistarea precoce a cazurilor de ADEM printre copii.
2. A îmbunătăți calitatea asistenței medicale, a examinării clinice și paraclinice a copiilor cu ADEM.
3. A spori calitatea examinării, tratamentului și supravegherii copiilor cu ADEM.
4. A reduce rata de recurență, complicații și letalitatea la copiii cu ADEM (caz confirmat).

5. A ameliora măsurile de profilaxie ale ADEM prin scăderea numărului de teste diagnostice neinformative, eficientizarea diagnosticului diferențial și consilierea familiilor cu risc crescut pentru ADEM.

A.5. Elaborat: 2024.

A.6. Revizuire: 2029.

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția
Hadjiu Svetlana	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” – președintele grupului de autori
Revenco Ninel	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Departament Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Palii Ina	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Pediatrie, IMSP IMC
Calcîi Cornelia	dr. șt. med., conf. univ., Clinica Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Secție neurologie vârstă fragedă, IMSP IMC
Sprincean Mariana	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Calistru Iulia	dr., secundar clinic, doctorand, neurologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Capestru Elena	dr., secundar clinic, neurologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Constantin Olga	dr., doctorand, neurologie pediatrică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Istratuc Irina	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Clinică Neurologie Pediatrică, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu” – președintele grupului de autori

Recenzenți:

Stasii Ecaterina	dr. șt. med., prof. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Petru Martalog	dr. șt. med., conf. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Persoana responsabilă
Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ninel Revenco , dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ninel Revenco , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med., prof.univ., șef catedră
Catedra de Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Bacinschi Nicolae , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

A.8. Definiții folosite în document:

Encefalomielite acută diseminată (ADEM) este o boală inflamatorie demielinizantă a sistemului nervos central (SNC), care se prezintă de obicei cu encefalopatie și leziuni cerebrale multifocale. Apare adesea după o infecție sau, rar, după vaccinare. Această afecțiune afectează mai frecvent copiii și este adesea o boală monofazică cu o bună recuperare funcțională. Testele de diagnosticare ar trebui să aibă ca scop diferențierea ADEM de potențialele maladii infecțioase, toxice/metabolice, genetice, vasculare și neoplazice. De asemenea, este important să se ia în considerare dacă ADEM reprezintă primul atac al unui sindrom demielinizant inflamator recidivant, în special boala cu anticorpii glicoproteinei oligodendrocitare mielinice (MOG) sau, mai puțin probabil, scleroză multiplă (SM) sau neuromielita optică (NMOSD) [5].

A.9. Informație epidemiologică

ADEM este o boală rară, cu o incidență de 0,2-0,6 la 100.000 de copii anual [6, 7]. Cea mai implicată vârstă de prezentare este între 3 și 7 ani [8, 9]. Există o ușoară predominanță masculină, dar nu există o predilecție etnică specifică [9]. Unele studii au raportat o predilecție sezonieră pentru iarnă și primăvară [12]. Riscul de a dezvolta ADEM depinde de anumiți factori, inclusiv factori genetici, expunerea la microorganisme infecțioase, expunerea la imunizare și pigmentarea deschisă a pielii. Afecțiunea apare la nivel mondial, iar susceptibilitate de a dezvolta ADEM este comună în toate grupurile etnice [13].

ADEM este considerată o formă de encefalită autoimună. În 50% până la 86% din cazuri, ADEM este precedată de o boală infecțioasă acută, cum ar fi infecția căilor respiratorii superioare, gastroenterita și rareori o boală exantematoasă datorată diferiților agenți patogeni [14, 15, 16]. Simptomele clinice încep de obicei în decurs de 2 zile până la 3 săptămâni după un eveniment infecțios. Cele mai frecvente infecții asociate sunt infecțiile virale, dar au fost implicate și bacterii sau alți agenți patogeni [16, 17].

A.10. Clase de dovezi și scala de evaluare pentru recomandări

A.10.1. Gradul de recomandare

A	Dovezi cu valoare înaltă (puternică)	Dovada a fost inițial obținută prin studii randomizate controlate, meta-analiza acestor studii sau studii epidemiologice metodologic argumentate. Beneficiile puternice ale implementării recomandării depășesc în mod clar dezavantajele/daunele	
B	Dovezi cu valoare moderată	Dovada a fost obținută din studii prospective de valoare mai joasă, studii restrospective de caz-control și studii mari de tip observațional, de cohortă sau de prevalență, și era bazată pe informație clar fiabilă.	
C	Dovezi cu valoare joasă (slabă)	Dovada a fost obținută din studii mai mici de tip observațional, studii bazate pe informație retrospectivă sau mai puțin sigură, opinii autoritare exprimate în recenzii, sau opinii ale experților membrilor grupului de lucru. Este mai puțin clar că beneficiile depășesc dezavantajele/daunele	
D Niciuna	Dovezi insuficiente (declarație de practică)	Puține dovezi sau dovezi irelevante pentru soluționarea problemei, sau dovezile revizuite au fost extrem de conflictuale. Opinie/sfaturi ale experților pentru domenii în afara strategiei de căutare sau în care există o lipsă de dovezi pe care să se bazeze o recomandare.	
Nivel de evidență		Tipul de studiu	Gradul de recomandare
Clasa Ia		Sinteze sistematice (cu omogenitate) ale studiilor randomizate controlate (RCT). Condiții pentru care există dovezi și/sau acord unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri	A Este recomandat

	diagnostice sau tratament	/este indicat
Clasa Ib	RCT individual (cu interval de încredere îngust)	A
Clasa Ic	Totul sau nimic. Îndeplinit atunci când toți pacienții au decedat înainte ca tratamentul să fie disponibil, dar unii acum supraviețuiesc datorită acestuia; sau atunci când unii pacienți au murit înainte ca tratamentul să fie disponibil, dar acum niciunul nu mai moare din această cauză.	
Clasa II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/ eficacitatea tratamentului sau procedurii.	B
Clasa IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru beneficiu/eficiență. Revizuirea sistematică (cu omogenitate) a studiilor de cohortă	B Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Studiu individual de cohortă (inclusiv RCT de calitate scăzută; de exemplu, <80% urmărire). Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	B Ar putea fi luat în considerare
Clasa IIc	Cercetarea „rezultatelor”; studii ecologice	
Clasa IIIa	Sinteze sistematice de studii caz-control (omogene)	B
Clasa IIIb	Studii caz-control individuale	B
Clasa IV	Serii de cazuri (și studii de cohortă și de caz-control de calitate slabă)	C
Clasa V	Opinie experților fără o evaluare critică explicită sau bazată pe fiziologie, cercetare de bază sau „primele principii”	D

A.10.2. Scala de evaluare pentru recomandări

- 1 **Recomandat** Grupul de lucru a concluzionat că intervenirea este o abordare necesară pentru tratamentul acelor pacienți, cărora li se atribuie problema în cauză. Acest nivel este, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între moderat și înalt. Concluzia este puțin probabil să fie schimbată în urma cercetărilor ulterioare. De asemenea, amploarea impactului este suficientă pentru a justifica recomandarea. Noțiunea de **Recomandat** a fost, de asemenea, utilizată pentru a descrie intervențiile care sunt probabile de a avea un efect semnificativ asupra evoluției pacientului, chiar dacă sunt bazate pe dovezi cu valoare joasă.
- 2 **Puțin recomandat** Grupul de lucru a concluzionat că intervenirea este o abordare rațională pentru tratamentul pacienților. Totuși, nu toți pacienții și clinicienii ar dori să urmeze în mod necesar recomandarea. Decizia de a nu urma recomandarea este puțin probabil să ducă la o evoluție nefavorabilă majoră. Acest nivel a fost, în general, bazat pe dovezi cu valori cuprinse între jos și moderat. Amploarea efectului tratamentului, precum și direcția acestuia pot fi schimbate în urma cercetărilor ulterioare.
- 3 **Nu este recomandat** Dovezile au fost considerate inadecvate sau prea contradictorii pentru a ajunge la o oarecare concluzie semnificativă.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia primară a ADEM și recunoașterea semnelor clinice precoce ale ADEM la copil	Recunoașterea semnelor clinice precoce ale ADEM este esențială pentru a preveni complicațiile și a iniția un tratament adecvat.	Standard/Obligativ: • Aprecierea factorilor de risc pentru ADEM (<i>Caseta 1</i>) • Colectarea anamnezei (<i>Caseta 2</i>)
2. Referirea la consultația specialiștilor și/sau la spitalizare	Diagnosticarea timpurie a formelor clinice ale ADEM permite inițierea precoce a tratamentului și reducerea evoluției nefavorabile a bolii. Consultarea cu următorii specialiști: neuropediatri, pediatri și alți specialiști, ar gestiona complicațiile posibile ulterioare.	Standard/Obligativ: • Identificarea copiilor de vârstă fragedă cu ADEM (<i>Casetele 2, 3, C1.1., C1.2.</i>) • Evaluarea stării generale (<i>Caseta 3</i>) • Estimarea indicațiilor pentru consultul altor specialiști: pediatru, neurolog pediatru, genetic, etc.
3. Tratamentul în condiții de ambulatoriu	Tratamentul se va efectua obligatoriu sub controlul medicului de familie	Standard/Obligativ: • Tratamentul general (<i>Caseta 12, Tabelul 10, 11, 12</i>)
4. Monitorizarea copiilor cu ADEM pe parcursul bolii	Notă: Monitorizarea se va efectua obligatoriu sub controlul stării generale și investigațiilor clinice și paraclinice	Standard/Obligativ: • Peste 24 ore după externarea din spital (se poate și la telefon) de evaluat starea generală • Peste 3 zile de la începutul tratamentului – evaluarea la domiciliu • Apoi peste 7 - 10 zile – evaluarea la domiciliu.
5. Supravegherea		
5.1. Supravegherea temporară în caz de asociere a infecțiilor	Depistarea semnelor de asociere și progresare a infecției va permite monitorizarea complicațiilor și ajustarea promptă a tratamentului	• Supravegherea se va face în comun cu medicul neurolog pediatru la pacienții cu ADEM confirmat • Referirea pacientului pentru internare în secțiile specializate în caz de agravare
5.2. Supravegherea permanentă a pacientului pe parcursul vieții	Tratamentul suportiv va permite controlul evoluției maladiei, manifestărilor clinice ale bolii și prevenirea apariției complicațiilor	Standard/Obligativ: Supravegherea corectitudinii și respectării tratamentului prescris de specialiști, evaluare în dinamică a evoluției bolii și evitarea complicațiilor ADEM (<i>Casetele 15, 16 17, 18</i>)

6.Evaluarea recuperării	Tratament de recuperare – masaj, fizio- și kinetoterapie (la indicațiile specialiștilor)	Standard/Obligativ: Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor (<i>Caseta 18</i>)
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medic neuropediatru, pediatru)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnostic		
1. Suspectarea ADEM	Evidențierea cât mai precoce a semnelor clinice specifice acestei maladii și efectuarea examinărilor paraclinice pentru diagnosticul final	Standard/Obligativ: Conform programelor existente de diagnostic și tratament specializat (<i>C.1.1, C.1.2. Casetele 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, Tabelul 1,7</i>) - Anamneza (<i>Caseta 2</i>) - Examenul fizic (<i>Caseta 3</i>) Recomandabil - Investigații biochimice, EEG (<i>4, 5, 6</i>) - RMN cerebral (<i>Casetele 5, 6, Figura 1</i>)
2. Luarea deciziei pentru confirmarea diagnosticului	Direcționare la instituții specializate (Institutul Mamei și Copilului) pentru evaluare inițială (spitalizare primară) și inițiere a tratamentului specific sau a complicațiilor maladii	- Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil neurochirurgical - Evaluarea criteriilor de spitalizare - Referirea pacientului pentru internare în secțiile specializate în caz de agravare
3. Tratamentul	Pacienții cu ADEM deseori se prezintă cu boală infecțioasă acută	Tratamentul general indicat în ADEM (<i>Caseta 12, Tabelul 10, 11, 12</i>)
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (municipală, republicană)		
Descriere	Motive	Pași
3.1. Diagnostic		
1. Spitalizarea copiilor cu suspecție sau diagnostic confirmat de ADEM	Elaborarea programelor terapeutic-diagnostice în conformitate cu particularitățile clinico-evolutive ale formelor nozologice de ADEM	Standard/Obligativ: Spitalizarea în secțiile de pediatrie specializate, neuropediatric și/sau în SATI conform criteriilor de spitalizare planificată (<i>Casetele 10, 11</i>)

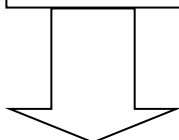
2. Stabilirea diagnosticului ADEM la copiii primar spitalizați și confirmarea acestui diagnostic la copiii suspecti	Diagnosticul precoce și inițierea tratamentului etiopatogenetic de la etapele precoce poate condiționa evoluția bolii și micșora incidența complicațiilor grave Monitorizarea reacțiilor adverse posibile în cadrul tratamentului va minimaliza complicațiile posibile din partea organelor și sistemelor de organe	• Se recomandă estimarea indicațiilor pentru consultul specialiștilor de profil (<i>Casetele 2, 3, 4, 5</i>) • Se recomandă aprecierea factorilor de risc pentru boală • Colectarea anamnezei (<i>Caseta 2</i>) • Examenul fizic (<i>Caseta 3</i>) • Stabilirea diagnosticului (<i>Tabelul 1, Figura 1</i>) • Efectuarea diagnosticului diferențial (<i>Casetele 7, 8, Tabelele 3, 4, 5, 6</i>)
3.2 Tratatamentul		
1. Tratatamentul medicamentos	Scopul tratamentului este includerea în veriga etiopatogenetică a ADEM și controlul complicațiilor maladiilor asociate	• Tratatamentul (<i>Casetele 12, 13, 14, Tabelul 7, 8, 9, 10, 11, 12</i>)
2. Tratatamentul nemedicamentos	Scopul tratamentului este controlul și ameliorarea funcției motorii, cognitive și de limbaj	La indicații: • Kinetoterapie • Terapie logopedică • Terapie ocupațională
4. Externarea	Recomandări privind gestionarea cazului și respectarea indicațiilor	Extrasul obligatoriu va conține: • Diagnosticul confirmat detaliat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandările pentru medicul de familie • Recomandările explicite pentru pacient privitor la kinetoterapie, etc.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de diagnostic clinic (criterii de includere în diagnostic și cele de excludere)

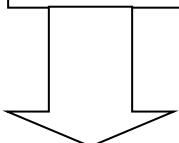
Trăsăturile clinice și paraclinice comune (criterii de includere):

- Deficitele neurologice multifocale
- Cefalee
- Vărsături
- Meningism
- Modificări ale comportamentului și ale nivelului de vigilență
- Encefalopatia (iritabilitate, confuzie, somnolență, letargie și stupoare)
- Modificarea stării mentale
- Ataxie
- Slăbiciune a extremităților
- Nevrita optică
- Mielita transversală
- Tulburări de vedere
- Insuficiența respiratorie
- Convulsii refractare



Criterii de excludere a ADEM sunt:

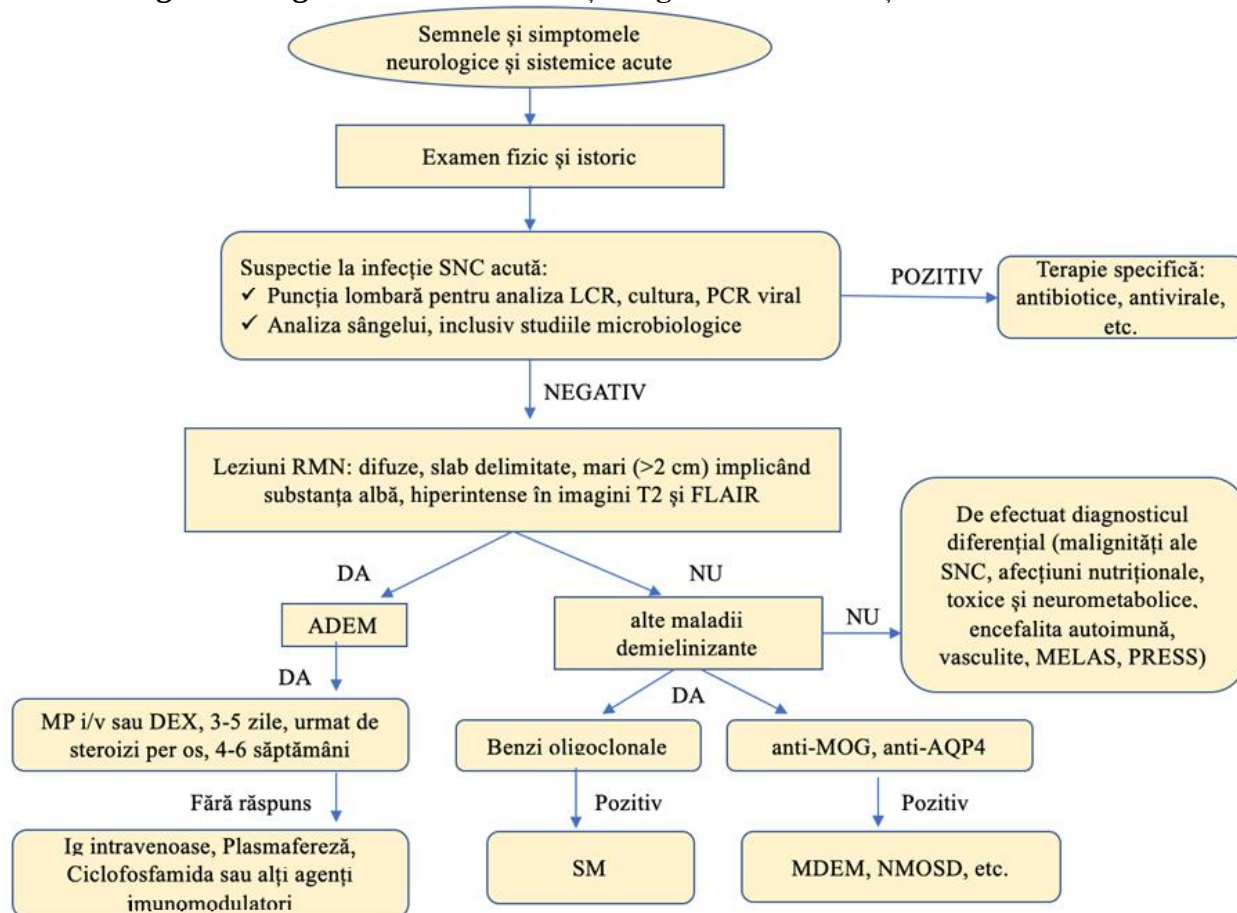
- Semne de encefalită
- Debut acut cu febră fără antecedente de infecții sau vaccinare
- Rezultate RMN cerebrală, spinală specifice pentru SM (1 sau mai multe leziuni-T2 tipice SM în 2 sau mai multe zone ale SNC – periventricular, cortical, juxtacortical, infratentorial sau măduva spinării)
- Rezultatele puncției lombare caracteristice SM (2 sau mai multe benzi oligoclonale)
- Semne clinice sugestive pentru SM (*Caseta 8*)



Acțiuni suportive:

- Colectarea anamnezei
- Evoluție clinică
- RMN cerebral, medular
- Examen LCR (normal sau poate prezenta pleiocitoză ușoară cu predominanță limfocitară și monocitară, niveluri crescute de proteine sau benzi oligoclonale tranzitorii)
- Examen benzi oligoclonale
- Examen anti aquaporine-4, anti MOG

C.1.2. Figura 1. Algoritmul de conduită și diagnosticul diferențial:



Notă: lichid cefalorahidian (LCR); reacție de polimerizare în lanț (PCR); imagistica prin rezonanță magnetică (RMN); Methylprednisolonum (MP); Dexamethasonum (DEX); Immunoglobulinum humanum; tulburare a spectrului de neuromielita optică (NMOSD); sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES); anticorp anti-mielină glicoproteină oligodendrocite (anti-MOG-Ab); anticorp anti-AQP4-Ab, anti-aquaporină 4.

C.1.3. Criterii de diagnostic ADEM [16]

Tabelul 1. Criterii de diagnostic ADEM conform definiției Grupului Internațional de Studiu pentru Scleroza Multiplă Pediatrică

- Un prim eveniment clinic polifocal al SNC, cu presupusă cauză inflamatorie demielinizantă
- Encefalopatie care nu poate fi explicată prin febră
- Nu au apărut noi constatări clinice și RMN la trei luni sau mai mult de la debut
- RMN-ul creierului este anormal în timpul fazei acute (trei luni)

De obicei, pe înregistrările RMN cerebrală:

- Leziuni difuze, slab delimitate, mari (>1–2 cm) care implică predominant substanța albă cerebrală
- Leziunile hipointense T1 în substanța albă sunt rare
- Poate fi prezentă leziunea profundă a substanței cenușii (de exemplu, talamus sau ganglionii bazali)

C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea clinică A ADEM

Într-un articol din 2019 al lui Cole J și colab. ADEM s-a împărțit în următoarele subtipuri sau categorii [14]:

Tabelul 2. Tipuri de ADEM	
Tip	Descriere
ADEM monofazic	Episod ADEM unic fără alte evenimente demielinizante la mai mult de 3 luni de la debut
ADEM recurent	Epizod ulterior care implică simptome asemănătoare celui inițial. Constatările RMN cerebrale similare atacului inițial, dar poate fi și extinderea leziunilor din episodul precedent
ADEM multifazic	Două episoade de ADEM separate de cel puțin 3 luni în timp. Mai mult de două episoade sugerează un proces alternativ al bolii.
ADEM-ON	Orice episod de ADEM plus unul sau mai multe episoade de nevrită optică. Până în prezent, toate cazurile raportate au fost MOG+.
Encefalomielita acută hemoragică (AHM)	Prezentare fulminantă asociată cu hemoragii multifocale și necroză.

Este important de remarcat faptul că aceste clasificări sunt adesea aplicate retrospectiv, în principal atunci când se evaluează caracteristicile clinice recidivante sau modificările imagistice ale creierului la întâlnirile ulterioare. De asemenea, niciunul dintre aceste diagnostice nu este definitiv; în cazul în care pacientul dezvoltă atacuri suplimentare fără encefalopatie sau modificări imagistice îndepărtate de atacul inițial, probabil că ar îndeplini criteriile pentru SM [14].

În timp ce multe dintre aceste subtipuri sunt definite în primul rând de cursul în timp și de caracteristicile recidivei, ADEM se distinge prin severitatea sa la prezentare. RMN-ul demonstrează de obicei numeroase hemoragii și decesul poate apărea în mai puțin de 1 zi din cauza edemului cerebral sau a herniei [14].

C.2.2. Etiologia ADEM (factorii de risc)

C.2.2.1. Factorii de risc (la necesitate) [25]

Caseta 1. Factorii de risc pentru ADEM
- ADEM a fost asociat cu unele microorganisme și imunizări. Cele mai frecvente infecții virale asociate includ: - Citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, virusul herpes simplex, virusul herpes uman-6, virusul gripal, hepatita A și C, HIV, enterovirus, Coxsackie B, rujeola, rubeola, oreion, virusul varicelo-zosterian, coronavirus. În majoritatea cazurilor, agentul patogen cauzal nu este identificat. Alte infecții bacteriene asociate includ: - Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni, Chlamydia pneumoniae, Leptospira spp., Streptococci beta-hemolitici grup A, Borrelia burgdorferi, Legionella pneumoniae, Haemophilus influenzae type b, Streptococcus pyogenes, Rickettsia sp. Dintre paraziți au fost asociate cu ADEM: - Plasmodium Falciparum, malaria Vivax, cryptococcus neoformans, Toxoplasmoza spp. Înainte de dezvoltarea programelor de imunizare, ADEM era cel mai frecvent asociat cu rujeola (în plus față de o incidență crescută în asociere cu rubeola, oreionul, varicela și variola). Astăzi, ADEM este mai frecvent asociată cu infecții virale ale tractului

gastrointestinal sau respirator.

Vaccinul antirabic a fost cel mai timpuriu vaccin raportat asociat cu ADEM. Este observat atât la adulți, cât și la copii, la aproximativ 8 până la 21 de zile după imunizare. Alte vaccinuri asociate mai puțin frecvent includ cele pentru rujeolă, pertussis, tetanos, gripă, hepatită B, difterie, rubeolă, pneumococ, varicelă, variola, papilomavirus uman și poliomielite.

C.2.3. Conduita copilului cu ADEM (*obligatoriu*)

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 2. Repere în aprecierea anamnesticalui

- Istoricul unei infecții precipitante cu o latență medie de aproximativ două săptămâni. Infecții virale precedente sau vaccinare, de ex. rujeola sau virusul varicelo-zoster (VZV)
- Prezentarea clinică este eterogenă. De obicei, pacienții prezintă **simptome prodromale**: febră, cefalee, fatigabilitate, greață și vărsături
- Faza acută apare cu **encefalopatie**, caracterizată prin comportament alterat (ex. iritabilitate, confuzie) și alterarea stării de conștiință (letargie, stupoare, comă) asociate cu deficite neurologice multifocale sau focale în funcție de zona implicată în procesul demielinizant [20]

C.2.3.2. Examen fizic

Caseta 3. Examen fizic

Examinare fizică

- La pacienții cu suspiciune de ADEM, trebuie efectuat și documentat un examen neurologic complet pentru a determina localizarea, severitatea și natura oricărui deficit neurologic
- Când sunt implicate **lobul occipital și cortexul vizual**, pacienții pot prezenta deficite vizuale, de la defecte omonime ale câmpului vizual până la cecitate corticală
- Implicarea **zonelor asociative** ale cortexului provoacă afazie, alexie, agrafie sau acalculie
- Dacă în procesul patologic este implicat cortexul motor pot apărea **semnele piramidale**, cum ar fi slăbiciune, pareză/paraplegie, hiperreflexie, spasticitate și semnul Babinski
- Deficiențele **senzoriale** constau în agrafestezie, astereognozie, pierderea propriocepției și percepția alterată a durerii și a temperaturii
- Implicarea **nervului optic** poate duce la edem al discului optic și nevrita optică unilaterală sau bilaterală
- Afectarea **trunchiului cerebral** duce la deficite ale nervilor cranieni III-XII (diplopie, mișcări extraoculare afectate, disfagie, disartrie, nistagmus, vertij, ataxie, afectarea auzului și gustului), afectarea conștiinței și insuficiență respiratorie
- Lezarea **măduvei spinării** poate induce paralizie flască, tulburări urinare și de defecație
- Convulsiile pot fi focale sau generalizate
- Alte simptome atipice includ semne meningeale, distonie sau parkinsonism, mișcări coreiforme și simptome neuropsihiatrice [21]
- A fost raportată **afectarea sistemului nervos periferic** cu parestezie sau anestezie a membrelor sau atrofie musculară. Este asociată cu un prognostic mai prost și cu un risc crescut de recidivă în comparație cu pacienții cu afectarea doar a SNC [13]
- Prezentarea clinică este legată de vârstă și variază la copii și adulți, probabil având în vedere un răspuns imun diferit și modelul consecvent de demielinizare [22]
- ADEM pediatric se caracterizează prin simptome de meningoencefalită, inclusiv encefalopatie, febră, cefalee, greață și vărsături [3]
- Encefalopatia este mai puțin frecventă la adulți, în timp ce la copii este un criteriu necesar pentru a pune un diagnostic de ADEM [23]
- Copiii mai mici prezintă comportament alterat, iritabilitate și agresivitate [19]
- Convulsiile sunt mai frecvente la copii, în special până la 5 ani [24]

Simptome/semne ale fazei acute	Prevalență (%)
Encefalopatie	100% prin definiție
Febră	12–68%
Cefalee	6–64%
Convulsii	12–50%
Deficiențe ale nervilor cranieni	18–39%
Tulburări de vorbire	7–44%
Semne piramidale	18–60%
Deficiențe senzoriale	0–9%
Semne cerebeloase/ataxie	36–47%
Nevrita optică	1–15%
Tulburări urinare	6–25%

- Implicarea sistemului nervos periferic este mai frecventă la adulții tineri decât la copii [25]
 - Evaluarea oftalmică este indicată dacă pacientul are acuze care sugerează nevrite optice sau orice altă patologie vizuală. Trebuie efectuată examinarea externă, mișcările extraoculare, reactivitatea pupilei, dimensiunea pupilei și, în special, defectul pupilar aferent relativ (rAPD), dimensiunea pupilei, acuitatea vizuală, stereopsia, vederea în culori și testarea câmpului vizual de confruntare
 Pacientul trebuie examinat sub lampa cu fantă pentru a exclude orice probleme ale suprafeței corneei sau ale camerei anterioare care ar putea cauza tulburări de vedere. Fundul de ochi trebuie vizualizat pentru a căuta edem la nivel de disc optic [4]

C.2.3.3. Investigații paraclinice de laborator și instrumentale

C.2.3.3.1. Examinări paraclinice de laborator

Caseta 4. Investigațiile paraclinice

Diagnosticul ADEM este unul clinic și confirmat imagistic. Nu există markeri serologici specifici pentru confirmarea diagnosticului. Toate investigațiile de laborator se efectuează în procesul diagnosticului diferențial, iar diagnosticul este efectuat prin excludere.

- Analiza generală a sângelui
 - Viteza de sedimentare a hematiilor
 - Proteina C reactivă
 - Determinarea parametrilor biochimici
 - Determinarea feritina
 - Virusul Herpes Simplex/Enterovirus/Epstein-Barr virus/COVID-19
 - Mycoplasma
 - Anticorpii anti-aquaporin 4 (asociere înaltă cu neuromielita optică)
 - Titrurile MOG
 - Anticorpii anti-nucleari
- Nu există markeri biologici specifici care să confirme diagnosticul.
 - Deoarece ADEM se prezintă adesea ca meningoencefalită acută este necesar de a exclude o infecție bacteriană sau virală acută a SNC.
 - Este necesar să se efectueze cât mai curând posibil analize serologice și ale LCR.
 - **Markerii inflamatori** crescuți (proteina C reactivă și viteza de sedimentare a eritrocitelor) pot susține inflamația/infecția acută. Dacă se ia în considerare infecția, pot fi obținute rezultate serologice virale și bacteriene pentru a evalua un sindrom parainfecțios sau postinfecțios.
 - Reacția de polimerizare în lanț (PCR) și cultura LCR ajută la excluderea bolilor infecțioase – infecția cu HSV-1 și -2, enterovirus, gripă, virus Epstein-Barr, varicelă,

virus West Nile, citomegalovirus, Borrelia, sifilis, Mycoplasma, rubeola, acestea trebuie efectuate, în special dacă există febra și meningism.

- LCR poate fi normal sau poate prezenta pleiocitoză ușoară cu predominanță limfocitară și monocitară, niveluri crescute de proteine sau benzi oligoclonale tranzitorii (0-29% dintre pacienți) [25].
- Evaluarea sintezei de anticorpi intratecali prin **benzi oligoclonale** și nivelul de imunoglobuline G (IgG). Prezența a două sau mai multe benzi oligoclonale unice în LCR poate fi observată în scleroza multiplă, deși etiologii alternative, cum ar fi infecțiile SNC și encefalita anti-N-metil-D-aspartat ar putea produce constatări similare. Mai puțin de 20% dintre copiii cu ADEM au benzi oligoclonale în LCR [24].
- **IgG neuromielitei optice (NMO)** pot fi evaluate în LCR sau în ser, serul fiind mai sensibil. IgG NMO este un biomarker foarte specific pentru NMOSD. În mod obișnuit, acești pacienți au simptome de nevrită optică sau mielită transversală, deși pot fi observate leziuni ale creierului și ale trunchiului cerebral, în special în măduva spinării, care pot fi asociate clinic cu sughițuri și vărsături (sindrom de zonă postrema). Dacă nu sunt tratate, persoanele cu această afecțiune au o probabilitate mare de apariție a altor atacuri care duc la dizabilități vizuale și motorii semnificative.
- **Testarea MOG IgG** ar putea fi luată în considerare, dar nu este disponibilă pe scară largă. Aceasta este sensibilă, cât și specifică pentru tulburările demielinizante ale SNC. Este important să se evalueze aceste afecțiuni, deoarece necesită o urmărire mai atentă, având în vedere potențialul lor de a fi sindroame recidivante, în special NMOSD, în care terapia imunosupresoare ar trebui inițiată după atacul incident. Datele tot mai mari sugerează că persoanele cu seropozitivitate persistentă la MOG IgG sunt, de asemenea, expuse riscului de recădere, în timp ce cei care devin seronegativi sunt mai susceptibili de a avea o boală monofazică [25].
- Prezența **anticorpilor IgG serici anti-aquaporină 4 (AQP4)** poate ajuta la diferențierea ADEM de NMO, aceștia au fost asociați cu NMO [8].
- **Feritina, probele hepatice** cu valori crescute și **citopenie** la un copil care are simptome de febră poate sugera limfohistiocitoza hemofagocitară.

C.2.3.3.2. *Investigații instrumentale*

Caseta 5. Investigațiile instrumentale

- EEG – încetinirea focală sau generalizată a undelor cerebrale, convulsii subclinice care ar putea contribui la alterarea statusului mental.

C.2.3.3.3. *Investigații imagistice*

Caseta 6. Diagnosticul imagistic

Examenul RMN al creierului cu și fără contrast poate fi utilizat pentru a evalua leziunile cerebrale multifocale caracteristice ADEM.

Secvențele T2 (T2-FLAIR) demonstrează adesea cel mai bine patologia, care apare de obicei ca hiperintensități slab demarcate, difuze și asimetrice, variind ca dimensiune de la <1 cm până la anomalii confluențe ale substanței albe de mai mulți centimetri.

În mod obișnuit, leziunile apar în substanța albă profundă și subcorticală, crușând substanța albă periventriculară, spre deosebire de scleroza multiplă.

Leziunile hipointense pe imaginile ponderate în T1 („găuri negre”) sunt mai puțin frecvente în ADEM și sunt mai sugestive pentru scleroză multiplă, deoarece indică o demielinizare anterioară.

Imaginile ponderate T1 cu contrast cu gadolinu pot identifica zonele de intensitate, indicând inflamația activă și pierderea integrității barierei hematoencefalice.

În ADEM pot apărea și leziunile substanței cenușii, în special în talamus și ganglionii bazali. Variantele hemoragice și hiperacute ale ADEM pot prezenta zone de hemoragie acută,

vizualizate cel mai bine pe secvențele RMN de susceptibilitate ponderată și leziuni care restricționează difuzia apei pe secvențele ponderate în difuzie.

Deși examenul RMN este modalitatea imagistică de elecție, o scanare CT poate fi luată în considerare într-un cadru urgent pentru a exclude orice alte cauze potențial amenințătoare de viață ale disfuncției neurologice. În cazul ADEM, o scanare CT este de cele mai multe ori neremarcabilă, mai ales precoce în cursul bolii. În etapele ulterioare, ADEM poate apărea ca regiuni focale sau multifocale de lezare a substanței albe pe CT.

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial

Luând în considerație mai multe patologii care mimează ADEM, este necesar de efectuat un diagnostic diferențial, iar diagnosticul se face prin excludere.

Caseta 7. Diagnosticul diferențial al encefalomielitei acute diseminate [16]

- Meningoencefalita/encefalita: virală (HSV, EBV, CMV, HIV), bacteriană, parazitară
- Imune: encefalită autoimună (encefalita receptorilor anti-NMDA, encefalita limbică, encefalita Hashimoto și encefalita Rasmussen).
- Demielinizant inflamatorii: MS, NMO
- Vasculară/vasculită: boala moyamoya, LES etc.
- afecțiuni maligne ale SNC: gliom multicentric, glioblastom multiform, limfom SNC, histiocitoză
- tulburări neurometabolice (în special mitocondriopatii)
- tulburări toxice/hipoxice/induse de radiații
- tulburări nutriționale
- Altele: PRES, MELAS, ANE etc.

HSV, virusul herpes simplex; EBV, virusul Epstein-Barr; CMV, citomegalovirus; HIV, virusul imunodeficienței umane; anti-NMDA, anticorp anti-receptor de N-metil-D-aspartat; SM, scleroză multiplă; NMO, neuromielita optică; LES, lupus eritematos sistemic; PRES, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile; MELAS, encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și sindromul episoadelor asemănătoare accidentului vascular cerebral; ANE, encefalopatie acută necrozantă.

Tabelul 3. Localizarea leziunilor cerebrale în dependență de nozologie [16]

	Implicarea talamică bilaterală	Implicarea ganglionilor bazali bilateral	Leziuni corticale, subcorticale bilaterale în lobii parieto-occipitali
ADEM	+		
Afecțiuni toxice, metabolice		+	
Afecțiuni genetice		+	
Sindromul encefalopatiei reversibile posterioare			+
Encefalopatie necrotizantă acută	+/-		
Infarctul venos cerebral	+		

Diagnosticul Sclerozei Multiple cu debut în copilărie este realizat prin prisma criteriilor de diagnosticare a SM McDonald pentru adulți și a ultimei sale revizuirii din 2017 [26].

Tabelul 4. Diagnosticul SM necesită eliminarea diagnosticelor mult probabile și demonstrarea diseminării leziunilor în SNC în timp și spațiu	
Prezentare clinică	Date adiționale necesare pentru diagnosticul SM
... la o persoană cu un atac tipic/SCI (sindrom clinic izolat) la debut	
• ≥ 2 atacuri și evidența clinică obiectivă a ≥ 2 leziuni • ≥ 2 atacuri și evidența clinică obiectivă a 1 leziuni cu istoric de un atac anterior implicând leziuni cu localizare diferită	Diseminarea în timp (DIT) și spațiul (DIS) realizate
• ≥ 2 atacuri și evidența clinică obiectivă a 1 leziuni	Unul din aceste criterii: - DIS: atacul clinic adițional care implică loc diferit în SNC - DIS: ≥ 1 leziune T2 tipică SM simptomatică sau asimptomatică în ≥ 2 arii ale SNC: periventricular, juxtacortical/cortical, infratentorial sau măduva spinării
• 1 atac și evidența clinică obiectivă a ≥ 2 leziuni	Unul din aceste criterii: - DIT: atacul clinic adițional - DIT: prezența simultană a ambelor leziuni RMN tipice SM simptomatice sau asimptomatice, captante de contrast și non-captante - DIT: leziuni RMN noi în T2 sau captante comparativ cu scanarea de bază (indiferent de momentul scanării de bază) - Benzi oligoclonale LCR specific (nu serice)
• 1 atac și evidența clinică obiectivă a 1 leziuni	Unul din aceste criterii: - DIS: atacul clinic adițional care implică loc diferit al SNC - DIS: ≥ 1 leziune T2 tipică SM simptomatică sau asimptomatică în ≥ 2 arii ale SNC: periventricular, juxtacortical/cortical, infratentorial sau măduva spinării Și Unul din aceste criterii: - DIT: atacul clinic adițional - DIT: prezența simultană a ambelor leziuni RMN tipice SM simptomatice sau asimptomatice, captante de contrast sau non-captante - DIT: prin leziuni RMN noi în T2 sau captante comparativ cu scanarea de bază (indiferent de momentul scanării de bază) - Benzi oligoclonale LCR specific (nu serice)
... la o persoană cu progresia dizabilității de la debut	
• Progresia de la debut	- progresia dizabilității timp de 1 an

	(retrospectiv sau prospectiv) Și Două din aceste criterii: - ≥ 1 leziune T2 tipică SM simptomatică sau asimptomatică (periventricular, juxtacortical/cortical sau infratentorial) - ≥ 2 leziuni T2 în măduva spinării - Benzi oligoclonale LCR specific (nu serice)
--	--

Tabelul 5. Pentru SM pediatrică, este necesar unul dintre următoarele [27]:
≥ 2 evenimente clinice non-encefalopatie ale SNC cu presupusă cauză inflamatorie, separate de > 30 de zile și care implică mai mult de o zonă a SNC
Un episod non-encefalopatic tipic de SM care este asociat cu constatările RMN în concordanță cu criteriile McDonald revizuite pentru diseminare în spațiu (DIS) din 2010 și în care un RMN de urmărire arată cel puțin o nouă leziune amplificatoare sau neamplificatoare, compatibilă cu criteriile SM de diseminare în timp (DIT)
Un atac ADEM urmat de un eveniment clinic non-encefalopatic, la trei sau mai multe luni de la debutul simptomelor, care este asociat cu noi leziuni RMN care îndeplinesc criteriile McDonald DIS revizuite în 2010
Un prim eveniment, unic, acut, care nu îndeplinește criteriile ADEM și ale cărui constatări RMN sunt în concordanță cu criteriile McDonald revizuite din 2010 pentru DIS și DIT (aplicat numai copiilor ≥ 12 ani).

Caseta 8. Diagnosticul diferențial al ADEM și SM		
ADEM		SM
<10 ani	Vârsta	> 10 ani
Prezentă	Encefalopatie	absente
Polisimptomatic (meningism, stupor, semne focale)	Semne și simptome	Monosimptomatic (semne focale)
Bilaterală	Neurita optică	Unilaterală
Leziuni corticale și ale substanței cenușii profunde difuze, bilaterale simetrice	Leziuni RMN	Periventriculare/leziunile corpului calos
Limfocitoză	LCR	IgG intratecale
Fără leziuni noi	RMN follow-up	Leziuni noi
Neprogresivă, monofazică	Decurs	Recidive și remisii sau/și progresiv
Rapidă și deseori completă	Recuperarea	Recuperare variabilă

ADEM este necesar a fi diferențiat de sindromul clinic izolat (SCI). SCI se caracterizează prin apariția unui singur eveniment demielinizant, clinic (prezentare monofocală), fără nicio dovadă clinică a leziunii SM în spațiu și timp. Cea mai frecventă prezentare include nevrita optică, mielita parțială, sindroamele trunchiului cerebral sau anomalii multifocale [28].

Tabelul 6. Diferențiere între ADEM și SCI	
ADEM	Sindromul clinic izolat
Postinfecțios/vaccinal	Fără evenimente antecedente
Polisimptomatic	Predominant monosimptomatic
Pot apărea forme limitate	Forma limitată
Implicarea bilaterală a nervului optic	Afectarea unilaterală a nervului optic
Implicarea SNP	Fără implicarea SNP
Implicarea segmentului lung al măduvei spinării	Implicarea limitată, parțială
LCR: pleiocitoza limfocitară cu proteine crescute	Nu des
De obicei monofazic	Risc mare pentru SM ulterioară
Pote avea recidive/recurențe (ADEM multifazic)	Risc pentru SM

C.2.3.5. Prognosticul

Caseta 9. Prognosticul copilului cu ADEM
• Pacienții au de obicei un rezultat bun, cu o recuperare completă. • Prognosticul pare să fie mai bun la copii decât la adulții tineri, în special pentru evoluția bolii, recuperarea și durata medie a spitalizării [20], probabil datorită plasticității mai bune a creierului copiilor [17]. • Rezultatul general pe termen lung al ADEM este de obicei favorabil deoarece majoritatea copiilor cu ADEM răspund la tratamentul convențional. • Recuperarea completă cu examen neurologic normal are loc la aproximativ 50% până la 80% dintre pacienți, iar deficitul neurologic minor, cum ar fi hemipareza ușoară, sunt raportate la 20%-30% dintre pacienți [8, 15]. • Probleme cognitive și comportamentale pe termen lung, cum ar fi coeficientul de inteligență scăzut, dificultăți în funcția executivă, tulburări de memorie și deficite de atenție sunt raportate până la 56% dintre pacienți [8, 15, 29]. • Conform unui studiu anterior, 22% dintre pacienții cu ADEM au avut convulsii în timpul prezentării acute și 16,2% au dezvoltat epilepsie ulterior. Epilepsia post-ADEM a fost observată mai frecvent la copiii cu boală recidivantă decât la cei cu boală monofazică și la copiii MOG-Ab-pozitivi decât în cazurile MOG-Ab-negative [30]. • Deși continuă dezbaterile dacă ADEM recidivantă, numită MDEM, este MOGAD sau posibil NMOSD, forma recidivantă a fost raportată la mai puțin de 10% dintre copiii cu ADEM [31]. • Aproape un sfert dintre pacienții internați cu ADEM se află în stare critică și necesită internare în SATI, cu o rată a mortalității de 1% până la 3% [15, 31]. • Mortalitatea în ADEM este rară, cu excepția leucoencefalitei hemoragice acute (AHLE), care este asociată cu o mortalitate ridicată [14].

C.2.3.6. Criterii de spitalizare

Caseta 10. Criterii de spitalizare a copilului cu ADEM
• Prezența semnelor de suspexie la ADEM • Necesitatea de a exclude sau de a confirma o patologie cerebrală, în special o neuroinfecție • Prezența a cel puțin a unuia dintre criteriile de spitalizare în SATI • Condiții inadecvate de îngrijire a copilului la domiciliu.

Caseta 11. Criterii de spitalizare a copilului cu ADEM în secție SATI

- Afectare a stării de conștiență
- Hiperpirexie (temperatura corporală > 38,5°C)
- Tahipnee
- Necesitatea ventilației asistate
- Hipotensiune: TAs < 90 mmHg și/sau TAd < 60 mmHg sau prăbușirea TA cu peste 40 mmHg fără o altă cauză cunoscută
- Tahicardie excesivă
- Semne de hipertensiune intracraniană (edem papilar, bombarea fontanelei)
- Semne meningiene (redoare occipitală, semn Kernig, semn Brudzinski, semn Lessajé)
- Status epilepticus
- Edem cerebral acut
- Anxietatea părinților sau a tutorelor copilului.

C.2.3.7. Tratamentul:**Medicamentos (descrie în literatura de specialitate)****Tabelul 7. Tratamentul ADEM**

Linia de tratament	Terapie	Doze	Efecte adverse potențiale
Prima linie	Methylprednisolonum intravenos (40 mg/ml)	30 mg/kg/zi pentru 3–5 zile	Modificări ale stării comportamentale/mentale, insomnie, hiperglicemie, hipertensiune arterială, tulburări gastro-intestinale, risc de infecții
A doua linie	Schimbul plasmatic terapeutic/Plasmafereză (PLEX)	înlocuirea a 1–1.5 volume de plasmă peste o zi, 5–7 ședințe	Hipotensiune arterială, hipocalcemie, infecție, coagulopatie, reacții alergice, anemie moderată sau severă, durere
	Immunoglobulinum humanum intravenos (IVIG)	0,4 g/kg/zi, 5 zile; sau 1 g/kg/zi, 2 zile; sau 2 g/kg divizate în 2–5 zile	Evenimente tromboembolice, leziune renală acută, meningită aseptică, cefalee, greață, febră, erupție cutanată

Caseta 12. Tratament medicamentos

Terapie de primă linie: glucocorticoizi intravenos în doze mari

- Glucocorticoizi intravenos: Methylprednisolonum, este utilizat la copiii cu suspiciune de ADEM [18, 31]. Acesta este dozat la **30 mg/kg pe zi** (până la 1000 mg) timp de **3-5 zile**. Regimurile alternative includ Methylprednisolonum în doze mai mici, cum ar fi 10 mg/kg sau Dexamethasonum 1-2 mg/kg/zi timp de 3-5 zile (**Clasa IV, recomandare**).
- Mecanismele de acțiune ale glucocorticoizilor în doze mari includ ameliorarea cascadei de citokine inflamatorii, inhibarea activării celulelor T, scăderea extravazării celulelor imune în SNC și facilitarea apoptozei celulelor imune activate [5].
- După inițierea administrării de glucocorticoizi intravenos, starea clinică a copilului trebuie monitorizată pentru a urmări modificările stării mentale, forței, mersului, coordonării, senzațiilor și/sau vederii. Îmbunătățirea semnificativă poate apărea peste câteva zile. Lipsa îmbunătățirii stării sau deteriorarea în continuare poate fi un semn prognostic slab, sugerând fie o variantă fulminantă a ADEM, fie un posibil diagnostic alternativ.
- Dacă simptomele se ameliorează semnificativ, nu este necesară imunoterapie suplimentară.
- Reducerea treptată a dozelor timp de 4 - 6 săptămâni a unui glucocorticoizi oral, cum ar fi **Prednisonum* 5mg**, la **1-2 mg/kg/zi** (până la 60 mg pe zi), este efectuată **scăzând cu 5-10 mg pe săptămână**. Motivul pentru o descreștere a glucocorticoizilor include rolul său potențial în reducerea activității bolii de ameliorarea a episodului ADEM acut și posibilitatea de imunomodulare care scade probabilitatea viitoarelor atacuri de demielinizare acută. Scăderea glucocorticoizilor timp de mai puțin de 3 săptămâni este asociată cu șanse mai mari de a avea o recidivă [5].
- În timpul tratamentului cu glucocorticoizi toți copiii trebuie tratați cu un inhibitor al pompei de protoni (IPP), cum ar fi Omeprazolum (1 mg/kg, per os, 1 priză sau H2-blocatori - Famotidinum 0,25 mg/kg/zi, IV, în 2 prize;).
- Utilizarea pe termen scurt a glucocorticoizilor în doze mari este bine tolerată. Complicațiile potențiale includ modificări comportamentale și ale stării mentale, insomnie, hiperglicemie, hipertensiune arterială, tulburări gastro-intestinale și susceptibilitate crescută la infecții.

Caseta 13. Tratament medicamentos

Terapie de linia a doua: IgIV și/sau PLEX terapeutic

- Mulți copii cu ADEM răspund favorabil numai la doze mari de glucocorticoizi și este posibil să nu aibă nevoie de imunoterapii suplimentare.
- Cu toate acestea, deficite precum incapacitatea de a se deplasa, pierderea severă și/sau bilaterală a vederii, alterarea persistentă a stării mentale sau convulsii refractare pot justifica administrarea concomitentă sau succesivă de IgIV și/sau PLEX terapeutic.
- Cea mai frecvent utilizată terapie de linie a doua este PLEX terapeutic. Acest tratament este mai eficient decât IgIV și permite administrarea IgIV dacă este necesar după PLEX, fără a scădea efectul terapeutic al IgIV, ceea ce nu ar fi posibil dacă IgIV ar fi administrată înainte de PLEX.

Plasmafereză

- Această terapie este efectuată sub formă de schimburi a 1-1,5 volume plasmatice la două zile, timp de 5-7 ședințe (**Clasa Ib, recomandare**) [32].
- Mecanismul de acțiune implică îndepărtarea imunoglobulinelor patogene circulante, a complexelor imune, a complementului și a citokinelor. De obicei, un răspuns clinic semnificativ devine evident după al treilea sau al patrulea PLEX.
- Complicațiile potențiale și evenimentele adverse includ hipotensiune arterială, hipocalcemie, durere, hemoragii și infecții legate de plasarea cateterului venos

central. Albumina este fluidul de înlocuire tipic, dar pot fi utilizați și cristaloizi.

Immunoglobulinum humanum intravenos (IgIV)

- IgIV pot fi luate în considerare când tratamentul cu doze mari de glucocorticoizi și PLEX a eșuat (**Gradul C de recomandare, nivel III de evidență**).
- IgIV este compus din IgG combinate de la mulți donatori. De obicei, se administrează **2 g/kg împărțit în 3-5 zile (Clasa IV, recomandare)**.
- IgIV sunt recomandate:
 - o ca terapie de linia a doua pentru ADEM monofazic la pacienții care nu răspund la doze mari de glucocorticoizi,
 - o la pacienții cu ADEM monofazic care au contraindicații la steroizi și
 - o ca o opțiune pentru eliminarea dependenței de steroizi sau pentru acei pacienți care nu răspund sau au contraindicații la steroizi în ADEM recidivant.
- Mecanismul acestui tratament implică scăderea producției endogene de imunoglobuline, facilitarea degradării imunoglobulinelor native și interferarea cu complexe imune patogenice. IgIV au fost utilizate la copii și adolescenți cu ADEM cu simptome refractare după glucocorticoizi cu rezultate pozitive [33].
- Contraindicațiile pentru IgIV:
 - o pacienții cu insuficiență renală sau diabet
 - o pacienții posttransplant
 - o pacienții cu maladii cardiace și hipertensiune
 - o pacienții cu IgA deficiență
 - o administrarea concomitentă cu vaccinul ROR (asemenea vaccinuri trebuie temporizate cel puțin 9 luni după terapia cu IgIV sau vice versa)
- Evenimentele adverse potențiale includ hipervâscozitatea care duce la evenimente tromboembolice, leziuni renale acute, meningită aseptică și reacții la perfuzie de cefalee, greață, febră și erupții cutanate. Reacțiile anafilactice pot apărea la indivizii cu deficit de imunoglobuline A (IgA), deoarece majoritatea formulelor de IgIV au o anumită contaminare cu IgA [5].

Imunodepresive (Cyclophosphamidum*) și alte terapii imunomodulatoare

- Cyclophosphamidum* (CYC) poate fi folosită la pacienți pediatrici cu ADEM fulminant după eșuarea tratamentului convențional (**nivel IV de evidență**). A fost raportată îmbunătățirea rapidă a stării unui copil cu ADEM fulminant care nu a răspuns la tratament cu glucocorticoizi, PLEX, IgIV, după o doză de CYC (750 mg/m² al suprafeței corporale) [46].

*Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM*

Caseta 14. Alte considerații de management acut

- Pacienții sunt de obicei tratați cu antibiotice cu spectru larg (Ceftriaxonum) și/sau medicamente antivirale (Aciclovirum) până când o etiologie infecțioasă este exclusă (tabelul 8, 9) [2, 48, 49].
- Variantele hiperacute și fulminante ale ADEM pot duce la creșterea presiunii intracraniene [34, 35]. Ar trebui luate în considerare managementul medical prin terapie hiperosmolară pentru scăderea edemului cerebral și medicamentele barbiturice pentru a reduce cerințele metabolice. Pacienții care dezvoltă edem cerebral sever ar putea fi tratați cu Mannitolum* Dopaminum. În rapoartele unice de caz, pacienții care nu au răspuns la această terapie medicală au fost tratați cu hipotermie sau craniectomie decompresivă [40].

În caz de edem cerebral acut:

1. Pat funcțional cu ridicarea capului la 30-40° (preîntâmpină staza venoasă)
2. Inducerea hipotermiei

3. Limitarea introducerii lichidului în organism cu 50-60% din necesar (dacă nu este exclusă hipotensiunea arterială)
4. Intubarea endotraheală și ventilația mecanică pentru a menține – PCO₂ sub 30 mmHg până la 36 de ore
5. Dexamethasonum – 0,5-1 mg/kg/24 ore, i.v.
6. Barbiturice: Thiopentalum natricum – 1 mg/kg/oră, i.v., Pentobarbitalum sodium* – 1 mg/kg/oră, i.v., Phenobarbitalum – 10-20 mg/kg/24 ore, i.v. sau *per os*.
7. Anestezice locale: Lidocainum – 1,5 mg/kg/24 ore, i.v.
8. Tratament de deshidratare (*în primele ore de edem*): sol. Mannitolum* 15% – 1 g/kg/24 ore în infuzie, Glycerolum* – 1 g/kg/24 ore, *per os*, Furosemidum – 1-2 mg/kg/24 ore, *per os* sau i.v. **Notă:** Diureticele sunt periculoase și pot agrava starea pacientului în prezența unui edem intracelular (tumețierea creierului).
9. Oxigen umezit

- La un copil cu leucoencefalită hemoragică acută, Yae et al. au descris utilizarea hipotermiei după dezvoltarea unei posturii decerebrate și a unui model respirator neregulat, arătând o îmbunătățire atât a caracteristicilor clinice, cât și radiologice [41]. Hipotermia reduce activarea glială responsabilă de demielinizarea secundară și asigură neuroprotecția. Mai mult, acționează prin menținerea barierei hematoencefalice și inhibarea eliberării de aminoacizi sau citokine excitatoare [42].
- Atunci când terapia medicală maximă nu este suficientă, se poate solicita consult neurochirurgical pentru evaluarea intervențiilor invazive, cum ar fi monitorizarea presiunii intracraniene, drenajul ventricular extern și hemicraniectomia în cazuri rare, care pun viața în pericol.
- În cazurile de ADEM fulminant și refractar, au fost utilizate terapii imunodepresive precum Rituximabum și/sau Cyclophosphamidum* cu unele rezultate pozitive [36, 37].
- Cu toate acestea, marea majoritate a cazurilor de ADEM pediatric răspund bine la terapiile de prima și a doua linie, iar lipsa răspunsului așteptat ar trebui să crească suspiciunea pentru diagnostice alternative și luarea în considerare a impactului sechelelor ADEM, cum ar fi hemoragia, creșterea presiunii intracraniene și leziune hipoxic-ischemică.
- Trebuie continuată monitorizarea atentă a protecției căilor respiratorii la pacienții cu stare mentală alterată și escaladată la ventilație mecanică dacă este necesar.
- Alte măsuri de susținere includ medicamentele anticonvulsivante (*tabelul 10, 11*), corectarea tulburărilor hidrice și electrolitice și anticoagularea profilactică pentru prevenirea trombozei venoase profunde la pacienții cu risc crescut (*vezi PCN „Accidentul vascular cerebral la copil”*) [28].

Notă: * preparatul nu este înregistrat în RM

Tabelul 8. Tratamentul empiric pentru suspiciunea de encefalită și meningită bacteriană (Ghidul Britanic) [48]

Vârsta	Tratamentul
28 zile - <3 luni	Aciclovirum 20 mg/kg IV de 3 ori pe zi Ceftriaxonum 80 mg/kg o dată pe zi Amoxicillinum 50 mg/kg de 4 ori pe zi
3 luni – <12 ani	Aciclovirum 500 mg/m ² IV de 3 ori pe zi Ceftriaxonum 80 mg/kg o dată pe zi
de la 12 ani	Aciclovirum 10 mg/kg IV de 3 ori pe zi Ceftriaxonum 80 mg/kg o dată pe zi

Tabelul 9. Tratamentul empiric pentru meningită și encefalită sugerat de Ghidul Australian [49]			
Grupul de vârstă	Microorganisme frecvente	Antibiotic empiric	Dexamethasonum
Meningită			
0-2 luni	Streptococii Grupului B (GBS), Escherichia coli, Listeria monocytogenes (rare)	Benzylpenicillinum 60 mg/kg IV fiecare 12 ore (prima săptămână de viață) fiecare 6-8 ore (săptămâna 2-4 de viață) fiecare 4 ore (după săptămâna 4 de viață) și Cefotaximum 50 mg/kg (max 2 g) IV fiecare 12 ore (prima săptămână de viață), fiecare 6-8 ore (săptămâna 2-4 de viață), fiecare 6 ore (>săptămâna 4 de viață)	Nu se recomandă
≥2 luni	Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae tip B, Streptococcus pneumoniae	Ceftriaxonum 50 mg/kg (max 2 g) IV fiecare 12 ore sau Cefotaximum 50 mg/kg (max 2 g) IV fiecare 6 ore Adăugați Vancomycinum dacă pe colorația Gram sunt coci Gram pozitivi	0.15 mg/kg (max 10 mg) IV fiecare 6 ore timp de 4 zile
Encefalită			
	Virus Herpes Simplex Mycoplasma pneumoniae Alte virusuri: EBV, CMV, HHV6, Influenza Arbovirusuri	Aciclovirum 20 mg/kg IV fiecare 12 ore (<30 săptămâni de gestație), fiecare 8 ore (>30 săptămâni de gestație până la <3 luni vârsta corijată) 500 mg/m ² sau 20 mg/kg IV fiecare 8 ore (3 luni-12 ani) 10 mg/kg IV fiecare 8 ore (>12 ani) Luați în considerare adăugarea de Azithromycinum	Nu se recomandă

Notă. Utilizarea concomitentă a ceftriaxonum cu anticoagulante orale poate crește efectul anti-vitamina K și riscul de sângerare. Se recomandă ca raportul internațional normalizat (INR) să fie monitorizat frecvent, iar posologia medicamentului anti-vitamină K să fie ajustată în consecință, atât în timpul, cât și după tratamentul cu ceftriaxonum.

Tabelul 10. Medicație pentru crize convulsive acute, Ghidul Australian actualizat 2020		
Prima linie		
Medicație	Doză. Forma farmaceutică	Comentarii
Midazolamum	0,15 mg/kg IV/IM (max 10 mg) 0,3 mg/kg bucal/IN (max 10 mg) Soluție injectabilă/perfuzabilă 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml	
Diazepamum	0,3 mg/kg IV/IO (max 10 mg) Soluție injectabilă 5 mg/ml Soluție rectală 5 mg/2,5 ml	Preferabil doză IV. A nu se da IM
A doua linie		
Phenytoinum	Doza de încărcare 20 mg/kg IV/IO	Administrați nediluat într-o venă mare pe o perioadă de 20 de minute (rata maximă de 50 mg/min) la un pacient

	Soluție injectabilă 50 mg/ml	monitorizat. Nu se administrează la vârsta <1 lună.
Levetiracetamum * forma farmaceutică pentru administrarea intravenoasă nu este înregistrată în RM	40 mg/kg IV/IO (max 3g) Comprimate 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg; granule drajefiate în plic 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg.	Diluati la 50 mg/mL și infuzați pe o perioadă de 5 minute.
Phenobarbitalum	20 mg/kg IV/IO (Max 1g) Soluție injectabilă 200 mg/ml, comprimate 100 mg	Diluati la 20 mg/mL sau mai puțin și infuzați pe o perioadă de 20 de minute (rata maximă de 30 mg/min) la un pacient monitorizat. Opriți perfuzia când criza încetează. Utilizat frecvent în convulsiile neonatale.
A treia linie		
Propofolum	2,5 mg/kg IV/IO administrat imediat, urmat de perfuzie la 1-3 mg/kg/oră. Emulsie injectabilă/perfuzabilă 10 mg/ml, 20 mg/ml	Pentru convulsii refractare care necesită inducție rapidă și ventilație. Se utilizează doar cu implicarea personalului superior care are experiență în gestionarea căilor aeriene. Atenție la hipotensiune.
Thiopentalum natricum	2-5 mg/kg IV/IO administrat lent, urmat de o perfuzie la 1-4 mg/kg/oră. Pulbere pentru soluție injectabilă 0,5 g, 1 g	
Midazolamum perfuzie	1 mcg/kg/min	
Ketaminum	1-2 mg/kg Soluție injectabilă 50 mg/ml	
Pyridoxinum	100 mg IV Soluție injectabilă 50 mg/ml	Luați în considerare la copiii de până la 6 luni cu convulsii refractare la anticonvulsivantele standard.

Tabelul 11. Medicamentele antiepileptice pentru tratamentul copiilor cu crize convulsive, ILAE 2015 [50]

Tipul epilepsiei	Terapia antiepileptică	Eficacitatea	Puterea recomandării	Recomandare AAN
Crize focale	Levetiracetam	Eficient	Puternică	A
	Topiramatum	Ineficient	Puternică	A
	Lamotriginum	Ineficient	Puternică	A
	Gabapentinum	Ineficient	Puternică	A
	Oxcarbazepinum*	Ineficient	Puternică	A
	Felbamatum	Nu sunt date		U
	Tiagabinum*	Nu sunt date		U
Crize generalizate	Zonisamidum	Nu sunt date		U
	Levetiracetam	Posibil eficient	Slabă	C
	Natrium valproatum	Posibil eficient	Slabă	C

	Lamotriginum Topiramatum Clobazamum	Posibil eficient Posibil eficient Posibil eficient	Slabă Slabă Slabă	C C C
Spasme epileptice	Doze mici de ACTH Doze mari de ACTH Prednisonum* Vigabatrinum*	Probabil eficient Probabil eficient Posibil eficient Posibil eficient	Puternică Puternică Slabă Slabă cu excepția Sclerozei tuberoase	B B C C
Crize provocate sau situaționale	Carbamazepinum Phenobarbitalum	Posibil eficient Ineficient	Slabă Slabă	C B

Tabelul 12. Medicamente pentru controlul durerii

Durere musculară

Paracetamol	>1 lună, 10-15 mg/kg/doză, maximal 4 prize Suspensie orală 120 mg/5 ml, 24 mg/ml; soluție perfuzabilă 10 mg/ml; supozitoare 50 mg, 125 mg, 250 mg; comprimate 500 mg
Ibuprofen	>3 luni, 7,5-10 mg/kg/doză, maximal 3 prize Suspensie orală 20 mg/ml, 100 mg/5 ml; capsule, comprimate filmate 200 mg, 400 mg
Naproxen	>2 ani, 5 mg/kg/doză, 2 prize Comprimate 250 mg, 500 mg, comprimate filmate 275 mg, 550 mg

Durere neuropatică

Amitriptylin	> 6 ani: (off-label) 0,5-2 mg/kg o dată pe zi, seara, doza inițială 0,1 mg/kg se titrează lent timp de 2-3 săptămâni. Ziua 1-4: 0.2 mg/kg (10 mg maximum), enteral, fiecare seară Ziua 5-8: 0.4 mg/kg, oral, fiecare seară Creșterea dozei fiecare 4-5 zile cu 0.2 mg/kg pe zi Comprimate 25 mg; soluție injectabilă 10 mg/ml Preparatul se va administra în corespundere cu indicațiile și contraindicațiile recomandate, indicate în instrucție
Carbamazepin	< 6 ani: inițial 2-5 mg/kg/doză per os, 2 prize (max 100 mg/doză); titrarea dozei săptămânal (maximum 35 mg/kg/24 hr) 6-12 ani: inițial 5 mg/kg/dose per os, 2 prize (max 100 mg/doză); crește cu până la 100 mg/zi pe săptămână (Maximum 1000 mg/24 ore) > 12 ani: inițial 200 mg/doză per os, 2 prize. De crescut doza cu <200 mg/zi pe săptămână (maximum uzual: 1000-1200 mg/zi) Comprimate 200 mg, 400 mg; comprimate cu eliberare prelungită 150 mg, 300 mg, 600 mg; Suspensie orală 100 mg/5 ml
Gabapentin	(off-label) 2 – 11 ani: Ziua 1 – 5: 10mg/kg o data pe zi (max. doza unică 300mg) Ziua 2 – 5: 10mg/kg de 2 ori pe zi (max. doza unică 300mg) Din ziua 3 – 5: 10 mg/kg de 3 ori pe zi (max. doză unică 300 mg) Se mărește în continuare, dacă este necesar, până la maximum 20 mg/kg/doză (max. doză unică 600 mg) De la 12 ani:

	Inițial 300 mg o data pe zi - pentru ziua 1, apoi 300 mg de 2 ori/zi - pentru ziua 2, apoi 300 mg de 3 ori pe zi - pentru ziua 3, apoi crește în trepte de 300 mg la fiecare 3 – 7 zile, în 3 prize divizate. Doza zilnică maximă 3600 mg/zi. Capsule 300 mg, 400 mg Viteza de titrare după primele 3 zile variază între la fiecare 3 zile pentru un regim rapid până la o creștere la fiecare una până la două săptămâni la copiii debilitați sau atunci când iau alte medicamente deprimante ale SNC (pentru a minimiza efectele adverse). Preparatul se va administra în corespundere cu indicațiile și contraindicațiile recomandate, indicate în instrucție
--	--

C.2.3.8. Complicații

Caseta 15. Complicațiile ADEM [38]

- Ocazional, au fost raportate complicații cardiace rare [38, 39]. Infecțiile cu rubeola și varicela au fost asociate cu un rezultat mai slab [25].

C.2.3.9. Evoluția

Caseta 16. Evoluția bolii

- În cele mai multe cazuri, ADEM are un curs monofazic și este autolimitat, cu revenirea la starea neurologică de bază în decurs de 3 luni de la apariția simptomelor.
- Ocazional, au fost raportate un subgrup de pacienți ADEM cu tulburări recidivante, inclusiv DEM recurent (RDEM), DEM multifazic (MDEM), tulburări ale spectrului de neuromielită optică (NMOSD) și scleroză multiplă [19].
- Simptomele clinice și leziunile RMN legate de ADEM vor regresa în timp în urma imunoterapiei acute.
- Până la 3 luni de la atacul inițial, majoritatea deficitelor neurologice acute se vor rezolva, iar leziunile cerebrale asociate vor demonstra o îmbunătățire semnificativă sau o rezoluție completă la neuroimagistică.
- Urmărirea RMN a creierului la 3-6 luni este recomandată pentru a supraveghea evoluția leziunilor ADEM și pentru a verifica dacă acestea regresează într-un model observat frecvent cu ADEM. Acest studiu poate servi, de asemenea, ca punct de referință pentru comparație cu episoade viitoare de demielinizare acută posibilă [5].

C.2.3.10. Supravegherea pacienților

Caseta 17. Supravegherea bolii

- ADEM monofazic este definit ca lipsa de activitate ulterioară a bolii, evidențiată prin lipsa de atacuri clinice sau dovezi radiologice de noi leziuni ale creierului la 3 luni după episodul inițial.
- Follow-up clinic și imagistica prin RMN pe termen lung sunt utile pentru confirmarea diagnosticului de ADEM monofazic.
- În dependență de manifestările clinice și imagistice diagnosticul poate fi modificat spre ADEM multifazic sau SM dacă sunt recăderi clinice sau leziuni noi pe RMN.
- Deși nu există un consens, unii specialiști recomandă urmărirea imagistică prin RMN pe o perioadă de 5 ani pentru a se asigura că nu este o nouă activitate inflamatorie după un atac inițial de ADEM.
- Când copilul este externat, trebuie recomandat să nu primească niciun vaccin viu timp de 3 luni după întreruperea tratamentului cu Prednisolonum.
- În ADEM monofazic, copiii fac de obicei o recuperare aparent completă, de obicei peste 4-6 săptămâni după fenomenul inițial al bolii.
- O minoritate din copii pot avea deficite cognitive și/sau fizice persistente, inclusiv dificultăți de atenție, viteză mai lentă de procesare, deficite în integrarea vizual-motorie și

funcționare executivă deficitară [29].

- Urmărim copiii la fiecare 6-12 luni după ADEM pentru a evalua apariția sechelelor cognitive sau comportamentale ale bolii, cum ar fi dificultăți specifice de învățare, oboseală cognitivă și fizică, tulburări cu deficit de atenție/hiperactivitate, tulburări de dispoziție și convulsii, printre altele. Atunci când există îngrijorare pentru aceste probleme poate fi utilă o evaluare neuropsihologică pentru a ghida așteptările părinților și pentru a facilita acomodarea școlară adecvată [5].

C.2.3.11. Reabilitarea pacienților

Caseta 18. Îngrijiri și terapii de susținere

- Chiar dacă majoritatea copiilor prezintă o recuperare clinică excelentă și o normalizare a rezultatelor RMN, au fost observate sechele neurologice, în special la copiii înainte de vârsta de 5 ani [43]. Cele mai frecvente sechele includ tulburări cognitive, epilepsie, deficite vizuale și motorii (slăbiciune, spasticitate, ataxie) și tulburări de vorbire.
- În aceste cazuri, este important începerea unui program de reabilitare timpurie pentru a asigura mobilizarea și îmbunătățirea mersului, a forței musculare, a abilităților de coordonare și a abilităților cognitive [44].
- În timp ce un copil primește imunoterapii, deficitele motorii grosiere, motorii fine și ale funcției de vorbire/degluțiție pot fi evaluate de terapeuții și medicii de reabilitare. Inițierea timpurie a terapiei fizice, ocupaționale și logopedice, atunci când este cazul, poate ajuta la facilitarea recuperării precoce și complete [45].

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	Personal: • Medicul de familie • Asistent medical/asistentă medicală de familie Aparataj, utilaj: • tonometru; • fonendoscop; • pulsoximetru; • taliometru; • panglica-centimetru; • cântar; • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea hemoglobinei, ALT, AST, bilirubinei totale și fracțiilor ei, VSH, proteinei C reactive, feritinei. Medicamente conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010. Medicamente pentru prescriere: • Glucocorticoizii: Prednisonum* • IPP: Omeprazolum • Antibacteriene/antivirale: Ceftriaxonum, Aciclovirum • Anticonvulsivantele: Midazolam, Diazepamum, Levetiracetam, Vigabatrinum*, Carbamazepinum, Gabapentinum • Analgezice-antipiretice: Paracetamolum, Ibuprofen • Antidepresive: Amitriptylinum
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA	Personal: • Medic pediatru • Medic neurolog pediatru • Kinetoterapeut • Medic ortoped • Logoped • Medic genetician • Asistent medical/asistentă medicală Aparataj, utilaj: • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • pulsoximetru • oftalmoscop • taliometru • panglica-centimetru • cântar • oftalmoscop • cabinet de diagnostic funcțional • cabinet imagistic • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea parametrilor serici și ai LCR • cabinet de psihoterapie

	Medicamente pentru prescriere: • Glucocorticoizii: Prednisonum* • IPP: Omeprazolum • Antibacteriene/antivirale: Ceftriaxonum, Aciclovirum • Anticonvulsivantele: Midazolam, Diazepamum, Levetiracetam, Vigabatrinum*, Carbamazepinum, Gabapentinum • Analgezice-antipiretice: Paracetamolum, Ibuprofenum • Antidepresive: Amitriptylinum
D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (municipală, republicană)	Personal: • Medici de urgență • Medic specialist în anestezie și terapie intensivă pediatrică • Medic neurolog pediatru • Medic neurochirurg pediatru • Medic specialist în radiologie și imagistică medicală • Medic specialist în medicina de laborator • Medic microbiolog • Medic oftalmolog pediatru • Psiholog • Farmacist • Asistent medical al medicului specialist în anestezie și terapie intensivă • Asistent medical al medicului neurochirurg • Tehnician radiolog Aparataj, utilaj: • Tonometru, fonendoscop • electrocardiograf • pulsoximetru • oftalmoscop • taliometru • panglica-centimetru • cântar • oftalmoscop • cabinet de diagnostic funcțional • cabinet imagistic • laborator clinico-imunologic standard pentru determinarea parametrilor serici și ai LCR • cabinet de recuperare medicală • cabinet de psihoterapie Medicamente: 1. Terapia de prima linie - Glucocorticoizii: Methylprednisolonum, Dexamethasonum, Prednisonum* 2. Terapie de linia a doua - Plasmafereza - Imunomodulatoare: Immunoglobulinum humanum intravenos, Rituximabum - Imunodepresive: Cyclophosphamidum*. 3. Terapie generală - Anestezice generale: Thiopentalum natricum, Ketaminum, Propofolum, Pentobarbitalum sodium*. - Diureticele osmotice: Mannitolum*, Glycerolum*, - Diureticele de ansă: Furosemidum. - Antibioticele: Amoxicillinum, Benzylpenicillinum, Azitromicinum, Ceftriaxonum, Vancomicina - Antivirale: Aciclovirum - Anticonvulsivantele: Midazolam, Diazepamum, Levetiracetam, Phenytoinum, Phenobarbitalum, Midazolamum perfuzie, Pyridoxinum, Vigabatrinum, ACTH, Natrium valproatum, Lamotriginum, Topiramatum, Clobazamum, Gabapentinum. - Antidepresive: Amitriptylinum - Analgezice-antipiretice: Paracetamolum - Antiinflamatoare nesteroidiene: Ibuprofenum, Naproxenum

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Sporirea numărului de pacienți, cărora li s-a stabilit diagnosticul de ADEM.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de ADEM, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele zile de la debutul bolii (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de ADEM, cărora li s-a stabilit diagnosticul în primele zile de la debutul bolii pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ADEM în vârstă de până la 18 ani care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.
2.	Sporirea calității în examinările clinice și paraclinice ale pacienților cu ADEM.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de ADEM, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Encefalomielita acută diseminată” (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de ADEM, care au fost supuși examenelor clinice și paraclinice obligatorii, conform recomandărilor din PCN „Encefalomielita acută diseminată” (pe parcursul ultimului an X 100)	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ADEM în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	Sporirea calității tratamentului la pacienții cu ADEM.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de ADEM, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN “Encefalomielita acută diseminată” (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de ADEM, cărora li s-a indicat tratament conform recomandărilor din PCN “Encefalomielita acută diseminată” pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ADEM în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	Sporirea numărului de pacienți cu ADEM supravegheați conform recomandărilor din PCN “Encefalomielita acută diseminată”.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de ADEM, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN “Encefalomielita acută diseminată” (în %).	Numărul pacienților cu diagnosticul de ADEM, care au fost supravegheați conform recomandărilor din PCN “Encefalomielita acută diseminată” pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ADEM în vârstă de până la 18 ani, care sunt supravegheați de către medicul de familie pe parcursul ultimului an.
6.	Sporirea numărului de pacienți cu ADEM, cu minimizarea complicațiilor severe.	Ponderea pacienților cu diagnosticul de ADEM la care se previne apariția sechelelor cognitive și comportamentale (în %).	Numărul de pacienți cu diagnosticul de ADEM în vârstă de până la 18 ani, la care se previne apariția sechelelor cognitive și comportamentale pe parcursul ultimului an X 100.	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de ADEM în vârstă de până la 18 ani, care se află sub supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an.

Fișa standardizată de audit medical

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, parafa
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
CONSULTAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data stabilirii diagnosticului	Data (DD: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Adresarea primară a pacientului	
- Asistența medicală primară	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
- Asistența medicală spitalicească	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
SCREENING	
Interviul clinic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
CRITERII DE SPITALIZARE	
Gravitatea stării generale,	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Parametrii paraclinici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Vârsta copilului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
DIAGNOSTICUL	
Aprecierii manifestărilor clinice și a dereglărilor comcomitente	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Aprecierii parametrilor esențiali	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Evaluarea parametrilor specifici	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Efectuarea diagnosticului diferențiat	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Comorbidități	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
TRATAMENTUL	
Alimentația și particularitățile alimentației în dependență de vârstă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Terapia medicamentoasă	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Tratamentul adjuvant și a comorbidităților	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Precizarea programului terapeutic	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
Stabilirea parametrilor de eficiență a tratamentului	0= da; 1= nu; 9= nu se cunoaște.
MONITORIZARE ȘI MEDICAȚIE	
Data externării	Include și data transferului la alt spital. (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = Necunoscută
Prescrierea tratamentului la externare	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Calitatea și durata tratamentului de susținere	nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Supravegherea pacientului la medicul de familie	0= da; 1= nu;
Supravegherea pacientului la medicul specialist	0= da; 1= nu;

Ghidul părintelui și copilului cu ADEM

Generalități. Encefalomielita acută diseminată (ADEM) este o afecțiune inflamatorie rară care afectează creierul și măduva spinării. De multe ori urmează unei infecții minore, cum ar fi o răceală, și este rezultatul programării greșite a sistemului imunitar și activării celulelor imune pentru a ataca mielina sănătoasă (un strat protector gras) care acoperă nervii.

Care sunt simptomele ADEM? ADEM se agravează de obicei destul de repede în câteva ore sau zile. Simptomele pot include greață și vărsături, dureri de cap, iritabilitate și somnolență, instabilitate sau incapacitate de a merge, probleme cu vederea, slăbiciune sau furnicături în anumite zone ale corpului. În cazuri severe pot apărea convulsii. Simptomele depind de locul unde în creier sau măduva spinării au loc inflamația și tumefierea.

Cum este diagnosticat ADEM? ADEM poate fi dificil de diagnosticat și necesită adesea teste speciale. De asemenea, este important ca medicii să ia în considerare alte posibile cauze de inflamație și infecție în mod similar. Pentru a exclude aceste condiții, ar putea fi necesare analize de sânge și o puncție lombară. O puncție lombară implică prelevarea unei cantități mici de lichid cefalorahidian (lichidul care înconjoară creierul și coloana vertebrală) din partea inferioară a coloanei vertebrale a copilului dumneavoastră. Aceasta este pentru a verifica prezența anumitor proteine care ar putea indica inflamație.

O scanare imagistică prin RMN a creierului (și uneori a coloanei vertebrale) va fi cea mai utilă în stabilirea diagnosticului de ADEM. Pentru scanarea RMN se folosește un câmp magnetic pentru a fotografia creierul și coloana vertebrală. Acesta va permite medicului să vadă dacă mielina din jurul creierului și măduvei spinării a fost deteriorată. Uneori, un colorant (contrast) va trebui administrat intravenos (într-o venă folosind un ac) în timpul scanării, pentru a ajuta vizualizarea mai clară a zonelor implicate.

Tratamentul pentru alte cauze, cum ar fi infecția creierului (encefalita), poate fi început înainte de a face acest lucru.

Cum este tratat ADEM? Tratamentul cu glucocorticoizi poate ajuta la reducerea unor simptome și poate opri simptomele noi în curs de dezvoltare. Odată ce este stabilit diagnosticul, glucocorticoizi sunt administrați de obicei într-o venă o dată pe zi pentru următoarele trei până la cinci zile. Cei mai tineri oameni încep să se simtă mai bine rapid și își revin complet.

Dacă, deși nu există semne de îmbunătățire în câteva zile, este posibil să fie nevoie să se ia în considerare alte tratamente.

Pentru majoritatea copiilor și tinerilor, recuperarea începe în câteva zile și continuă până la un an. Unii, totuși, continuă să aibă simptome precum vedere încețoșată, slăbiciuni sau amorțeală.

Odată ce echipa care se îngrijește de copilul dumneavoastră consideră că este momentul potrivit, veți fi externat fie la spitalul local, fie acasă. Dacă nu există noi preocupări, medicul pediatru local va continua să aibă grijă de copilul dumneavoastră.

Sugerăm că orice vaccinare de rutină este amânată, dacă este posibil, cu cel puțin șase luni după atacul ADEM, dar în mod clar acest lucru trebuie să fie echilibrat cu riscurile de a fi nevaccinat.

Copilul meu va dezvolta scleroză multiplă (SM)? ADEM și SM sunt ambele afecțiuni cauzate de programarea greșită la nivel de sistem imunitar al organismului și de atacul asupra învelișului de mielină a sistemului nervos central. Un număr mic de copii cu ADEM vor continua și vor dezvolta alte atacuri de demielinizare și posibil SM. Cu toate acestea, caracteristicile tipice observate în ADEM de somnolență, iritabilitate și febră sunt mai puțin frecvente la un prim atac de SM. Medicul dumneavoastră va putea discuta acest lucru în continuare cu dumneavoastră pe baza simptomelor specifice ale copilului dumneavoastră și a rezultatelor imagistice (RMN). De asemenea, vi se poate cere să ajutați în cercetare pentru a ne permite să răspundem mai bine la aceste întrebări la timp.

Care sunt perspectivele copiilor și tinerilor cu ADEM? ADEM apare de obicei o singură dată, uneori de două ori. Atacurile multiple sunt foarte rare, așa că pot necesita teste și discuții suplimentare pentru a confirma diagnosticul.

BIBLIOGRAFIE

1. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. In: *Mult Scler.* 2013; 19:1261-7. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>.
2. Ketelslegers, I.A.; Visser, I.E.R.; Neuteboom, R.F.; Boon, M.; Catsman-Berrevoets, C.E.; Hintzen, R.Q. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. In: *Mult. Scler. J.* 2011, 17, 441–448.
3. Koelman, D.L.H.; Mateen, F.J. Acute disseminated encephalomyelitis: Current controversies in diagnosis and outcome. In: *J. Neurol.* 2015, 262, 2013–2024.
4. https://eyewiki.aaio.org/Acute_Disseminated_Encephalomyelitis
5. Wang, C.X. Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. In: *Pediatr Drugs.* 2021; 23, 213–221. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00441-7>
6. Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al. Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. In: *Neurologi.* 2009; 72:232–9.
7. Leake JA, Albani S, Kao AS, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. In: *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23:756–64.
8. Banwell, B.; Tenenbaum, S.; Lennon, V.A.; Ursell, E.; Kennedy, J.; Bar-Or, A.; Weinshenker, B.G.; Lucchinetti, C.F.; Pittock, S.J. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. In: *Neurology* 2007; 70, 344–352.
9. Cole J, Evans E, Mwangi M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria. In: *Pediatr Neurol.* 2019; 100: 26–34.
10. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, et al. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. In: *Neurology.* 2011; 77:1143–8.
11. Pavone P, Pettoello-Mantovano M, Le Pira A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term prospective study and meta-analysis. In: *Neuropediatrics.* 2010; 41:246–55.
12. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. In: *Mult Scler.* 2013; 19:76–86
13. Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. In: *Neurol India.* 2002; 50:238–43.
14. Anilkumar AC, Foris LA, Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. [Updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
15. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria. In: *Pediatr Neurol.* 2019; 100:26-34.
16. Paolilo RB, Deiva K, Neuteboom R, Rostasy K, Lim M. Acute disseminated encephalomyelitis: current perspectives. In: *Children (Basel).* 2020; 7:210.
17. Lim H, Hwang SK, Lee YJ, Kwon S. The Wide Variety of Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: A Clinical Perspective. In: *Ann Child Neurol.* 2022; 30(4):155-163.
18. Massa S, Fracchiolla A, Neglia C, Argentiero A, Esposito S. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. In: *Children (Basel).* 2021; 8:280.
19. Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. In: *J Child Neurol.* 2011; 26:675–82.
20. Santoro, J.D., Chitnis, T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. In: *Neuropediatrics.* 2019; 50, 273–279.
21. Steiner, I., Kennedy, P.G.E. Acute disseminated encephalomyelitis: Current knowledge and open questions. In: *J. Neurovirol.* 2015, 21, 473–479.
22. Filippi, M., Rocca, M.A. Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: *White Matter Dis.* 2020; 109–125.
23. Lin, C.-H., Jeng, J.-S. Hsieh, S.-T. Yip, P.-K., Wu, R.-M. Acute disseminated encephalomyelitis: A follow-up study in Taiwan. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78, 162–167.
24. Berzero, G., Cortese, A., Ravaglia, S., Marchioni, E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. In: *Expert Rev. Neurother.* 2015; 16, 83–101.
25. Chitnis, T. Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. In: *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2019; 25, 793–814.
26. Tenenbaum, S.; Chitnis, T.; Ness, J.; Hahn, J.S.; The International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. In: *Neurology.* 2007; 68, 23–36.
27. Jakimovski, D., Awan, S., Eckert, S.P. et al. Multiple Sclerosis in Children: Differential Diagnosis, Prognosis, and Disease-Modifying Treatment. In: *CNS Drugs.* 2022; 36, 45–59. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00887-w>
28. Alroughani, R., Boyko, A. Pediatric multiple sclerosis: a review. In: *BMC Neurol.* 2018; 18, 27. <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1026-3>

29. Alexander M, Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis: Treatment guidelines. In: *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14(Suppl 1): S60-4. doi: 10.4103/0972-2327.83095. PMID: 21847331; PMCID: PMC3152158.
30. Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL, Blaser SI, Banwell BL, Hetherington CR. Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. In: *Pediatr Neurol*. 2003; 29:117-23.
31. Rossor T, Benetou C, Wright S, Duignan S, Lascelles K, Robinson R, et al. Early predictors of epilepsy and subsequent relapse in children with acute disseminated encephalomyelitis. In: *Mult Scler*. 2020; 26:333-42.
32. Pohl D, Alper G, Van Haren K, Kornberg AJ, Lucchinetti CF, Tenenbaum S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome. In: *Neurology*. 2016; 87(9 Suppl 2): S38-45.
33. Borrás-Novell C, García Rey E, Pérez Baena LF, et al. Therapeutic plasma exchange in acute disseminated encephalomyelitis in children. In: *J Clin Apher*. 2015; 30:335–9. <https://doi.org/10.1002/jca.21388>.
34. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, et al. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. In: *Neurology*. 2000; 54:1370–2. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1370>.
35. Narayan RN, Wang C, Greenberg BM. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and increased intracranial pressure associated with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies. In: *Pediatr Neurol*. 2019; 99:64–8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.03.009>.
36. Orbach R, Schneebaum Sender N, Lubetzky R, et al. Increased intracranial pressure in acute disseminated encephalomyelitis. In: *J Child Neurol*. 2019; 34:99–103. <https://doi.org/10.1177/0883073818811541>.
37. Ayed H, Chaudhary MW, AlBaradie R, et al. Use of cyclophosphamide in a child with fulminant acute disseminated encephalomyelitis. In: *Child Neurol Open*. 2018; 5:2329048X18754631.
38. Makuuchi Y, Nishimoto M, Yamamoto K, et al. Successful treatment with rituximab in acute disseminated encephalomyelitis with whole spinal cord involvement following HLA haploidentical transplantation. In: *Rinsho Ketsueki*. 2018; 59:2588–93.
39. Chan, K.H., Lee, R., Lee, J.C., et al. Central nervous system inflammatory demyelinating disorders among Hong Kong Chinese. In: *J. Neuroimmunol*. 2013, 262, 100–105. [
40. Lademann, H., Bertsche, A., Petzold, A., et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis with Seizures and Myocarditis: A Fatal Triad. In: *Medicina*. 2020; 56, 277.
41. Bigi, S., Banwell, B., Yeh, E.A. Outcomes After Early Administration of Plasma Exchange in Pediatric Central Nervous System Inflammatory Demyelination. In: *J. Child. Neurol*. 2014, 30, 874–880.
42. Yae, Y., Kawano, G., Yokochi, T., et al. Fulminant acute disseminated encephalomyelitis in children. In: *Brain Dev*. 2019, 41, 373–377.
43. Takata, T., Hirakawa, M., Sakurai, M., Kanazawa, I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: Successful treatment with hypothermia. In: *J. Neurol. Sci*. 1999, 165, 94–97.
44. Miranda, G., Ramos, E. Chronic Sequelae of Acute Disseminated Encephalomyelitis in a Child. In: *PMR* 2010; 2, 868–871
45. Pohl, D., Tenenbaum, S. Treatment of Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: *Curr. Treat. Options Neurol*. 2012, 14, 264–275.
46. Carlisi E, Pavese C, Mandrini S, et al. Early rehabilitative treatment for pediatric acute disseminated encephalomyelitis: case report. In: *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015; 51:341–3.
47. Ayed, H., Chaudhary, M.W., AlBaradie, R., Mir, A. Use of Cyclophosphamide in a Child with Fulminant Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: *Child. Neurol. Open*. 2018, 5, PMC5851101.
48. <http://www.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Encephalitis%20UHL%20Childrens%20Medical%20Guideline.pdf>
49. https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Meningitis_encephalitis/#treatment
50. Wilmshurst JM, Gaillard WD, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97. doi: 10.1111/epi.13057. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122601.