

Focus sulla sclerosi multipla pediatrica

Monica Margoni

Centro Regionale Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Padova

Introduzione

La sclerosi multipla (SM), malattia immuno-mediata infiammatoria, demielinizante e neurodegenerativa cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC), viene comunemente diagnosticata nel (giovane) adulto, ma può essere diagnosticata anche nei bambini/adolescenti. La sclerosi multipla pediatrica, anche chiamata sclerosi multipla ad esordio pediatrico o sclerosi multipla ad esordio precoce, è generalmente definita quando l'esordio clinico avviene prima dei 16 anni (o sotto i 18 anni). Tra il 3 ed il 10% dei pazienti con SM presenta il primo sintomo sotto i 16 anni e meno dell'1% sotto i 10 anni di età⁽¹⁾.

La SM pediatrica presenta caratteristiche cliniche ed un andamento di malattia diversi rispetto alla malattia con esordio in età adulta. Infatti, sia la forma primaria progressiva che la secondaria progressiva sono rare nei bambini/adolescenti. Nel 98% dei casi la malattia si presenta con un andamento a ricadute e remissioni, rispetto all'84% dei pazienti con esordio

in età adulta⁽²⁾. Inoltre, le ricadute cliniche di malattia risultano essere più frequenti nell'esordio pediatrico rispetto all'esordio nell'adulto.

Caratteristiche cliniche

La presentazione clinica all'esordio di malattia differisce da quella dell'adulto, poiché è caratterizzata da un'elevata attività di malattia⁽³⁾; i sintomi sono generalmente polifocali⁽⁴⁾ e si assiste ad un più alto tasso di ricadute nell'anno successivo alla diagnosi⁽⁵⁾.

Tuttavia, nel complesso, i bambini tendono ad avere un'evoluzione migliore dopo il primo attacco clinico di malattia⁽⁶⁾. Presentano, inoltre, una progressione di disabilità più lenta: rispetto agli adulti, il raggiungimento della fase secondaria progressiva avviene dieci anni più tardi⁽¹⁾. Questo sembra essere dovuto, in parte, ai meccanismi di plasticità cerebrale che permettono di recuperare i sintomi/segni derivanti dalle ricadute cliniche. Sebbene il raggiungimento di una progressione confermata di malattia avvenga in un tempo relativamente

lungo, il raggiungimento dei *milestones* di disabilità avviene più precocemente. Il danno assonale compare precocemente nella SM e contribuisce alla disabilità clinica; nella forma pediatrica si assiste ad un danno assonale più esteso rispetto all'adulto⁽⁷⁾. Accanto ai sintomi clinici che sono tipici della demielinizzazione, la SM pediatrica presenta un importante coinvolgimento cognitivo.

In uno studio condotto nel 2008 da Amato *et al.*, coinvolgente 63 pazienti, il 31% (19 pazienti) presentava un deficit cognitivo⁽⁸⁾.

Due studi successivi, pubblicati dallo stesso gruppo di lavoro, hanno documentato un peggioramento delle *performance* cognitive in 42 (75%) pazienti su 56 dopo un periodo di *follow-up* di 2 anni⁽⁹⁾, e nel 56% dei pazienti dopo un *follow-up* di 5 anni⁽¹⁰⁾.

Prevalenza ed incidenza

La prevalenza ed incidenza a livello mondiale della SM pediatrica sono ad oggi sconosciute. Sono tuttavia disponibili dati in letteratura derivanti da

esperienze in diversi Centri (Tab.1). Diversi studi indicano come almeno il 5% della popolazione affetta da SM abbia avuto l'esordio in età pediatrica. Gli studi su popolazione hanno dimostrato che tra l'1.7% e il 5.6% della popolazione affetta da SM ha presentato l'esordio di malattia al di sotto dei 18 anni di età⁽²⁾. L'incidenza, in generale, risulta essere maggiore nella fascia di età tra i 13 ed i 16 anni.

Fattori di rischio

Nella patogenesi della malattia sembra possa giocare un ruolo il virus di Epstein-Barr (EBV). Questo è stato suggerito da uno studio osservazionale multicentrico che ha coinvolto 137 pazienti con SM pediatrica provenienti da 17 Paesi di Nord-Sud America ed Europa⁽³⁾. I controlli erano *matchati* con un rapporto 1:1 per anno di nascita con un paziente affetto da SM, nato nella stessa regione. Sono stati quindi analizzati, tramite ELISA, gli anticorpi IgG diretti contro EBV, citomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster virus, e herpes simplex virus. Centootto (86%) pazienti, indipendentemente dalla regione di provenienza, sono risultati positivi per un'infezione remota da EBV, rispetto al 64% dei controlli sani ($p = 0.0259$). Solo i titoli dell'antigene nucleare anti-EBV erano più alti rispetto ai controlli sani ($p = 0.003$).

Storia naturale di malattia

Ad oggi, in letteratura, non sono presenti molti studi di storia naturale della forma pediatrica di SM, in parte dovuto a problemi metodologici. Nella coorte di Mosca, 67 neo-diagnosi di SM pediatrica sono state osservate per un *follow-up* di 2-13 anni, mentre, nella *coorte* di Vancouver^(1,11), che consisteva di 116 casi, il *follow-up* era di 1-47 anni.

Paese	Numero pazienti	Età	Criteri diagnostici	Prevalenza	Incidenza
Germania	126	< 15 anni	Mc Donald 2005	-	0.64
Olanda	86	< 18 anni	Krupp 2007	-	0.66
Inghilterra	125	1-15 anni	Krupp 2007	-	0.98
Italia (Sardegna)	21	0-18 anni	Krupp 2013	26.92	2.85
Stati Uniti	81	0-18 anni	Krupp 2007	-	1.66
Brasile	125	0-18 anni	Krupp 2007	5.5%*	0.51
Iran	88	0-18 anni	-	-	0.19
Kuwait	122	< 18 anni	Krupp 2013	6	2.1

* Percentuale di pazienti con esordio pediatrico sul totale della popolazione affetta da SM

Tabella 1. Incidenza e prevalenza della sclerosi multipla pediatrica: risultati da diverse coorti.

Entrambe le coorti sono state comparate con una corrispettiva coorte di adulti, al fine di valutare il rischio di progressione di disabilità, utilizzando l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Nella coorte pediatrica, il tempo medio di raggiungimento di un EDSS di 3 e 6 era, rispettivamente, di 23 e 28 anni dall'esordio, rispetto ai 10 ed i 18 anni del gruppo comparatore.

In un altro studio longitudinale prospettico⁽¹²⁾ è stato dimostrato come l'intervallo fra la prima e la seconda ricaduta clinica sia più lungo nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti con esordio in età adulta (5.0 vs 2.6 anni, $p = 0.04$) e che la forma primaria progressiva sia molto meno comune (0.9% vs 8.5%, $p = 0.003$).

La forma secondaria progressiva viene raggiunta più lentamente rispetto all'adulto (32 vs 18 anni, $p = 0.0001$), ma vengono raggiunti i *milestones* di disabilità 7-12 anni prima rispetto all'adulto (EDSS 4.0, 23.8 vs 15.5 an-

ni, $p < 0.0001$; EDSS 6.0, 30.8 vs 20.4 anni, $p < 0.00001$; EDSS 8.0, 44.7 vs 39 anni, $p = 0.02$). Inoltre, dallo studio emerge come un più alto tasso di ricadute all'esordio possa predire una progressione più rapida. Un completo recupero, dall'altro lato, riduce il rischio di progressione (EDSS 4.0) nel lungo termine.

Rischio di conversione

I bambini/adolescenti con una diagnosi all'esordio di Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) presentano un più elevato rischio di convertire in SM rispetto ai pazienti che esordiscono con una encefalomyelite acuta disseminata (ADEM). In uno studio combinato retro- e prospettico su 123 pazienti di età inferiore a 18 anni (mediana 61.5 mesi), la percentuale di conversione da CIS a SM era del 38.8% (26/67 pazienti); da ADEM a SM dell'8.5% (4/47)⁽¹³⁾. Il genere femminile, il coinvolgimento del tronco encefalico ed i criteri neuroradiologici di Callen so-

no risultati predittivi della diagnosi di SM. Inoltre, uno studio condotto su 770 CIS pediatriche⁽¹⁴⁾ ha concluso che il sesso femminile ed un esordio polifocale costituiscono dei fattori di rischio per lo sviluppo di un secondo attacco di SM.

La presenza di bande oligoclonali nel liquido cefalorachidiano, invece, non è risultata un buon indicatore di conversione.

Parametri di risonanza magnetica nucleare

I parametri di risonanza magnetica possono rappresentare un buono strumento per predire il rischio di conversione a SM nei pazienti pediatrici con CIS. In uno studio prospettico condotto in 23 Centri in Canada⁽¹⁵⁾, 284 pazienti eleggibili sono stati seguiti per 3.9 anni. Cinquantasette (20%) pazienti sono stati diagnosti-

cati con SM dopo un periodo di 188 giorni. La presenza alla risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale di una lesione in T1 (HR 20.6) o di una o più lesioni periventricolari (HR 3.34) si associava ad un aumentato rischio di diagnosi di SM pediatrica.

Prognosi

I pazienti con esordio pediatrico raggiungono la fase secondaria progressiva ed i *milestones* di disabilità dieci anni prima rispetto ai pazienti con un esordio in età adulta, anche se con una progressione più lenta⁽²⁾.

In uno studio multicentrico italiano⁽¹⁴⁾ su un'ampia popolazione pediatrica, è stato evidenziato come il trattamento precoce sia il più importante fattore protettivo nel rallentare la progressione dell'EDSS. Le ricadute cliniche dopo la diagnosi, invece, sono risultate essere il fattore di rischio

principale per raggiungere un avanzamento dell'EDSS.

Criteri diagnostici

Diversi criteri diagnostici sono stati proposti per la diagnosi di SM pediatrica. Il criterio più insidioso da soddisfare è rappresentato dalla *no better explanation* in quanto, talvolta, risulta complesso distinguere la SM da altre sindromi demielinizzanti che possono comparire in adolescenza. La classificazione proposta dal *Pediatric International Study Group*⁽¹⁶⁾ è stata utilizzata in diversi studi poiché, al suo interno, sono descritte le varie sindromi demielinizzanti acquisite (ADS), che possono essere il primo segno di SM pediatrica. La classificazione delle ADS, che nasce nel 2007 e ha subito un aggiornamento nel 2013, prevede la descrizione delle seguenti entità: SM pediatrica, neurite ottica,

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



mielite trasversa, sindrome clinicamente isolata, neuromielite ottica, encefalomielite acuta disseminata.

Diversi studi hanno inoltre supportato l'applicazione dei criteri di McDonald del 2010, e successivamente del 2017, per acquisire la diagnosi di SM nei bambini al di sopra degli 11 anni ⁽¹⁷⁾.

Diagnosi differenziale

Come nell'adulto, la disseminazione nel tempo e nello spazio sono criteri essenziali da soddisfare. La SM deve essere differenziata dall'ADEM o dalla neuromielite ottica, ma ci sono anche altre patologie da escludere, come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la neurosarcoide, la sindrome di Sjögren, le leucodistrofie, i disordini metabolici ereditari o le meningo-encefaliti.

Un aspetto estremamente interessante ed importante è rappresentato dall'evoluzione di un iniziale evento demielinizzante a SM. In letteratura sono presenti delle *red flags* da tenere in considerazione, in particolare: la presenza di encefalopatia con febbre, la progressione sin dall'esordio, il coinvolgimento del sistema nervoso periferico o altri organi, l'assenza delle bande oligoclonali nel liquor (il 40-50% dei pazienti con SM pediatrica presenta le bande, una percentuale inferiore rispetto all'adulto) e valori elevati di globuli bianchi e proteine nel liquor ⁽¹⁸⁾.

L'ADEM, tipicamente, presenta un andamento monofasico e generalmente è indotta da infezioni virali o vaccinazioni, come ad esempio varicella virus o morbillovirus.

Crisi epilettiche o disturbi del comportamento sono un sintomo comune d'esordio nell'ADEM. Il quadro neuroradiologico gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale



tra SM e ADEM. Due o più lesioni periventricolari, l'assenza di un *pattern* lesionale diffuso bilaterale e la presenza di *black holes* sono caratteristiche suggestive di SM ⁽¹⁹⁾.

Inoltre, la comparsa di nuove lesioni al *follow-up* suggerisce, a sua volta, una diagnosi di SM.

Disease-modifying therapies

Il trattamento con farmaci di prima linea prevede l'utilizzo dell'interferone beta o del glatiramer acetato. Questi due farmaci presentano un buon profilo di sicurezza, anche nei bambini. In uno studio multicentrico ⁽²⁰⁾ condotto in sette Paesi, non sono stati evidenziati eventi avversi nei 44 bambini studiati. L'età media all'avvio della terapia era di 13 anni; 8 pazienti presentavano meno di 10 anni. Gli effetti indesiderati più frequentemente lamentati erano rappresentati dalla *flu-like syndrome* (35%), dall'incremento degli enzimi epatici (26%) e da reazioni nel sito di iniezione (21%).

In uno studio retrospettivo (REPLAY) condotto su 307 pazienti, emerge come le dosi di IFN β -1a (44 e 22 μ g, tre

volte alla settimana) erano generalmente ben tollerate da bambini e adolescenti, senza la comparsa di reazioni avverse ⁽²¹⁾.

L'esperienza con glatiramer acetato, invece, è molto limitata.

Per quanto riguarda i trattamenti di seconda linea, ad oggi l'unico trattamento approvato per la SM pediatrica è rappresentato da fingolimod. Nel *trial* PARADIGMS ⁽²²⁾, in cui viene confrontata l'azione di fingolimod vs IFN β -1a su una popolazione di 215 pazienti, emerge la superiorità di fingolimod in termini di efficacia. Infatti, fingolimod riduceva maggiormente il tasso di ricadute e l'accumulo di lesioni alla RMN cerebrale rispetto all'interferone in un *follow-up* di 2 anni. Tuttavia, dai risultati emerge una maggior incidenza di effetti indesiderati, fra cui infezioni, leucopenia e convulsioni.

Diversi sono i *trials* clinici randomizzati attualmente in corso: TERIKIDS (teriflunomide), FOCUS (dimetilfumarato) e CONNECT (dimetilfumarato vs IFN β -1a), LEMKIDS (alemtuzumab).

Inoltre, in letteratura, esistono di-

versi studi osservazionali *real-life* di pazienti pediatrici trattati con natalizumab, da cui emerge un buon profilo di efficacia e sicurezza di questo farmaco. In particolare, è stata dimostrata un'elevata azione nel sopprimere l'attività infiammatoria di malattia, con riduzione dell'EDSS da 2.7 a 1.9 ($p < 0.001$)⁽²³⁾.

In uno studio recente condotto su una coorte di 20 pazienti *naïve* trattati con

natalizumab⁽²⁴⁾, è stata dimostrata la *no evidence of disease activity plus* (assenza di ricadute cliniche, incremento di disabilità, attività radiologica e declino cognitivo) a 2 anni dell'80% (16/20 pazienti).

Conclusioni

La SM pediatrica è stata per lungo tempo sottodiagnosticata e sotto-trattata. Presenta peculiari caratte-

ristiche, e l'andamento di malattia è diverso rispetto alla SM con esordio in età adulta. La progressione può essere più lenta rispetto all'adulto grazie alla plasticità cerebrale presente nel bambino/adolescente, ma la disabilità viene raggiunta ad un'età più precoce.

È quindi importante avviare un trattamento precoce al fine di rallentare l'accumulo di disabilità ■

Bibliografia

- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13.
- Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):773-81.
- Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev*. 2003;25(4):229-32.
- Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, et al; US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-31.
- Chitnis T, Krupp L, Yeh A, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011;29(2):481-505.
- Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2015;77(4):655-67.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*. 2008;70(20):1891-7.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010;75(13):1134-40.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology*. 2014;83(16):1432-8.
- Gusev E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):203-7.
- Harding KE, Liang K, Cossburn MD, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):141-7.
- Peche SS, Alshekhlee A, Kelly J, et al. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):329-34.
- Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al; Italian iMedWeb Registry and the MSBase Registry. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol*. 2017;81(5):729-39.
- Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1065-73.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7.
- Hacohen Y, Brownlee W, Mankad K, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Mult Scler*. 2019 Jul 18;1352458519863781.
- Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(6):354.
- Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009;72(11):968-73.
- Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(4):472-6.
- Tenembaum SN, Banwell B, Pohl D, et al; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. 2013;28(7):849-56.
- Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017-27.
- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al; Italian MS Study Group. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. 2013;19(8):1106-12.
- Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*. 2020;267(1):100-5.