

Sclerosi multipla in età pediatrica: gestione e trattamento a lungo termine

Damiano Baroncini

Centro Sclerosi Multipla - Neurologia 2, P.O. di Gallarate (VA), ASST della Valle Olona

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune cronica e recidivante del sistema nervoso centrale che colpisce generalmente giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 40 anni ⁽¹⁾. Talvolta però il processo infiammatorio può interessare persone molto più giovani. Infatti, circa il 5-10% dei casi di SM esordisce in età pediatrica, più frequentemente nell'adolescenza, ma talvolta anche in bambini di età inferiore ai 12 anni ⁽²⁾.

Le caratteristiche della SM pediatrica differiscono dalla forma dell'adulto in vari aspetti. Dal punto di vista clinico, il decorso è prevalentemente a ricadute e remissioni, con una frequenza più elevata degli attacchi acuti ^(3,4). I pazienti pediatrici però hanno una capacità di recupero maggiore e, infatti, il raggiungimento di una disabilità rilevante è posticipato di circa 10 anni rispetto agli adulti, comparando comunque precocemente se si considera solo l'età anagrafica ⁽⁴⁾. Alla risonanza magnetica (RM) le lesioni hanno

caratteristiche più infiammatorie (numero elevato, maggiore edema e captazione di mdc), ma sono meno distruttive, potendo a volte svanire del tutto ⁽⁵⁾. La compromissione cognitiva è relativamente frequente (30-50%) e può avere profonde ripercussioni sullo sviluppo intellettuale, psichico e sociale del bambino ⁽⁶⁾. Particolare attenzione va posta nella diagnosi differenziale con altre patologie infiammatorie (ad esempio ADEM, vasculiti, neuromielite ottica, neurosarcooidosi) ed eredo-degenerative (ad esempio, leucodistrofie), soprattutto nelle forme più precoci di malattia (< 12 anni), ove gli accertamenti paraclinici (per esempio, l'esame del liquor) e le stesse immagini di RM possono essere non dirimenti o addirittura confondenti ⁽⁷⁾.

Opzioni terapeutiche

Una volta posta diagnosi di SM ad esordio pediatrico, le linee guida attuali raccomandano di iniziare un trattamento immunomodulante

preventivo ⁽⁸⁾. Questo atteggiamento terapeutico, in gran parte mutuato dall'esperienza nel trattamento della forma dell'adulto, mira a prevenire la comparsa di nuove lesioni alla RM, ricadute e l'accumularsi di disturbi neurologici che alla lunga possono condurre ad una disabilità permanente in giovane età ⁽⁴⁾.

Come farmaci di prima linea, sono approvati gli interferoni-beta e il glatiramer acetato. Entrambi hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza nei pazienti pediatrici affetti da SM in numerosi studi osservazionali, senza evidenza di eventi avversi gravi ^(9,10).

Nel caso i pazienti non rispondessero alle terapie iniettive o avessero un'evoluzione molto rapida e aggressiva già all'esordio, la terapia con natalizumab può essere considerata. Infatti, anche nella popolazione pediatrica natalizumab è risultato molto efficace nel ridurre l'attività anti-infiammatoria, sia clinica che radiologica ⁽¹¹⁾. Tuttavia, la problematica che limita l'utilizzo

di questo farmaco rimane il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), un'infezione cerebrale opportunistica provocata dal virus JC che può colpire pazienti dopo due anni di terapia con natalizumab, specialmente se trattati precedentemente con immunosoppressori ⁽¹²⁾.

È importante notare che, fino a pochi mesi fa, non esistevano dati di efficacia e sicurezza provenienti da studi clinici basati sull'evidenza nella popolazione pediatrica.

Nel 2018 è stato pubblicato il primo studio randomizzato in doppio cieco che ha dimostrato una maggiore efficacia di fingolimod rispetto a interferone-beta 1a intramuscolo monosettimanale in pazienti pediatrici affetti da SM ⁽¹³⁾, confermando inoltre la sicurezza di entrambi i farmaci anche in questa popolazione.

In questo momento, inoltre, sono in corso sperimentazioni cliniche di fase III su altri farmaci immunomodulanti (dimetil fumarato, alemtuzumab) in pazienti affetti da SM pediatrica, che presto produrranno risultati sicuramente interessanti.

Trattamento e gestione a lungo termine

La SM è una malattia cronica e pertanto richiede un trattamento a lungo termine delle persone affette. È importante disporre di terapie che dimostrino un'efficacia prolungata e che non abbiano problematiche di sicurezza importanti, oltre ad essere ben tollerate.

In uno studio di recente pubblicazione abbiamo affrontato proprio questo argomento, riportando i dati di una corte di pazienti italiani affetti da SM esordita in età pediatrica (età di insorgenza media: 12 anni),



seguiti per un periodo di *follow-up* medio di circa 12 anni (fino a 24 anni per alcuni) ⁽¹⁴⁾. Tutti i pazienti avevano iniziato un trattamento immunomodulante iniettivo di prima linea (interferone beta-1a monosettimanale intramuscolo, interferone beta-1a o 1b trisettimanale, glatiramer acetato sottocute tutti i giorni) intorno ai 14 anni di età. Durante il periodo di osservazione, la maggior parte (85%) ha sospeso dopo circa 5 anni la prima terapia iniziata ed è passata ad altri trattamenti, prevalentemente terapie di II linea (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab). I cambi tra farmaci per ogni paziente sono stati mediamente da 1 a 3, ma circa 1 paziente su 10 ha effettuato almeno 4 o più cambi terapeutici. Il tasso annualizzato medio di ricadute durante i trattamenti immunomodulanti è diminuito molto rispetto alla fase pre-terapia (da 3.2 a 0.3) e il punteggio di disabilità misurato con la scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) è incrementato di soli 0.5 punti in media all'ul-

timo *follow-up*. La maggior parte dei pazienti (89%) al termine dell'osservazione aveva un EDSS ≤ 3.5 .

Nonostante l'assenza di un gruppo di controllo, questi dati supportano l'efficacia a lungo termine dei trattamenti immunomodulanti nella forma pediatrica di SM. Inoltre, l'ultimo punteggio EDSS della nostra coorte è risultato essere molto più basso (mediana: 1,5) rispetto ai primi lavori pubblicati in letteratura ⁽¹⁵⁾, dove i pazienti con SM pediatrica non erano tutti trattati o iniziavano tardivamente una terapia. Questo confermerebbe ancora una volta l'efficacia dei farmaci immunomodulanti nel modificare il decorso della malattia anche nella popolazione pediatrica. Si segnala comunque che uno dei pazienti di questo studio è andato incontro a un decesso secondario a una forma molto grave di SM, all'età di 23 anni. Visto il lungo *follow-up* e i numerosi cambi di terapia, in questo studio non sono stati registrati gli effetti collaterali e le cause d'interruzio-

ne dei singoli farmaci. Il frequente passaggio a terapie di seconda linea suggerisce comunque che, come già ampiamente riportato in letteratura ⁽⁴⁾, i pazienti con SM pediatrica hanno una forma infiammatoria più florida. Durante il *follow-up* è stato registrato un solo evento avverso serio: un caso di PML in una paziente già maggiorenne trattata con natalizumab per più di 24 mesi (precedentemente immunosoppressa e positiva per anticorpi anti-JCV), esitata in una forma di epilessia farmaco-resistente e una lieve compromissione cognitiva.

Analisi esplorative hanno inoltre identificato come possibile fattore prognostico protettivo iniziare un trattamento immunomodulante prima dei 12 anni di età. Questo dato potrebbe essere spiegato da un lato da un maggior funzionamento dei meccanismi neuroprotettivi in età pediatrica e, dall'altro, da una certa immaturità pre-puberale del sistema immunitario, che potrebbe essere più responsivo alle terapie immunomodulanti ⁽¹⁴⁾.

In questo studio, quindi, è emerso come i pazienti con SM pediatrica vadano incontro a numerose modifiche terapeutiche negli anni successivi l'inizio della loro prima terapia, sia per motivi di efficacia che probabilmente di tolleranza, aderenza e sicurezza. Questo dato implica due considerazioni: la prima è che bisognerà sempre di più pensare a un trattamento precoce ad elevata efficacia in questa popolazione, al fine di evitare attacchi acuti e l'accumulo di disabilità. D'altro canto, questi pazienti dovranno essere seguiti e trattati per lungo tempo, per cui sarà sempre necessario considerare anche la sicurezza e tollerabilità della terapia scelta, soprattutto nei



più piccoli. Infatti, nello studio sopra citato il 15% dei pazienti (circa 1 ogni 6) è rimasto in trattamento con la primissima terapia impostata fino all'ultimo *follow-up* (in media 12 anni). Pertanto, i farmaci immunomodulanti iniettivi di prima linea (interferoni-beta e glatiramer acetato) andranno sempre considerati nella valutazione iniziale del trattamento delle forme pediatriche di SM, considerando il loro ottimo profilo di sicurezza, soprattutto nei pazienti più giovani (pre-pubere) che potrebbero rispondere anche meglio a queste terapie.

La gestione della SM pediatrica non è però basata solamente sulla terapia farmacologica, ma richiede una presa in carico del paziente a trecentosessanta gradi. In *primis* va creata un'alleanza terapeutica con tutto il nucleo familiare, in modo che esso sia complementare al neurologo nell'osservazione dei possibili cambiamenti del quadro clinico, nel favorire l'aderenza terapeutica e il corretto monitoraggio dei possibili

li eventi avversi correlati. Inoltre, considerando la frequente presenza di problematiche cognitive e il forte impatto psicologico negativo che una malattia infiammatoria cronica può avere in così giovane età, sarà sempre necessaria una valutazione neuropsicologica completa e ripetuta nel tempo, associando eventualmente un percorso di psicoterapia ove necessario. La gestione a lungo termine del paziente pediatrico potrebbe essere anche favorita da strumenti digitali (come ad esempio, applicazioni per *smartphone*), oramai molto utilizzati dalle nuove generazioni, soprattutto per quei pazienti con problematiche logistiche di afferenza al Centro (come nel caso, ad esempio, di pazienti provenienti da altre regioni).

Infine, vista la rarità di questi pazienti (in particolare dei più piccoli) e la loro elevata attività infiammatoria iniziale, sarebbe ottimale una presa in carico in un Centro altamente specializzato, in modo da garantire una gestione da parte di neurologi

esperti con accesso a tutte le terapie disponibili e, eventualmente, anche a sperimentazioni in corso.

Conclusioni

La gestione a lungo termine dei pazienti pediatrici affetti da SM deve essere dinamica. Infatti, negli anni successivi l'inizio di una terapia immunomodulante iniettiva di prima linea sarà probabile dover effettuare dei cambi terapeutici, sia per motivi di efficacia che per problematiche di tolleranza o sicurezza.

Nei pazienti con elevata attività di malattia non responsivi ai farmaci di

prima linea, o con rapida evoluzione già all'esordio, sarà fondamentale considerare precocemente trattamenti più potenti: natalizumab al momento, probabilmente fingolimod in un prossimo futuro. L'obiettivo principale dovrà sempre essere la riduzione stabile dell'attività infiammatoria, ricordandosi che anche questi pazienti possono andare incontro a un accumulo di disabilità permanente, nonostante la loro iniziale capacità di recupero.

Nonostante ciò, farmaci di prima linea quali interferoni-beta e glatiramer acetato dovranno sempre essere

presi in considerazione nelle fasi iniziali, in quanto alcuni pazienti (circa 1 ogni 6 nel nostro studio) potranno avere un'ottima e prolungata risposta a tali terapie, senza incorrere in eventi avversi severi o inattesi. Per garantire un'adeguata aderenza terapeutica e un corretto monitoraggio della malattia e dei possibili effetti collaterali dei farmaci sarà importante prendere in carico il paziente globalmente, coinvolgendo il nucleo familiare, il pediatra curante e il neuropsicologo del Centro, che dovrà valutare periodicamente il quadro cognitivo e psicologico ■

Bibliografia

1. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005;16(2):327-49.
2. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007; 6(10):887-902.
3. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(1):54-9.
4. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007; 356(25):2603-13.
5. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(11):961-7.
6. 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.
7. Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S, et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S28-37.
8. Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, et al. Pediatric multiple sclerosis: escalation and emerging treatments. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S103-9.
9. Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003;34(3):120-6.
10. 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.
11. Ghezzi A, Moiola L, Pozzilli C, et al. Natalizumab in the pediatric MS population: results of the Italian registry. *BMC neurology*. 2015;15:174.
12. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1870-80.
13. 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(11):1017-1027.
14. Baroncini D, Zaffaroni M, Moiola L, et al; iMED Registry and Gruppo di Studio SM-Società Italiana di Neurologia. Long-term follow-up of pediatric MS patients starting treatment with injectable first-line agents: a multicentre, Italian, retrospective, observational study. *Mult Scler*. 2018 Jan 1:1352458518754364.
15. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002;8(2):115-8.