



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN  
NEUROSCIENZE  
CICLO XXXVIII

COORDINATORE Prof.ssa Maria Pia Amato

Cognition and socio-professional attainment in paediatric-onset Multiple Sclerosis: a 12-year reappraisal

Settore Scientifico Disciplinare MED/26

**Dottorando**

Dott. Angelo Bellinvia

---

*(firma)*

**Tutore**

Prof.ssa Maria Pia Amato

---

*(firma)*

**Coordinatore**

Prof.ssa Maria Pia Amato

---

*(firma)*

Anni 2021/2024

A.	INTRODUZIONE	
1.	LA SCLEROSI MULTIPLA	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Eziopatogenesi ed aspetti anatomopatologici	2
1.3	Diagnosi e screening	11
1.4	Terapia	23
2.	SM ad esordio pediatrico (POMS)	39
2.1	Introduzione e cenni epidemiologici	39
2.2	Criteri diagnostici	40
2.3	Differenze tra POMS e AOMS/LOMS nell'andamento clinico	41
2.4	Terapia modificante il decorso	41
3.	Deficit cognitivi in SM	47
3.1	Introduzione e prevalenza	47
3.2	Fenotipi cognitivi	48
3.3	Il DC in pazienti ad esordio pediatrico	49
3.4	Valutazione del deficit cognitivo nei POMS	50
3.5	Fenotipi cognitivi nei POMS	51
3.6	Evoluzione	52
3.7	Correlati clinici e impatto sociolavorativo	53

### **Parte sperimentale**

B.	INTRODUZIONE	
3.	Studio 1: fattori di rischio e protettivi per deficit cognitivo in pazienti POMS	58
4.	Studio 2: valutazione longitudinale delle traiettorie cognitive a 12 anni e dell'outcome sociolavorativo in una coorte multicentrica di pazienti POMS	68
	Ringraziamenti	82
	Bibliografia	83

## **INTRODUZIONE**

### **1. La Sclerosi Multipla**

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica infiammatoria, demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale (SNC). L'aspetto patologico tipico della malattia è rappresentato dall'accumulo di lesioni demielinizzanti a carico della sostanza grigia (SG) e della sostanza bianca (SB) dell'encefalo e del midollo spinale.

#### **1.1 Epidemiologia**

La SM è una delle malattie neurologiche più studiate in termini epidemiologici ed è la causa primaria di disabilità non traumatica nei giovani adulti. Tale patologia colpisce prevalentemente soggetti in età giovane adulta con un picco di incidenza intorno ai 30 anni, essendo raro l'esordio prima dei 10 anni o oltre i 65 anni di età. Interessando all'esordio tale fascia di età ed essendo un'importante causa di disabilità, ne risulta evidente l'alta rilevanza sociosanitaria(Compston A, 2008).

La SM ha una prevalenza inferiore a 1/100.000 nelle aree equatoriali; 6-14/100.000 nel sud degli USA e nel sud dell'Europa; 30-80/100.000 in Canada, nell'Europa del nord e nel nord degli USA. In Italia la prevalenza è circa 50/100.000, pur essendo molto più alta in Sicilia e Sardegna, dove raggiunge circa 140/100.000. L'incidenza in Italia è circa 2-4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti l'anno(Compston A, 2008; Koch-Henriksen & Sørensen, 2010). La malattia interessa più frequentemente le donne, con un rapporto fra femmine e maschi di 2-3/1: il significato e la causa di tale differenza non sono ancora del tutto chiari, sebbene si ritenga siano legati alla maggiore suscettibilità delle donne al danno immunitario e infiammatorio(Compston et al., 2006).

#### **1.2 Eziopatogenesi ed aspetti anatomopatologici**

L'esatta eziopatogenesi della malattia non è ancora del tutto nota. L'ipotesi ormai considerata più verosimile, perché sostenuta da molteplici evidenze scientifiche, è che la SM sia una malattia multifattoriale autoimmune determinata dall'azione di molteplici possibili agenti ambientali su un soggetto comunque geneticamente predisposto(Compston et al., 2006). A sostegno di tale ipotesi e soprattutto della netta rilevanza dei fattori ambientali, sono cruciali molteplici studi epidemiologici sulle popolazioni migranti: Dean e Kurtzke(Dean & Kurtzke, 1971) osservarono in uno studio del 1971 che soggetti immigrati in Sud Africa prima dei 15 anni presentavano lo stesso rischio di sviluppare la malattia dei nativi Sud Africani, mentre per i soggetti immigrati dopo quell'età il rischio rimaneva uguale a quello della popolazione di origine. Alter e colleghi(Alter et al., 1962) nel 1962 avevano già osservato che in soggetti discendenti da immigrati europei in Israele il rischio era basso così come per le

popolazioni autoctone, mentre per le persone di recente migrazione il rischio era analogo a quello delle popolazioni di origine. Anche in questo caso l'età critica si rivelò essere 15 anni. Questi ed altri dati epidemiologici analoghi suggeriscono evidentemente l'importanza, nella genesi della malattia, di fattori ambientali la cui azione potrebbe attuarsi prima della pubertà.

Molti fattori ambientali possono contribuire al rischio di sviluppare la SM: sostanziali evidenze supportano l'ipotesi di un periodo di suscettibilità a fattori di rischio comportamentali alla SM durante l'adolescenza (Olsson et al., 2016), sebbene l'esposizione ad alcuni fattori potrebbe essere rilevante durante altre fasi della vita (ad es. bassi livelli di vitamina D durante la gravidanza). Tuttavia, l'identificazione del ruolo dello stile di vita o dei fattori di rischio ambientale nella patologia è difficile e grandi studi prospettici sono, con poche eccezioni, rari. Gli agenti ambientali più diffusamente sospettati di svolgere questo ruolo nella patogenesi della SM sono prevalentemente virus (morbillo, parotite, alcuni Herpes Virus fra cui HHV6, EBV, CMV, Corona Virus e Virus parainfluenzali) ed in minor misura altri agenti infettivi, sebbene comunque non sia mai stato identificato un agente specifico né tanto meno nessuna forma di trasmissione interumana, o di altro genere, della malattia (Olsson et al., 2016). Tuttavia, mentre l'evidenza generale sostiene fortemente un ruolo per EBV nell'eziologia della SM, il meccanismo esatto con cui tale infezione potrebbe predisporre alla SM rimane non chiaro; l'ipotesi proposta ed al momento più probabile è rappresentata da un fenomeno di "mimetismo molecolare" determinante una cross-reattività tra cellule linfocitarie T ed anticorpi (Endriz, J., Ho, P. P. & Steinman, 2017). A forte supporto di tale ipotesi un recente studio del 2022 condotto su oltre 10 milioni di pazienti – i cui campioni ematici erano raccolti in maniera longitudinale per via delle analisi obbligatorie condotte all'interno delle forze armate statunitensi - ha dimostrato come vi sia un rischio notevolmente aumentato (fino a 32 volte maggiore) di sviluppare la SM dopo una infezione sintomatica da EBV, ma non dopo l'infezione da parte di altri virus con simile trasmissione e della famiglia Herpesviridae (es. Citomegalovirus) (Bjornevik et al., 2022). Tali reperti suggeriscono che l'infezione da EBV sia senza dubbio associata allo sviluppo della malattia, se non come unica causa certamente con un'azione permissiva verso lo sviluppo della stessa. Tra gli altri fattori di rischio ambientali, un ruolo rilevante sembra rivestire il fumo di sigaretta: il rischio di SM nei fumatori è dose dipendente; alcuni studi hanno evidenziato anche una correlazione del fumo stesso con una più rapida progressione della disabilità ed un maggior rischio di conversione dalla forma recidivante-remittente (RR) a quella secondariamente progressiva (SP) di SM (Healy et al., 2009). Un ulteriore fattore ambientale è rappresentato dai livelli plasmatici di vitamina D: diversi studi suggeriscono infatti la presenza di un'associazione tra bassi livelli di vitamina D ed un aumentato rischio di SM ed una maggiore attività di malattia, sia in termini di ricadute cliniche che di attività di risonanza magnetica (RM) (Olsson et al., 2016; Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2017).

L'azione di tali agenti non è tuttavia sufficiente di per sé a determinare la malattia, ma è necessaria una sottostante predisposizione genetica. La prevalenza di SM familiare è di circa il 13% per tutti i fenotipi di SM(Harirchian et al., 2018). L'ereditabilità della SM è poligenica e coinvolge polimorfismi in diversi geni, ognuno dei quali è associato con un minimo aumento del rischio di malattia; tra questi, il polimorfismo dei geni HLA di classe I e classe II trasmettono un rischio più elevato di SM(Olsson et al., 2016). Tali polimorfismi potrebbero interagire, inoltre, con fattori di rischio ambientali: ad esempio, l'allele HLA-DRB1\*15:01 sembra trasmettere un aumentato rischio di SM in pazienti con infezione da EBV(Sundqvist et al., 2012) ed in quelli con storia di obesità adolescenziale(Hedstrom, 2014). Dunque, si ipotizza che la malattia sia determinata da un insulto immunitario, per esempio un'infezione virale, occorso nei primi anni di vita, a cui segue, dopo un lungo periodo di latenza, l'attivazione di meccanismi di tipo autoimmunitario rivolti contro antigeni propri della mielina del SNC.

L'aspetto patologico tipico della SM è rappresentato da placche focali costituite da aree di demielinizzazione che sono tipicamente localizzate attorno a venule post-capillari e sono caratterizzate dalla rottura della barriera emato-encefalica (BEE). I meccanismi di rottura della BEE non sono completamente chiari ma sembrano coinvolgere effetti diretti di citochine e chemochine pro-infiammatorie (come TNF, IL-1 $\beta$  e IL-6) prodotte da cellule endoteliali(Ortiz et al., 2014). La disregolazione della BEE favorisce dunque la migrazione trans-endoteliale di cellule linfocitarie attivate, includenti macrofagi, linfociti T e B, all'interno del SNC e la successiva infiammazione e demielinizzazione, seguita dalla perdita oligodendrocitaria, dalla gliosi reattiva e dalla degenerazione neuro-assonale(Frohman et al., 2006).

Dal punto di visto anatomopatologico la SM è caratterizzata dalla presenza di molteplici aree di demielinizzazione con sovrastante reazione gliale, di forma irregolare e di dimensioni variabili da decimi di millimetro a diversi centimetri. Tali aree hanno una localizzazione prevalentemente perivasale, possono interessare sia la sostanza bianca (più spesso) che quella grigia, in sedi differenti come l'encefalo, il nervo ottico e il midollo spinale(Gilmore et al., 2009a). Alcune aree sono più frequentemente interessate di altre: i nervi ottici, le aree periventricolari, il corpo calloso, il tronco encefalico, il cervelletto e il midollo spinale, segmento cervicale. Non è comunque del tutto insolita l'osservazione di placche localizzate a livello iuxtacorticale (Compston et al., 2006).

Sono descrivibili 4 Pattern istopatologici, come proposto da Lucchinetti e collaboratori(Lucchinetti et al., 2000) in un lavoro del 2000:

- A. PATTERN I: quadro di infiammazione attiva dominato dalla presenza di infiltrato cellulare costituito per lo più da linfociti T e macrofagi, direttamente responsabili del danno tissutale.
- B. PATTERN II: quadro caratterizzato, oltre che dallo stesso infiltrato infiammatorio del pattern I, dalla prominente deposizione di Ig (per lo più IgG) e di antigeni C9 del complemento nelle sedi di attiva distruzione della mielina; è da notare che tutte le lesioni osservabili nella SM sono

caratterizzate dalla presenza di una diffusa reattività immunoglobulinica, segno di danno alla BEE, ma ciò che distingue il pattern II dagli altri sono una accentuata e pronunciata reattività immunoglobulinica associata alla degenerazione mielinica al bordo della placca attiva e una profonda reattività Ig dei prodotti di degenerazione della mielina all'interno dei macrofagi. Le lesioni sia del Pattern I che II si localizzano tipicamente centrate su vene di piccolo calibro e venule. Tale degenerazione ha origine nei processi mielinici distali, con degenerazione retrograda dell'oligodendrocita.

- C. PATTERN III: lesioni contenenti infiltrato infiammatorio, composto per lo più da linfociti T, macrofagi e microglia attivata; è assente la deposizione di immunoglobuline e complemento. A differenza di ciò che si osserva nei Pattern I e II, in questo caso le lesioni non si localizzano centrate a vene e venule. I limiti di queste lesioni sono mal definiti, mostrando una diffusa estensione del danno anche nella sostanza bianca circostante. Questo pattern di demielinizzazione è caratterizzato inoltre da una accentuata perdita di oligodendrociti ai bordi della placca, che talvolta si estende anche nella sostanza bianca apparentemente normale.
- D. PATTERN IV: l'infiltrato infiammatorio risulta essere sempre dominato da linfociti T e macrofagi. Anche in questo caso è assente la deposizione di immunoglobuline e di fattori del complemento. La demielinizzazione è associata a fenomeni di morte oligodendrocitaria primaria lungo un piccolo orlo di sostanza bianca perilesionale, adiacente alla zona di attiva distruzione mielinica. La morte degli oligodendrociti è dimostrata dalla frammentazione del DNA; tuttavia, le cellule non presentano i caratteri morfologici dell'apoptosi.

Oltre al reperto "classico" delle placche di demielinizzazione è ormai accertato che la SM si caratterizza anche per altre manifestazioni patologiche: è comprovata difatti la presenza di danno anche al di fuori delle lesioni propriamente dette, in quella che prende così il nome di sostanza bianca apparentemente normale, nonché il coinvolgimento della sostanza grigia anche in senso neurodegenerativo (come dimostrato dalla presenza di una progressiva atrofia della grigia sia corticale che, soprattutto, profonda).

Sebbene queste lesioni si sviluppino in un susseguirsi continuo di modificazioni microscopiche e macroscopiche, sono osservabili vari "gradi" di attività infiammatoria: si possono per esempio distinguere lesioni acute attive, da lesioni croniche attive, come da lesioni croniche silenti. Le fasi precoci di SM (sindrome clinicamente isolata - CIS ed SM recidivante-remittente, RR) sono tipicamente caratterizzate da lesioni demielinizzanti attive. Queste lesioni presentano un importante infiltrato linfocitario (prevalentemente cellule T CD8+ e cellule B CD20+, in maniera minore cellule T CD4+), microglia attivata, macrofagi ed astrociti reattivi (Machado-Santos et al., 2018). Al contrario, le placche demielinizzanti acute sono meno frequenti nei pazienti con SM primariamente progressiva (SM PP) e SP: tali forme di malattia sono prevalentemente caratterizzate da lesioni inattive. Le lesioni inattive

sono nettamente circoscritte, ipocellulate ed hanno una demielinizzazione ben definita, una ridotta densità assonale ed una minore densità di linfociti rispetto alle lesioni attive (Machado-Santos et al., 2018; Mahad et al., 2015); infatti, le lesioni attive o miste (inattive ed attive) rappresentano fino al 57% di tutte le lesioni nei pazienti con SM progressiva in uno studio, e le lesioni attive correlano con un peggiore decorso di malattia (Luchetti et al., 2018).

Altre forme di placche includono le placche attive croniche e le lesioni a lenta espansione. Le placche croniche attive (smouldering) sono più frequenti nei pazienti con SM con maggiore durata di malattia e nelle forme SP di SM e sono caratterizzate da macrofagi sul bordo della lesione e alcuni macrofagi contenenti detriti di mielina, suggerendo un basso tasso di demielinizzazione in corso e di danno assonale (Frischer et al., 2015; Lassmann et al., 2012; Mahad et al., 2015).

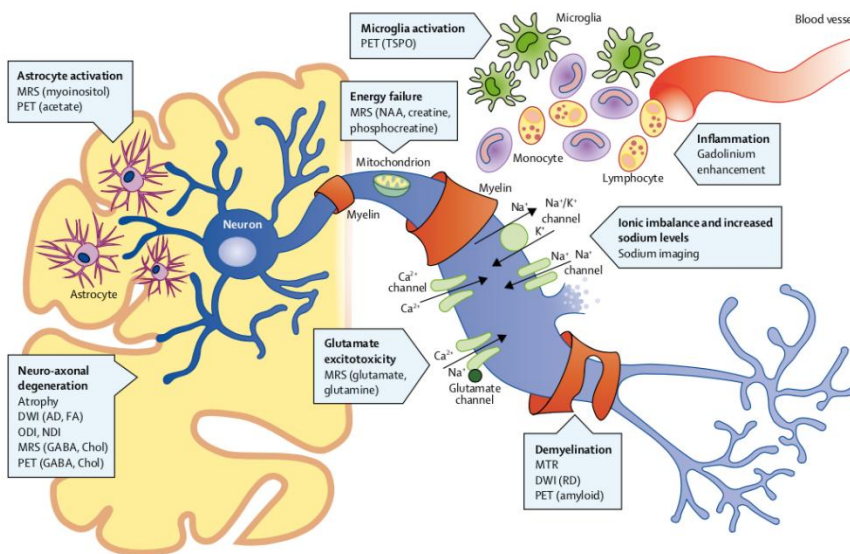
In aggiunta alle lesioni focali tipicamente osservate nei pazienti con SM, la sostanza bianca macroscopicamente normale (definita come NAWM, "*normal appearing white matter*"), spesso presenta segni di diffusa infiammazione e di danno neuroassonale (Kutzelnigg et al., 2005; Mahad et al., 2015). Anormalità della NAWM sono state spesso osservate nei pazienti con SMRR ma sono maggiori in quei pazienti con forme progressive di malattia ed includono riduzione della densità di fibre fino alla degenerazione assonale ed alla demielinizzazione, infiltrato linfocitario e di macrofagi (Kutzelnigg et al., 2005).

Nei pazienti SM è possibile, inoltre, osservare un processo di demielinizzazione corticale che interessi sia la regione sovra- che sotto-tentoriale (Kutzelnigg et al., 2005), sia nelle fasi più precoci di malattia (CIS, SMRR) sia in quelle più avanzate (SM SP e PP). Le lesioni possono anche verificarsi all'interno della sostanza grigia dei nuclei della base (Haider et al., 2014) ed in quella del midollo spinale, dove la demielinizzazione dalla sostanza grigia è maggiore rispetto a quella della sostanza bianca (Gilmore et al., 2009b). Sebbene il meccanismo sottostante le differenze tra demielinizzazione della sostanza bianca e di quella grigia non sono state ancora chiarite, queste potrebbero essere dovute a differenze di meccanismi che favoriscono tale processo di demielinizzazione e dalla presenza di fattori "pro-demielinizzanti" all'interno del liquido cerebrospinale (Gilmore et al., 2009b).

Le lesioni corticali sono prevalentemente localizzate all'interno dei solchi corticali e delle invaginazioni profonde della superficie cerebrale e sono spesso correlate topograficamente con gli infiltrati infiammatori nelle meningi (Choi et al., 2012). In accordo con la loro localizzazione all'interno della sostanza grigia, quattro differenti tipi di lesioni corticali possono essere identificati nei pazienti SM (Bø et al., 2003; Peterson et al., 2001): lesioni di tipo I sono localizzate a livello della giunzione cortico-sottocorticale ed interessando sia la sostanza grigia che la sostanza bianca; lesioni di tipo II sono piccole lesioni perivenulari intracorticali che non interessano la sostanza bianca o la superficie piaie encefalica; lesioni di tipo III si estendono verso l'interno partendo dagli strati subpiali della corteccia (lesioni subpiali); e lesioni di tipo IV che si estendono attraverso tutti gli strati della corteccia ma non

passano la giunzione tra corteccia e sostanza bianca. Le lesioni di tipo III sono quelle più frequenti nei pazienti SM e sono caratterizzate da aree subpiali di demielinizzazione spesso associati ad infiltrati infiammatori(Choi et al., 2012; Howell et al., 2011) di solito che non superano gli strati 3 e 4 della corteccia.

Le nostre conoscenze circa l'immunopatologia sottostante la SM sono, invece, ancora in corso di evoluzione. La tradizionale visione secondo cui la SM sia una malattia cellulo-mediata da parte dei linfociti di tipo T è stata, nel corso degli anni, modificata ad includere il coinvolgimento di interazioni bidirezionali tra diversi tipi di cellule del sistema immunitario, includenti sia cellule T che B ma anche altri tipi di cellule quali microglia e astrociti(Li et al., 2018). Insieme alle cellule del sistema immunitario periferico, le cellule residenti nel SNC (microglia ed astrociti) secernono, infatti, una serie di mediatori infiammatori che reclutano cellule infiammatorie all'interno del SNC, portando alla demielinizzazione ed innescando un processo infiammatorio all'interno del parenchima cerebrale. In particolare, le cellule residenti del SNC, in seguito ad impulsi omeostatici, possono produrre mediatori infiammatori neurotossici (quali citochine, chemochine) che favoriscono e promuovono il danno neuro-assonale e la neurodegenerazione tipica della SM(Dendrou et al., 2015) (**figura 1**).



**Figura 1.** Meccanismi patogenetici della SM e loro target (Thompson et al., Lancet 2018).

La visione storica della SM, sulla base di studi utilizzando modelli animali di SM (*experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE*), è che le ricadute sono principalmente mediate da cellule T pro-infiammatorie del SNC, includenti cellule T CD4+ e CD8+, che migrano nel parenchima del SNC e provocano demielinizzazione perivascolare, attivazione gliale e danno neuro-assonale(Baecher-Allan et al., 2018). Per quanto riguarda, invece, la biologia sottostante le fasi di remissione nella SM, questa



non è ben chiara, ma è improbabile che sia rappresentata semplicemente da un declino dell'attività cellulare pro-infiammatoria e che, al contrario, sia possibile un coinvolgimento di meccanismi di "down-regulation" della risposta immunitaria, come l'attività delle cellule  $T_{reg}$  (Kaskow & Baecher-Allan, 2018). Inoltre, è probabile che la remissione possa implicare la morte di cellule pro-infiammatorie per una iper-espressione di molecole superficiali che le rendono più suscettibili all'attacco da parte di altre cellule del sistema immunitario. Dall'altro lato, un ruolo delle cellule B nello sviluppo della SM è emerso sulla base di risultati di alcune terapie utilizzate nella SM e con target selettivo rappresentato dalle cellule B stesse (come gli anticorpi anti-CD20) (Hauser et al., 2017). Soggetti sani hanno tipicamente bassi livelli di anticorpi nel SNC (il rapporto normale tra SNC e periferia è di circa 1:300); i pazienti con SM presentano un aumento anormale della produzione di anticorpi all'interno del SNC, che può essere identificato, per esempio, come un aumentato tasso di sintesi di immunoglobuline e come presenza di bande oligoclonali (BO) nel liquido cerebrospinale. Questi risultati sono le basi per le terapie anti-cellule B nella SM, sebbene la riduzione del tasso di ricadute correlato alla terapia anti-CD20 è associato con minimo o nessun cambio nel profilo immunoglobulinico del liquor di questi pazienti (Cross et al., 2006), suggerendo un ruolo anticorpo-indipendente delle cellule B nella SM. Queste funzioni anticorpo-indipendenti sono rappresentate probabilmente dal contributo delle cellule B alla cascata infiammatoria e dalla loro abilità ad attirare ed attivare cellule T e cellule mieloidi nel SNC (Li et al., 2018).

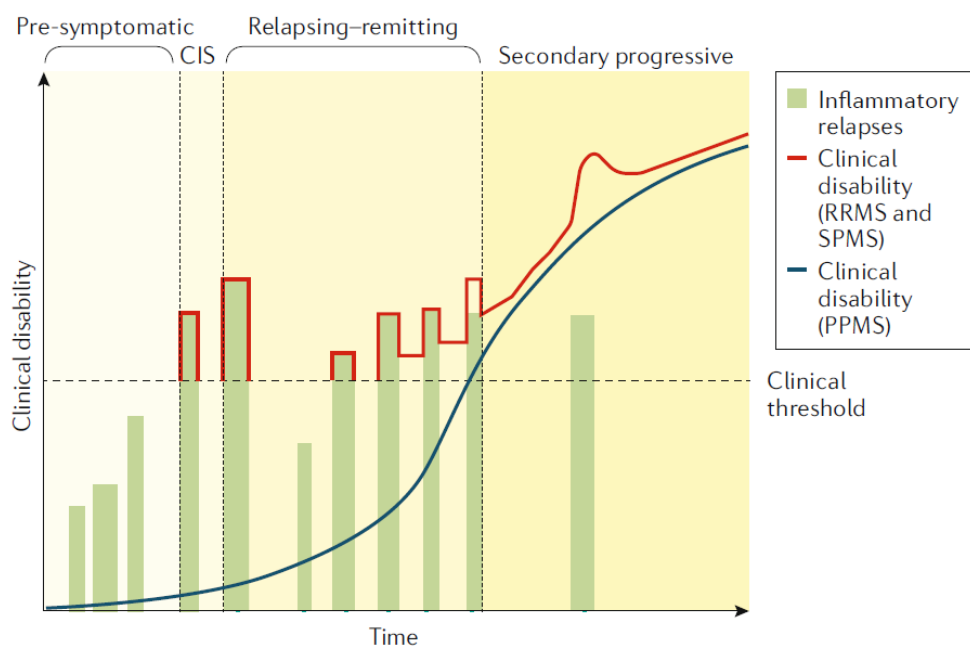
Dunque, le ricadute nella SM potrebbero essere guidate da alterazioni nel bilancio tra cellule B pro- ed antinfiammatorie. Le funzioni anticorpo-indipendenti delle cellule B non precludono, però, il possibile ruolo degli anticorpi nella fisiopatologia della SM. Studi condotti sugli anticorpi circolanti nei pazienti SM, inclusi gli anticorpi diretti contro antigeni della mielina, come la proteina basica della mielina (MBP) o la glicoproteina oligodendrocitica della mielina (MOG) (Hemmer, 2015), non hanno però condotto alle stesse implicazioni patogenetiche di anticorpi specifici diretti contro il SNC come quelli osservati in altre condizioni (anticorpi anti-acquaporina nella neuromielite ottica e anticorpi anti-N-metil-D-aspartato nelle encefaliti NMDA).

### **1.3 Diagnosi e screening**

#### **1.3.1 Presentazione clinica**

Sono classicamente descrivibili 4 varianti cliniche di SM (Compston A, 2008; Lublin, F. D. & Reingold, 1996) (**figura 2**). La forma più frequente, costituendo da sola circa l'80-85% dei casi all'esordio e con una prevalenza del 45%, è caratterizzata dalla comparsa di manifestazioni cliniche acute, definite ricadute, con successivo completo o parziale recupero dei deficit insorti. Tale variante viene detta RR. La SM-RR può evolvere in un'altra variante clinica caratterizzata non più dalla comparsa di attacchi acuti, ma da

un progressivo, in genere molto lento, scadimento delle condizioni cliniche con accumulo di disabilità. Si parla in questo caso di SMSP. Circa il 50% delle SM-RR evolve in SM-SP dopo 10 anni di malattia circa. In queste forme è comunque possibile osservare la comparsa di ricadute sovrapposte alla progressione, determinando una ulteriore distinzione in forme di SM progressiva attiva e non attiva (SMSP o PP – A o NA), a seconda della presenza o meno di una ricaduta clinica e/o una nuova lesione Gd+ alla RM di controllo nell'ultimo anno di malattia (Lublin, 2014). Nel restante 15-20% dei casi la malattia non esordisce in modo acuto, ma si manifesta da subito come progressiva. Si definisce in questo caso SM Primariamente Progressiva (PP). Per alcuni autori quest'ultima variante sarebbe in realtà una forma comunque Secondariamente Progressiva, in cui la fase Recidivante Remittente è rimasta subclinica. Inoltre, in una parte di questi casi, la malattia si può presentare come primariamente progressiva con riacutizzazioni e completo o parziale recupero.



**Figura 2.** Decorso clinico di Sclerosi Multipla (*Filippi et al., Nature Reviews 2018*).

La presentazione clinica della SM è eterogenea e dipende dalla localizzazione delle lesioni demielinizzanti all'interno del SNC. Sebbene non esistano manifestazioni cliniche uniche per la SM, alcuni sintomi sono altamente caratteristici della malattia. Tipicamente, all'esordio la SM è caratterizzata da un attacco clinico iniziale (definito come Sindrome Clinicamente Isolata, CIS) in circa l'85% dei pazienti, che consiste in un episodico deficit neurologico dovuto a lesioni demielinizzanti a livello del nervo ottico (neurite ottica), del midollo spinale (mielite), del tronco encefalo o del cervelletto (sindrome cerebellare o di tronco) o degli emisferi cerebrali. Durante il decorso delle forme SM RR, possono verificarsi più episodi clinici; tali episodi hanno una durata di almeno 24h e si verificano in

assenza di febbre, infezioni o caratteristiche cliniche di encefalopatia (per esempio, stati di coscienza alterati o crisi epilettiche)(Brownlee et al., 2017). I sintomi di un attacco clinico tipicamente mostrano un esordio acuto o subacuto, peggiorando in alcuni giorni o settimane, raggiungendo un picco di severità entro 2-3 settimane e regredendo in maniera variabile, da una minima ad una completa risoluzione dopo 2-4 settimane dal raggiungimento del massimo deficit(Brownlee et al., 2017). La neurite ottica è il primo episodio clinico in circa il 25% dei pazienti ed è associata con una conversione ad SM clinicamente definita nel 34-75% dei pazienti tra i 10 ed i 15 anni dall'esordio clinico. Le neuriti ottiche sono rappresentate da una parziale o completa perdita della vista in un occhio con uno scotoma centrale (punto cieco nel campo visivo), discromatopsia (disturbo nell'identificare i colori) e dolore all'interno dell'orbita esacerbato dai movimenti oculari(Galetta et al., 2015). All'esame del fondo oculare usando l'oftalmoscopio, un terzo dei pazienti può presentare infiammazione del disco ottico (papillite) ed edema del disco provocato dalla neurite ottica anteriore.

I sintomi sensitivi sono le prime manifestazioni fino al 43% dei pazienti con SM e sono principalmente causati da mieliti o sindromi di tronco(Rae-Grant et al., 1999). I sintomi sensitivi includono parestesie (descritte comunemente come intorpidimento, formicolio, sensazione di freddo e/o gonfiore degli arti o del tronco), segno di Lhermitte (un sintomo transitorio descritto come una scossa elettrica che corre lungo la schiena del paziente alla flessione anteriore del capo), riduzione della sensibilità vibratoria e di quella tattile e/o dolorifica. Tutti questi fenomeni possono essere temporaneamente peggiorati dall'aumento della temperatura corporea (noto come fenomeno di Uhthoff).

Le manifestazioni motorie sono sintomi d'esordio nel 30-40% dei pazienti e colpiscono quasi tutti i pazienti nel corso della malattia. I sintomi motori sono caratterizzati da segni piramidali (come il segno di Babinski, aumento dei riflessi osteotendinei e clono), paresi e spasticità. I sintomi di tronco encefalo e cerebellari sono presenti fino al 70% dei pazienti con SM ed includono deficit dei movimenti oculari, oscillopsia e diplopia, atassia della marcia e degli arti, dismetria e scomposizione dei movimenti(Compston A, 2008). Dal 34 al 99% dei pazienti con SM possono presentare, nel corso della malattia, disturbi sfinterici quali urgenza o esitazione minzionale, stipsi oppure incontinenza fecale, negli uomini anche disfunzione erettile ed impotenza.

Fino al 95% dei pazienti possono presentare come sintomo della malattia la fatica(Lerdal et al., 2007). Molto spesso tale sintomo può essere associato con ricadute cliniche e può persistere anche dopo la risoluzione dell'attacco clinico, ma può anche essere un aspetto della vita quotidiana di questi pazienti e persistere per anni. Diversi studi supportano l'ipotesi di un'origine centrale della fatica dovuta ad una disfunzione dei circuiti cortico-sottocorticali, con un coinvolgimento prevalente delle regioni fronto-parietali e dei gangli della base.

Sono state proposte diverse scale qualitative e semiquantitative per classificare le manifestazioni cliniche della SM. Di queste, la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)(Kurtzke, 1983) è la più ampiamente accettata misura di disabilità clinica (**tabella 1**). L'EDSS è una scala che va da 0 (un esame neurologico completamente normale) a 10 (morte a causa della sclerosi multipla) e fornisce 8 misurazioni di sottoscala (*Funtional System*, FS; **tabella 2**) che includono i principali domini funzionali interessati dalla sclerosi multipla, tra cui i domini piramidale, cerebellare, tronco encefalo, sensoriale, sfinterico, visivo, mentale ed altri settori. Caratteristica e limite peculiare di questo sistema di valutazione, che pur rimane di centrale importanza nella pratica clinica, è il fatto che nella definizione dei punteggi alti della scala entrano in gioco quasi esclusivamente i deficit di tipo motorio o meglio della deambulazione, e perdono assolutamente di rilevanza tutti gli altri sistemi funzionali.

<b>Tabella 1.</b> Expanded Disability Status Scale(Kurtzke, 1983).	
0	Esame neurologico nella norma (SF tutti di grado 0)
1	Nessuna disabilità; segni minimi in un SF (1 SF di grado 1)
1,5	Nessuna disabilità; segni minimi in più di 1 SF (più di un grado 1)
2	Disabilità minima in un SF (un SF di grado 2, gli altri di grado 0 o 1)
2,5	Disabilità minima in due SF (due SF di grado 2, gli altri di grado 0 o 1)
3	Disabilità moderata in un SF (un SF di grado 3, gli altri di grado 0 o 1) o lieve disabilità in 3 o 4 SF (3 o 4 SF di grado 2, gli altri di grado 0 o 1) deambulazione totalmente autonoma
3,5	Deambulazione completamente autonoma ma moderata disabilità in un SF (di grado 3) e uno o due SF di grado 2; oppure due SF di grado 3; oppure cinque SF di grado 2 (gli altri 0 o 1)
4	Deambulazione senza aiuto o riposo per minimo 500 m
4,5	Deambulazione senza aiuto o riposo per minimo 300 m
5	Deambulazione senza aiuto o riposo per minimo 200 m
5,5	Deambulazione senza aiuto o riposo per minimo 100 m
6	Necessario appoggio monolat. per camminare circa 100 m con o senza riposo

<b>Tabella 1.</b> Expanded Disability Status Scale(Kurtzke, 1983).	
6,5	Necessaria assistenza bilaterale costante per camminare 20 m senza riposo
7	Incapace di camminare oltre 5 m anche senza aiuto; sostanzialmente confinato sulla sedia a rotelle, può essere necessario aiuto nei trasferimenti
7,5	In grado di fare solo pochi passi, confinato sulla sedia a rotelle, può essere necessario aiuto nei trasferimenti
8	Sostanzialmente confinato a letto o sulla sedia o condotto sulla sedia a rotelle, ma al di fuori del letto per la maggior parte della giornata; è in grado di avere cura di sé in molti ambiti, generalmente l'uso delle braccia è conservato
8,5	Sostanzialmente confinato a letto per la maggior parte del giorno; l'uso di un braccio/delle braccia è parzialmente conservato; è in grado di avere cura di sé in molti ambiti.
9	Paziente allettato, può mangiare e comunicare
9,5	Paziente allettato; incapace di mangiare da solo e comunicare.
10	Paziente morto

<b>Tabella 2.</b> Punteggio relativo allo stato dei sistemi funzionali (SF)
<p><b>Funzioni Piramidali</b></p> <p>0 = normale</p> <p>1 = segni anomali in assenza di disabilità</p> <p>2 = disabilità minima</p> <p>3 = paraparesi o emiparesi lieve o moderata o grave monoparesi</p> <p>5 = paraplegie, emiplegia o tetraparesi marcata</p> <p>6 = tetraplegia</p>

**Tabella 2.** Punteggio relativo allo stato dei sistemi funzionali (SF)

**Funzioni cerebellari**

0 = normale

1 = segni anomali in assenza di disabilità

2 = lieve atassia

3 = atassia del tronco e degli arti moderata

4 = grave atassia degli arti

5 = incapace di eseguire movimenti coordinati a causa dell'atassia

**Funzioni del Tronco Encefalico**

0 = normale

1 = solo segni, sintomi assenti

2 = nistagmo moderato e altre lievi disabilità

3 = nistagmo grave, marcata ipostenia extraoculare, oppure moderata disabilità degli altri nervi cranici

4 = disartria marcata o altra disabilità marcata

5 = incapacità a deglutire o parlare

**Funzioni sensitive**

0 = normale

1 = solo riduzione della pallestesia o della grafoestesia in 1 o 2 arti

2 = lieve riduzione della sensibilità tattile o dolorifica o chinestesica, e/o moderata riduzione della pallestesia in uno o due arti, oppure riduzione della sola pallestesia in 3 o 4 arti.

3 = moderata riduzione della sensibilità tattile o dolorifica o chinestesica, e/o sostanziale perdita della pallestesia in 1 o 2 arti, oppure lieve riduzione alle prove di sensibilità tattile o dolorifica e/o moderata riduzione in tutte le prove propriocettive in 3 o 4 arti.

4 = marcata riduzione della sensibilità tattile o dolorifica o perdita della propriocezione, da sola o combinata, in 1 o 2 arti moderata riduzione della sensibilità tattile o dolorifica e/o grave riduzione della propriocezione in più di 2 arti.

5 = perdita della sensibilità in uno o due arti oppure moderata riduzione della sensibilità tattile dolorifica e/o perdita della propriocezione per la maggior parte del corpo al di sotto del capo.

6 = sensibilità sostanzialmente persa al di sotto del capo.

**Tabella 2.** Punteggio relativo allo stato dei sistemi funzionali (SF)

**Funzioni vescicali e intestinali**

0 = normale

1 = lieve esitazione, urgenza o ritenzione minzionale

2 = moderata esitazione, urgenza o ritenzione minzionale o fecale, o raramente incontinenza urinaria.

3 = frequente incontinenza urinaria

4 = necessità di cateterismo quasi costante

5 = perdita delle funzioni vescicali

6 = perdita delle funzioni vescicali e intestinali

**Funzioni visive (ottiche)**

0 = normale

1 = scotoma con acuità visiva (corretta) maggiore di 20/30

2 = occhio più colpito con scotoma con acuità visiva (corretta) di 20/30-20/59

3 = occhio più colpito con ampio scotoma, oppure moderata riduzione del campo visivo ma con massima acuità visiva (corretta) di 20/60-20/99.

4 = occhio più colpito con marcata riduzione del campo visivo e massima acuità (corretta) di 20/100- 20/200; grado 3 più una acuità visiva massima (corretta) dell'occhio migliore di 20/60 o meno.

5 = occhio più colpito con una acuità visiva massima (corretta) minore di 20/200; grado 4 più una acuità visiva massima dell'occhio migliore di 20/60 o meno.

6 = grado 5 più acuità visiva massima (corretta) dell'occhio migliore di 20/60 o meno.

**Funzioni mentali**

0 = normale

1 = solo lievi alterazioni dell'umore (non cambia EDSS)

2 = lieve riduzione delle funzioni intellettive

3 = moderata riduzione delle funzioni intellettive

4 = marcata riduzione delle funzioni intellettive

5 = sindrome cerebrale cronica - grave o incompetente.

### 1.3.2 Criteri Diagnostici

Sebbene la diagnosi possa essere fatta anche solo sulla base di criteri clinici, la risonanza magnetica (RM) può supportare, supplementare o sostituire alcuni criteri clinici grazie alla sensibilità e specificità di questo strumento di *imaging* nell'evidenziare lesioni demielinizzanti, nonché la disseminazione spaziale (DIS) e quella temporale (DIT)(Filippi et al., 2016) (**tabella 3**).

<b>Tabella 3. Criteri diagnostici McDonald 2017 per SM recidivante-remittente e progressiva.</b>	
<b>McDonald 2017 per SM recidivante-remittente</b>	
<b>Disseminazione spaziale (DIS)</b>	<p>Uno delle due seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ evidenza clinica obiettiva di <math>\geq 2</math> lesioni o evidenza clinica obiettiva di 1 lesione con ragionevole evidenza storica di un precedente attacco che coinvolge un diverso sito del SNC</li> </ul> <p><b>Oppure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 1</math> lesione in T2 in almeno 2 delle 4 regioni tipiche della SM del sistema nervoso centrale (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, midollo spinale)</li> </ul>
<b>Disseminazione Temporale (DIT)</b>	<p>Uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 2</math> attacchi separati da almeno 1 mese</li> </ul> <p><b>Oppure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ presenza simultanea di lesioni gadolinio positive o gadolinio negative in qualsiasi momento</li> </ul> <p><b>Oppure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ una nuova lesione in T2 e /o una lesione gadolinio positiva nel follow-up di risonanza magnetica indipendentemente dal suo <i>timing</i> con riferimento a una scansione di base</li> </ul> <p><b>Oppure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dimostrazione di bande oligoclonali (BO) specifiche nel liquor cefalorachidiano (LCR) (come un sostituto per DIT)</li> </ul>
<b>McDonald 2010 per SM primariamente progressiva</b>	



**Tabella 3.** Criteri diagnostici McDonald 2017 per SM recidivante-remittente e progressiva.

- 1 anno di progressione della malattia (determinato retrospettivamente o prospettivamente)
  - e**
- 2 su 3 di:
  - a)** evidenza di DIS nell'encefalo sulla base di  $\geq 1$  lesione in T2 in almeno un'area caratteristica per la SM (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale) **e / o**
  - b)** evidenza di DIS nel midollo spinale in base a  $\geq 2$  lesioni in T2 nel midollo **e / o**
  - c)** LCR positivo (presenza di BO all'*elettrofocusing* e/o elevato indice di IgG)

Gli originali criteri diagnostici di Schumacher richiedevano evidenze basate sull'esame clinico (Schumacher et al., 1965); sebbene questi criteri sono stati sviluppati prima dell'introduzione della RM, sono ancora usati come strumento di riferimento per le definizioni di DIS, DIT e ricaduta. Tali criteri sono stati successivamente modificati per includere studi diagnostici di laboratorio come l'esame del liquor cefalorachidiano (LCR), i potenziali evocati e la *neuroimaging* (Poser et al., 1983). Risultati di laboratorio sul LCR a supporto della diagnosi di SM includono una conta cellulare di globuli bianchi e livelli proteici normali o lievemente aumentati, un aumento dell'indice di IgG e la presenza di bande oligoclonali (BO). Proprio la presenza di BO nel liquor è stata inclusa nell'ultima revisione dei criteri diagnostici per SM (Prof Alan J Thompson, MD, Prof Brenda L Banwell, MD, Prof Frederik Barkhof, MD, Prof William M Carroll, MD, Timothy Coetzee, PhD, Prof Giancarlo Comi, MD, Prof Jorge Correale, MD, Prof Franz Fazekas, MD, Prof Massimo Filippi, MD, Prof Mark S Freedman, MD, 2018) sulla base dell'alta prevalenza in pazienti con SM (fino all'88% di questi) (Dobson et al., 2013) ed al ruolo nel predire l'evoluzione verso una forma clinicamente isolata di SM (Kuhle et al., 2015a). La risonanza magnetica è stata formalmente inclusa nell'algoritmo diagnostico dei pazienti con CIS e con sospetta SM nel 2001 (McDonald et al., 2001). I criteri diagnostici sono stati poi successivamente rivisti per semplificare il loro utilizzo nella pratica clinica (Filippi, Preziosa, et al., 2018; Polman et al., 2005, 2011), terminando nell'ultima revisione dei criteri diagnostici per SM (ovvero la revisione del 2017 dei criteri di McDonald) (Prof Alan J Thompson, MD, Prof Brenda L Banwell, MD, Prof Frederik Barkhof, MD, Prof William M Carroll, MD, Timothy Coetzee, PhD, Prof Giancarlo Comi, MD, Prof Jorge Correale, MD, Prof Franz Fazekas, MD, Prof Massimo Filippi, MD, Prof Mark S Freedman, MD, 2018).

Nei criteri diagnostici per SM, la RM è usata per confermare DIT o DIS per le forme SM RR, ed è stata inclusa nei criteri diagnostici anche per le forme SM PP (**tabella 3**). L'ultima revisione dei criteri per

SM(Prof Alan J Thompson, MD, Prof Brenda L Banwell, MD, Prof Frederik Barkhof, MD, Prof William M Carroll, MD, Timothy Coetzee, PhD, Prof Giancarlo Comi, MD, Prof Jorge Correale, MD, Prof Franz Fazekas, MD, Prof Massimo Filippi, MD, Prof Mark S Freedman, MD, 2018) includono il numero di lesioni sintomatiche per la definizione di DIS e DIT, che consente la semplificazione dell'applicazione dei criteri di risonanza magnetica senza perdere la loro accuratezza. La crescente applicazione della risonanza magnetica ha sostanzialmente aumentato l'identificazione di individui asintomatici con anomalie della RM cerebrale suggestive per SM, che è indicato come sindrome radiologicamente isolata (RIS)(De Stefano et al., 2018). Fino al 34% dei pazienti con RIS ha un attacco clinico entro 5 anni. Il sesso maschile, l'età più giovane e la presenza di lesioni del midollo spinale aumentano il rischio di verificarsi di un primo episodio clinico.

Sono stati inoltre identificati numerosi biomarcatori e fattori prognostici (compresi fattori ambientali, genetici, laboratoristici e di risonanza magnetica) associati con la conversione da CIS ad SM clinicamente definita e la progressione della disabilità in pazienti con CIS e SM RR. Nonostante prevedere l'*outcome* clinico a lungo termine dei pazienti con SM, incluso il grado di disabilità, è più difficile che prevedere la conversione in SM dei pazienti con CIS, sono stati identificati diversi fattori di rischio (**tabella 4**).

**Tabella 4.** Aspetti predittori per conversione ad SM clinicamente definita e progressione di disabilità.

Fattore		Associazione con conversione ad SM	Associazione con progressione di disabilità
<i>Fattori comportamentali e di stile di vita</i>	Fumo di sigaretta(Di Pauli et al., 2008)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Bassi livelli di vitamina D(Martinelli et al., 2014)	Alto rischio	Non nota
	Infezione EBV(Lünemann et al., 2010)	Alto rischio	Non nota
	Obesità (in particolare in infanzia e adolescenza)(Gianfrancesco et al., 2014)	Alto rischio	Peggior prognosi
<i>Fattori clinici</i>	Sesso maschile(Confavreux et al., 2003)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Giovane età(Confavreux et al., 2003)	Alto rischio	Buona prognosi
	Esordio multifocale(Nielsen et al., 2009)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Disturbo cognitivo(Zipoli et al., 2010)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Incompleto recupero dopo ricaduta(Confavreux et al., 2003)		Peggior prognosi
	Breve tempo per conversione a SPSM(Confavreux et al., 2003)		Peggior prognosi

<b>Tabella 4.</b> Aspetti predittori per conversione ad SM clinicamente definita e progressione di disabilità.			
<b>Fattori laboratoristici</b>	Presenza di BO nel liquor(Dobson et al., 2013)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Livelli elevati di neurofilamenti(Arrambide, Tintore, et al., 2018)	Alto rischio	Peggior prognosi
<b>Fattori neuroradiologici</b>	Alto numero e volume di lesioni iperintense in T2(Kuhle et al., 2015b)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Lesioni midollari(Arrambide, Rovira, et al., 2018)	Alto rischio	Peggior prognosi
	Presenza di lesioni gd+(Kuhle et al., 2015b)	Alto rischio	No dati

### 1.3.3 Diagnosi Differenziale

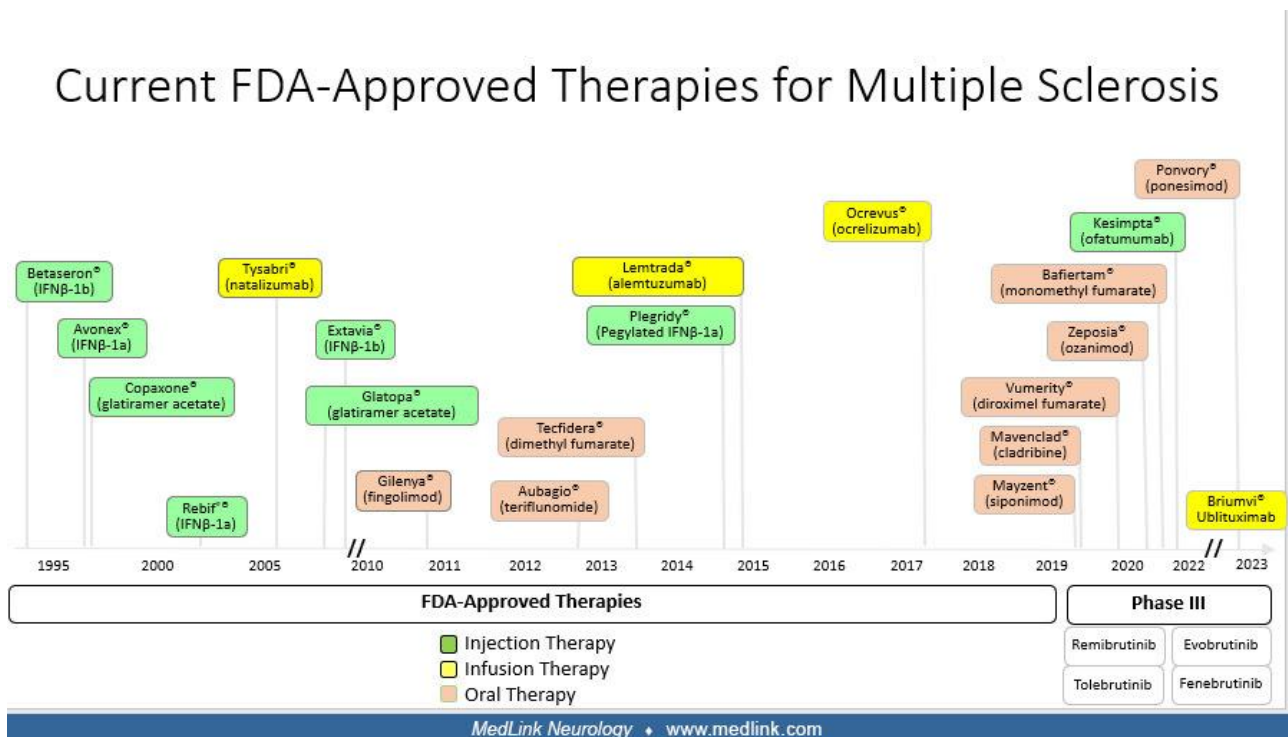
Esistono numerose patologie che possono mimare le manifestazioni cliniche e gli aspetti di RM della sclerosi multipla; pertanto appare essenziale l'attenta esclusione di altri disturbi neurologici durante il percorso diagnostico per SM. L'identificazione di aspetti clinici e paraclinici che non appaiono suggestivi per SM potrebbe ridurre le possibilità di falsi positivi durante la diagnosi. Su queste basi, sono stati identificati *red flags* clinici e di risonanza che possano, in soggetti con SM clinicamente sospetta, allertare il clinico a riconsiderare la diagnosi differenziale più nel dettaglio(Geraldes et al., 2018). Ad esempio, possibili *red flags* includono un primo evento clinico demielinizzante in età avanzata, caso in cui la patologia vascolare è molto più probabile della SM; oppure la presenza di sintomi e segni della presenza di comorbidità sistemiche che dovrebbero spingere il clinico ad escludere malattie multisistemiche come la sindrome di Sjögren, la sindrome di Behçet oppure altre vasculiti. Molto utile è considerare anche le caratteristiche di imaging ed usare un approccio di tipo "stepwise" nell'analisi delle varie caratteristiche cliniche per evitare misdiagnosi (Siva, 2018).

## 1.4 Terapia

Il trattamento della SM può essere suddiviso in *disease-modifying treatments (DMTs)*, che sono usati per ridurre l'attività infiammatoria della malattia e le sue conseguenze cliniche a lungo termine, in gestione e trattamento delle ricadute ed in trattamento sintomatico, con l'obiettivo di migliorare sintomi della SM come la fatica, il dolore o la spasticità. Numerosi DMTs sono disponibili per il trattamento delle forme RR di sclerosi multipla, al contrario soltanto un DMT è approvato per le forme PP di SM. Ulteriori DMTs sono ora oggetto di trial clinici per le forme RR, SP e PP di SM, e consistenti sforzi sono profusi per identificare nuovi target terapeutici.

### 1.4.1 Terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs)

Numerosi trattamenti modificanti il decorso sono stati scoperti ed approvati per i pazienti con SM RR e CIS (figura 3).

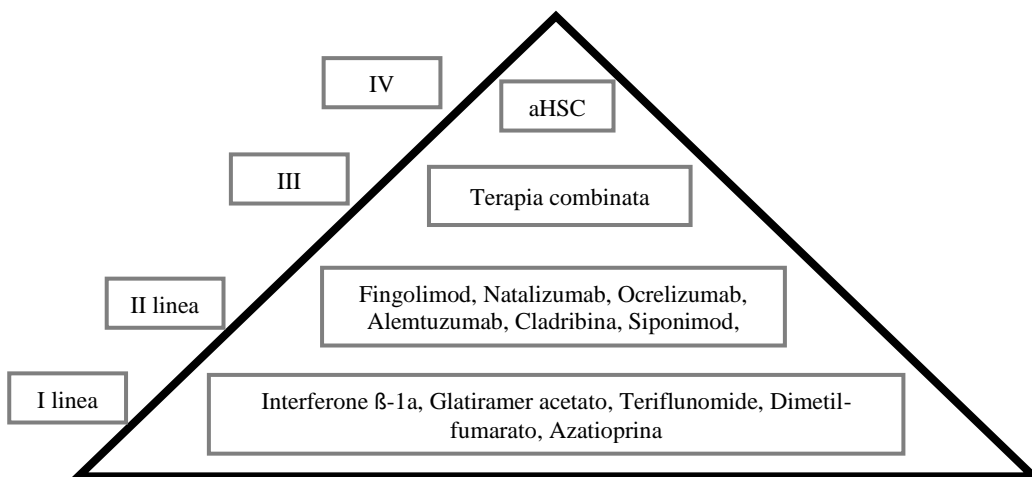


**Figura 3.** Terapie modificanti il decorso di malattia (DMT) per la Sclerosi Multipla e loro anni di scoperta o licenza (*Clinical Trials in Multiple Sclerosis* / MedLink Neurology, n.d.).

A causa dei pochi studi "head-to-head", i confronti tra l'efficacia dei trattamenti modificanti il decorso di malattia sono limitati a metanalisi, studi di coorte osservazionali e trial clinici indipendenti (Ciccarelli & Chataway, 2015). L'elevata efficacia di questi nuovi farmaci ha condotto, nei trial clinici, al concetto di

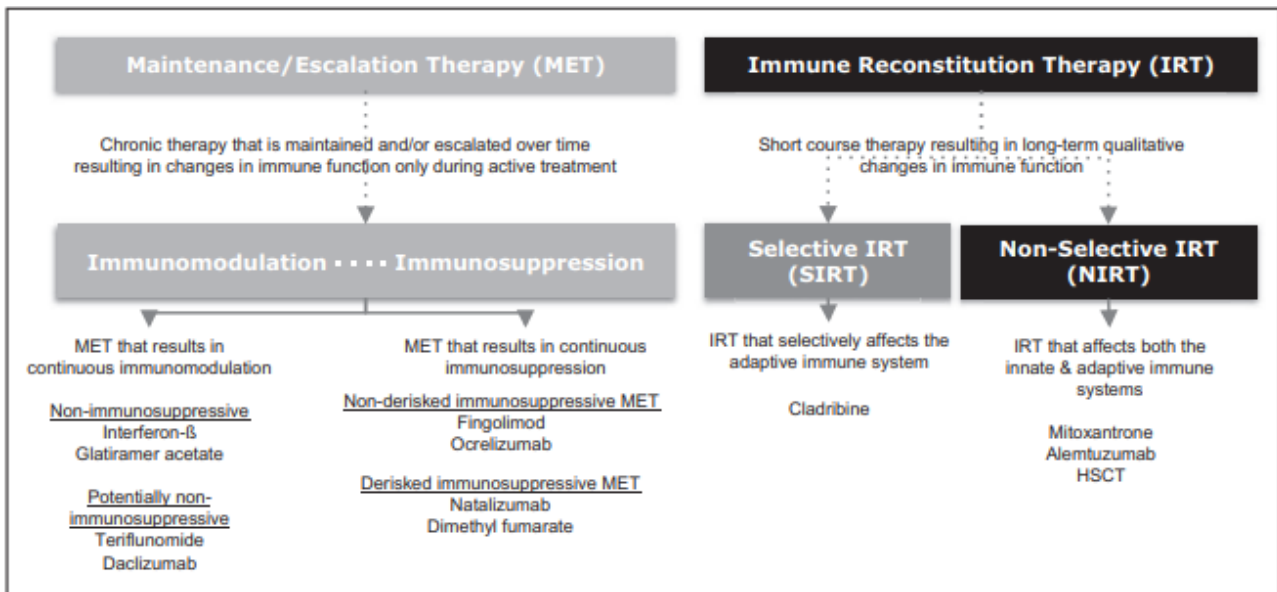
“no evidence of disease activity, NEDA”, definito come l’assenza di ricadute, progressione di disabilità e lesioni attive all’RM (sia come lesioni nuove o aumentate di dimensioni sia come lesioni captanti mezzo di contrasto)(Giovannoni et al., 2015). Il numero crescente di trattamenti modificanti il decorso di malattia ad oggi disponibili ha reso più complessa la gestione clinica dei pazienti: in Tabella 5, un elenco dei farmaci approvati per la terapia della SM con le loro modalità di somministrazione, meccanismo d’azione e principali effetti collaterali.

Negli anni sono state proposte diverse classificazioni dei DMTs nella SM. Una delle prime e più utilizzate prevedeva una raffigurazione schematica all’interno di una piramide: alla base si collocano i farmaci di prima linea, mentre salendo si trovano quelli di seconda linea, fino all’apice dove si colloca il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, che rappresenta la terapia ad oggi più efficace ma anche quella gravata da un maggior tasso di mortalità e morbilità (**figura 4**).



**Figura 4.** Terapie modificanti il decorso di malattia (DMT) per la Sclerosi Multipla.

Con il crescere delle evidenze provenienti da studi real-world la “piramide” è stata modificata, ed attualmente una delle più utilizzate classificazioni di efficacia dei DMTs prevede una suddivisione in due grandi classi: terapie di mantenimento/escalation, che agiscono con una immunosoppressione continua o una immunomodulazione anch’essa continua; e terapie di immunoricostituzione, che da un breve periodo di trattamento attivo danno una efficacia a medio-lungo termine che si mantiene anche dopo il termine del trattamento (Giovannoni, 2018) (**Figura 5**).



**Figura 5.** Classificazione per i DMTs in base al meccanismo terapeutico ed alla durata della efficacia (Giovannoni, 2018).

Tra i farmaci considerati come trattamenti “platform”, in quanto provocano una immunomodulazione di breve durata, troviamo la molecola di **interferone β (IFN) (Rebif®, Avonex®, Plegridy® nella forma di Peg-IFN β-1a)**. Le forme ricombinanti di IFN-β furono i primi farmaci approvati dalla FDA tra il 1993 e il 1996 per il trattamento della SM; questi agenti includevano due formulazioni IFN-β 1b e due IFN-β 1a, che sono in grado di ridurre il tasso di recidiva, rallentando l'avanzamento della malattia (Weinstock-Guttman et al., 2008). La peghilazione determina modifiche nel profilo farmacocinetico e farmacodinamico dell'IFN-β pur mantenendo sicurezza e tollerabilità e ridotta immunogenicità. Anche se l'IFN-β ha effetti antinfiammatori, tra cui la riduzione della presentazione dell'antigene, l'apoptosi e immunomodulazione delle cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale, il suo meccanismo d'azione specifico è ancora sconosciuto. Sembra coinvolgere effetti immunomodulatori che sono mediati attraverso interazioni con specifici recettori trovati sulla superficie delle cellule umane (Plosker, 2011). Inoltre, IFN-β è in grado di ridurre la migrazione di cellule infiammatorie attraverso la barriera emato-encefalica (BEE) ed aumenta la produzione del fattore di crescita neuronale, promuovendo così la sopravvivenza e la riparazione neuronale. IFN-β 1a è indicato sia per la somministrazione intramuscolare che sottocutanea (sc) mentre IFN-β 1b è indicato solo per l'amministrazione sottocutanea. L'IFN-β è associato ad un aumentato rischio di anomalie della funzionalità epatica, leucopenia, malattie della tiroide e depressione. Sintomi simil-influenzali e transitori sintomi neurologici (che possono imitare una ricaduta di sclerosi multipla), come ipertono muscolare oppure astenia muscolare, sono gli eventi avversi più comuni nei pazienti trattati con IFN-β 1a e 1b. Inoltre, uno dei limiti più importanti della terapia IFN-β è l'immunogenicità dovuta allo sviluppo

di anticorpi neutralizzanti che possono comportare una riduzione dell'efficacia clinica(Bertolotto et al., 2004).

Il profilo di sicurezza dell'INF è stato valutato in numerosi studi, inclusi gli studi PRISMS e gli studi clinici post-approvazione, tra cui BENEFIT e BEYOND(Kappos et al., 2007; O'Connor et al., 2009). Secondo i risultati di sicurezza, gli eventi avversi segnalati più frequentemente con IFN- $\beta$  1b erano simil-influenzali, reazioni nel sito di iniezione. Tra questi eventi avversi, i disturbi del sito di iniezione sono stati la causa più frequente che ha portato all'interruzione del trattamento. Inoltre, durante gli studi PRISMS i pazienti trattati con IFN- $\beta$  1a hanno manifestato depressione o disturbi psichiatrici; in particolare, il disturbo depressivo è stata segnalato con una frequenza simile nei pazienti trattati con IFN- $\beta$  e placebo (22 mcg e 44 mcg) negli anni 1-2 (28%, 24% e 21%, rispettivamente) e 3-4 (28%, 25% e 23%, rispettivamente). Una rara reazione avversa al farmaco segnalata nei pazienti trattati con IFN- $\beta$  è la microangiopatia trombotica (TMA), una condizione caratterizzata da trombocitopenia, anemia emolitica microangiopatica ed occlusione microvascolare.

Un'altra molecola di simile efficacia è il **glatiramer acetato (GA) o copolimero 1 (Copaxone® e Copemyltri®)**: GA riduce la risposta immunitaria che determina l'infiammazione a livello del SNC e la demielinizzazione assonale, grazie al copolimero di quattro aminoacidi che modula la risposta immunitaria(Carter G. M., 2010). Diversi meccanismi d'azione sono stati proposti per GA. Questi includono un cambiamento della risposta del sistema immunitario inducendo uno spostamento nella produzione di citochine da parte di cellule *T-responder*, fornendo supporto neurotrofico attraverso la produzione di fattore di crescita neurotrofico (BDNF) e possibilmente modulando l'azione delle cellule B. I dati emersi da uno studio americano(Ford et al., 2010) evidenziano come gli eventi avversi più comuni nei pazienti che avevano ricevuto GA a lungo termine erano reazioni nel sito di iniezione (con la formazione di pomfi ed eritemi; a livello cutaneo può raramente provoca-re anche lipodistrofia) e reazioni immediate post-iniezione, inclusi sintomi cardiovascolari come palpitazione, tachicardia, e sintomi respiratori (dispnea). Altri eventi avversi segnalati erano infezioni (urinaria e respiratoria delle vie aeree superiori) ed insonnia. A differenza dell'IFN- $\beta$ , GA di solito non causa eventi avversi epatici, oppure leucopenia e distiroidismo.

**Teriflunomide (Aubagio®)** è il metabolita attivo della leflunomide, una molecola usata nel trattamento dell'artrite reumatoide. Il suo peculiare profilo farmacocinetico è caratterizzato da un'emivita mediana pari a 18-19 giorni, un legame con le proteine plasmatiche di oltre il 99% ed una biodisponibilità del 100%. L'esatto meccanismo d'azione della teriflunomide nella SM rimane sconosciuto. Dati di ricerca supportano l'ipotesi di un'inibizione dell'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHODH) che determina l'inibizione della sintesi de novo della pirimidina. Successivamente, la teriflunomide induce un citostatico effetto sulla proliferazione delle cellule B e T. Teriflunomide ha un profilo di sicurezza ben caratterizzato basato principalmente sui due studi principali (TEMPO e TOWER) e sui



risultati degli studi clinici post-approvazione (TENERE e TOPIC)(Confavreux et al., 2014; P. et al., 2011; Vermersch et al., 2014). Gli effetti collaterali che si sono più frequentemente verificati sono: diarrea, vertigini, nausea, parestesie, alopecia, aumento delle ALT, pancreatite e neuropatia periferica. Si sono verificate anche una diminuzione della conta linfocitaria e dei neutrofili, che generalmente si è mostrata reversibile dopo un periodo di dodici settimane, ma non si sono verificate infezioni opportunistiche.

**Dimetilfumarato (DMF) (Tecfidera®)** è una molecola assunta per os al dosaggio di 240 mg 2 volte al giorno. L'effetto farmacologico è dovuto al suo metabolita attivo monometil-fumarato. Nella fase 3 dello studio DEFINE, in doppio cieco, 1.237 pazienti con SM sono stati randomizzati in tre bracci per ricevere DMF 240 mg due volte al giorno, 240 mg tre volte al giorno o placebo(Gold et al., 2012). L'incidenza complessiva di eventi avversi era simile tra i tre gruppi e gli eventi avversi più comuni erano rossore, disturbi gastrointestinali, proteinuria e prurito. L'incidenza di vampate di calore e disturbi gastrointestinali era più alta durante il primo mese dello studio. L'incidenza di infezioni è stata simile nei gruppi di studio (65% nel gruppo placebo, 64% nel gruppo trattato con DMF due volte al giorno e 68% nel gruppo trattato con DMF tre volte al giorno. Come per altri farmaci per la SM, le infezioni più comuni erano casi di rinofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori ed infezioni urinarie. Per quanto riguarda gli eventi avversi renali, la proteinuria si verificava in circa il 9% nel gruppo trattato con DMF due volte al giorno e il 12% nel gruppo trattato con DMF tre volte al giorno; rispetto all'8% del gruppo placebo. In letteratura sono inoltre descritti 3 casi di PML correlati alla terapia con DMF(Baharnoori et al., 2016; Ermis et al., 2013): nel dicembre 2014, l'EMA ha riportato il primo caso fatale di PML in un paziente arruolato trial clinico ENDORSE dopo 3 anni dalla prima dose; di conseguenza è stato raccomandato di eseguire un controllo rigoroso della conta dei leucociti durante il trattamento con DMF. Nuovi dati hanno mostrato un effetto del DMF nel ridurre i livelli di cellule T CD4 + e CD8 + e di cellule B probabilmente a causa dell'induzione di apoptosi linfocitaria ed di un aumento della produzione della citochina immunosoppressiva interleuchina-10 (IL-10)(Lundy et al., 2016). In letteratura sono inoltre descritti altri pochi eventi avversi come la perdita di capelli, il rialzo di enzimi epatici e l'infezione da Herpes Zoster. Un recente studio ha inoltre rivelato come un quadro di linfopenia di grado 2-3 si sia sviluppata nel 17% della coorte totale di pazienti: gli autori hanno sottolineato che alcuni fattori di rischio, come l'età avanzata ed una precedente esposizione a terapia con natalizumab, possano aumentare il rischio di sviluppare tale condizione(Longbrake et al., 2015).

**Diroximel Fumarato (Vumerity®)** è un analogo del dimetilfumarato, approvato nel Novembre 2021 da EMA e attualmente commercializzato in Italia dal Gennaio 2022, ma non ancora valutato ai fini della rimborsabilità. Come per il farmaco analogo, il meccanismo d'azione di questo fumarato è sconosciuto. A differenza del dimetilfumarato il diroximelfumarato ha un migliore profilo di effetti collaterali gastroenterici, come dimostrato dallo studio EVOLVE-MS-2 (Naismith et al., 2020) che ha

comparato i due trattamenti in termini di tollerabilità gastrointestinale utilizzando scale specifiche. Dal punto di vista dell'efficacia i dati disponibili ad oggi derivano dallo studio EVOLVE-MS-1(Singer et al., 2023), uno studio open-label di 24 mesi che ha valutato sicurezza, efficacia e tollerabilità del Diroximel Fumarato in 1057 pazienti con SMRR. Al termine dello studio, il numero medio di lesioni Gd+ era significativamente ridotto rispetto al baseline (72.7%;  $p < 0.0001$ ) e l'ARR medio nei 24 mesi di 0.13 (IC 95%: 0.11-0.15)(Singer et al., 2023).

Tra i farmaci ad elevata efficacia rientrano sia farmaci immunosoppressori, che agiscono bloccando la replicazione cellulare e quindi coinvolgendo in modo aspecifico anche le cellule del sistema immunitario, sia farmaci con azione più selettiva e complessa come fingolimod, natalizumab ed ocrelizumab.

Nel 2010 **fingolimod (Gilenya®)**, la prima terapia orale per il trattamento della SM RR è stata approvata da FDA e successivamente da EMA. Fingolimod è un agonista parziale del recettore sfingosina 1-fosfato (S1P), con proprietà immunomodulatorie, determinando in tal modo una down-regolazione della via di segnalazione S1P1 ed impedendo il rilascio di linfociti dai linfonodi. I principali dati di sicurezza su fingolimod si basano sui due studi cardine FREEDOM, uno studio di fase 3, in doppio cieco, controllo contro placebo, e lo studio TRANSFORMS, uno studio di fase 3 della durata di 12. I risultati di questi studi hanno rivelato come gli eventi avversi più comuni erano rappresentati da quadri infezioni, soprattutto del distretto urinario e dalle infezioni del tratto respiratorio inferiore. Sono stati inoltre riportati eventi avversi cardiovascolari dose-dipendenti come la riduzione della frequenza cardiaca ed il blocco di conduzione atrio-ventricolare, dovuti al legame del farmaco ai recettori della sfingosina-1-fosfato a livello del tessuto cardiaco(Aguiar et al., 2015). A causa di un decesso verificatosi durante lo studio TRANSFORM causato dal virus varicella zoster (VZV), prima di iniziare il trattamento con fingolimod è indicata la valutazione dello stato immunitario per il VZV. Altri eventi avversi frequenti erano rappresentati da quadri di rinofaringite (9,9%), linfopenia (9,5%), leucopenia (6,1%) e riduzione della conta dei linfociti (5,5%). Nell'aprile 2012, l'EMA ha stabilito che il fingolimod non è raccomandato nei pazienti con malattie cardiovascolari o cerebrovascolari ed in coloro che assumono farmaci antiaritmici o di altro tipo che riducono la frequenza cardiaca, come antiaritmici di classe IA o III, beta-bloccanti e calcio antagonisti. Nell'aprile 2015, l'Agenzia Italiana di Medicina (AIFA) ha riportato il primo caso di PML correlata a fingolimod in un paziente di 49 anni precedentemente trattato con IFN- $\beta$  per 10 mesi. Fino al dicembre 2015, sono stati inoltre segnalati tre casi di PML e 151 casi di carcinoma a cellule basali associati a fingolimod. Durante gli studi di fase II e III, sono stati inoltre riportati casi di edema maculare associato a fingolimod in 19 casi su 2.615 pazienti trattati; questi eventi avversi potrebbero essere dose-dipendenti e due condizioni (diabete mellito ed uveite) rappresentano due importanti fattori di rischio per tale condizione patologica(Calabresi et al., 2014). Un ulteriore significativo evento

avverso correlato al trattamento con fingolimod è la linfopenia: da dati di letteratura, si evidenzia la riduzione di circa il 60% rispetto ai valori basali entro 4-6 ore dalla somministrazione di fingolimod. È ben noto che la linfopenia rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza della PML ed, a tale proposito, anche la terapia con fingolimod sembra essere correlato alla presenza di PML (Gyang et al., 2016).

**Siponimod (Mayzent®)**, è un modulatore del recettore 1-fosfato della sfingosina simile ma più selettivo di fingolimod ed è stato approvato negli Stati Uniti da FDA nel marzo 2019 per il trattamento di pazienti adulti con SM RR, SM secondaria progressiva attiva e sindromi clinicamente isolate. In Italia è attualmente approvato per il trattamento delle forme SP di malattia. Nello studio BOLD il trattamento con siponimod ha portato ad una riduzione dell'attività subclinica di RM (Selmaj et al., 2013); nello studio EXPAND invece condotto su pazienti con SM SP, siponimod orale rispetto al placebo ha ridotto il rischio di progressione della disabilità a tre mesi, i tassi di recidiva a 12 e 24 mesi ed il volume delle lesioni cerebrali alla RM (Kappos et al., 2018). La dose iniziale di siponimod è di 0,25 mg al giorno. Le reazioni avverse più comuni con siponimod sono mal di testa, ipertensione e aumento dei livelli di transaminasi; il farmaco determina una riduzione dose-dipendente della conta dei linfociti periferici di circa il 20-30%. I potenziali effetti avversi includono infezioni, edema maculare, bradiaritmia, riduzione della funzionalità polmonare e tossicità epatica.

Altri farmaci con meccanismo d'azione simile a fingolimod e Siponimod sono stati più recentemente approvati per il trattamento della SM: Ozanimod e Ponesimod.

**Ozanimod (Zeposia®)** è un modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), che si lega selettivamente ai sottotipi 1 e 5 del recettore della sfingosina-1-fosfato ed è stato approvato a Settembre 2021 da AIFA per il trattamento di persone con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging.

I due studi di fase III che hanno dato luogo all'approvazione del farmaco sono SUNBEAM ((Comi et al., 2019)) e RADIANCE ((Cohen et al., 2019)). All'interno dello studio SUNBEAM sono stati confrontati i tassi di ricaduta a 12 mesi in pazienti in Ozanimod vs IFN beta-1a. Per il gruppo che assumeva 0,92 mg di ozanimod, il tasso di recidiva era 0,18, con una riduzione relativa del 48% rispetto a interferone. Anche negli outcome secondari (perdita di volume cerebrale totale, numero di lesioni attive o di nuove lesioni in T2 alla RM a 6 e 12 mesi) è stata dimostrata una superiorità di Ozanimod rispetto a IFN-1b (Comi et al., 2019). Lo studio RADIANCE, condotto in parallelo e facente seguito ad uno studio di fase II con lo stesso nome su Ozanimod vs PBO, aveva disegno e outcome simili al SUNBEAM, con la differenza che è stato eseguito un follow-up più lungo (24 mesi invece di 12). Anche in questo studio Ozanimod è risultato superiore al comparatore attivo in termini di efficacia sulle ricadute e sugli outcome secondari (Cohen et al., 2019). Dal punto di vista degli effetti collaterali, come anche gli altri modulatori della S1p, Ozanimod può dare bradicardia (seppure ad una frequenza inferiore di

Siponimod e Fingolimod). Anche con questo farmaco le infezioni relate o meno alla linfopenia grave sono da annoverarsi tra i principali effetti collaterali.

**Ponesimod (Ponvory®)** è un modulatore selettivo del recettore 1 della S1P, ed è stato approvato dalla EMA nel 2021 per il trattamento di pazienti adulti con SM RR, SM secondaria progressiva attiva. E' disponibile in Italia dal Settembre 2021, rimborsabile da Maggio 2022. Il trial OPTIMUM(Kappos et al., 2021) è l'RCT di fase III propedeutico all'approvazione del farmaco, che ha confrontato efficacia e sicurezza di ponesimod rispetto a teriflunomide in 1133 persone con SM recidivante (SMR) attiva. L'obiettivo principale dello studio era l'ARR a 12 e 24 mesi. La terapia con ponesimod ha consentito una riduzione significativa del 30,5% del ARR rispetto a teriflunomide. Inoltre, ponesimod rispetto a teriflunomide ha ridotto significativamente del 56% il numero di nuove lesioni Gd+. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi è stata osservata nell'accumulo di disabilità confermata a 12 e 24 settimane. Per quanto riguarda gli endpoint esplorativi (riduzione di perdita del volume cerebrale totale, proporzione di pazienti in NEDA-3 e NEDA-4 a 24 mesi) ponesimod è risultato superiore a teriflunomide in termini di perdita del volume cerebrale totale, che era ridotta dello 0.34% (-0.91% vs -1.25%;  $P < .001$ ) e di probabilità (OR) per NEDA-3, che era 1.70 (25.0% vs 16.4%;  $P < .001$ ) per i pazienti in Ponesimod vs teriflunomide(Kappos et al., 2021). Gli effetti indesiderati più comuni riportati nel braccio di pazienti in trattamento con ponesimod sono stati cefalea (11.5%) e infezioni delle vie respiratorie superiori (10.6%), in assenza di differenze statisticamente significative rispetto al braccio di controllo.

**Natalizumab (Tysabri®)** è la prima *target-therapy* approvata nel 2004 dalla FDA come terapia di II linea nella SM RR per i pazienti che hanno fallito il trattamento di prima linea. Natalizumab è stato dunque approvato da EMA nel 2006. È un anticorpo monoclonale umanizzato, che lega la subunità  $\alpha 4$  delle integrine umane (in particolare l'integrina  $\alpha 4\beta 1$ ) espressa sulla superficie dei leucociti, ad eccezione dei neutrofili. Questa interazione inibisce il legame tra l'integrina  $\alpha 4\beta 1$  con la molecola di adesione cellulare (VCAM1), essenziale per l'adesione e la trasmigrazione dei leucociti attraverso la parete vascolare. Inoltre, natalizumab inibisce l'infiammazione del SNC bloccando l'interazione tra  $\alpha 4$ -integrina e alcuni leganti come fibronectina e osteopontina. Natalizumab viene somministrato per via endovenosa una volta al mese. La sua efficacia ed il profilo di sicurezza sono stati valutati nello studio AFFIRM: lo studio ha presentato l'arruolamento di 942 pazienti che hanno ricevuto natalizumab (300 mg) ( $n = 627$ ) o placebo ( $n = 315$ ) ogni 4 settimane fino a 116 settimane. Secondo i risultati di sicurezza, il 95% dei pazienti trattati con natalizumab ed il 96% di quelli con placebo hanno avuto esperienza di almeno un evento avverso. Reazioni infusionali (il più comune era il mal di testa) sono stati riportati in 148 pazienti trattati con natalizumab (24%) e in 55 con placebo (18%)(Polman et al., 2006). Pochi mesi dopo l'approvazione di natalizumab, sono stati descritti tre casi di PML(Major, 2010) in pazienti con SM e morbo di Crohn trattati con natalizumab. Due casi di PML si sono verificati in pazienti arruolati nello

studio SENTINEL. In questo studio, 589 pazienti hanno ricevuto natalizumab mentre 582 pazienti hanno ricevuto placebo in aggiunta all'IFN- $\beta$  1a(Rudick et al., 2006). Nel 2006 è stato dunque condotto un nuovo studio *post-marketing* con l'obiettivo di stimare il rischio di insorgenza di PML dopo esposizione a natalizumab: sono stati arruolati 3.826 pazienti precedentemente esposti a natalizumab; non sono stati identificati nuovi casi e nella popolazione che ha ricevuto una media di 17,9 dosi mensili di natalizumab, l'incidenza di PML è stata di 1 caso per 1000 pazienti(Yousry et al., 2006). Sulla base di questi risultati, è stato stimato il rischio di PML era accettabile in considerazione dei benefici terapeutici di natalizumab; pertanto, il farmaco è stato reintrodotta sul mercato nel giugno 2006. È stato inoltre dimostrato come il rischio di PML fosse correlato alla maggiore durata della terapia con natalizumab (aumento del rischio di PML dopo 24 mesi di terapia con natalizumab), alla positività anticorpale contro *John Cunningham Virus* (JCV) ed alle precedenti terapie immunosoppressive eseguite dal paziente. Considerando che la diagnosi di PML è basata non solo su caratteristiche cliniche, ma anche su reperti di *imaging*, dati di laboratorio ed istopatologia, nei pazienti trattati con natalizumab è indicato il monitoraggio sia della sierologia JCV che di risonanza magnetica(Honce et al., 2015). È, inoltre, importante considerare l'aspetto della sieroconversione durante la terapia con natalizumab: la sierologia per JCV potrebbe dunque rappresentare un biomarcatore significativo per il rischio di PML. Uno studio di coorte retrospettivo(Schwab et al., 2016) condotto in Germania e Francia ha riportato un tasso di sieroconversione (da JVC- a JVC+) rispettivamente dell'8% e 10% all'anno. Questi dati suggeriscono come la sieroconversione non sia sempre correlata alla somministrazione di natalizumab ma sia attribuibile alle caratteristiche biologiche e genetiche del singolo soggetto.

**Ocrelizumab (Ocrevus®)** è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante diretto contro la molecola CD20, un marcatore di cellule B. Questo farmaco lega un epitopo CD20 diverso, ma sovrapposto, rispetto a quello di un altro anticorpo monoclonale, rituximab (utilizzato nella terapia *off-label* della sclerosi multipla). Ocrelizumab è stato progettato per ottimizzare la deplezione delle cellule B mediante modifica della regione Fc, aumentando la citotossicità anticorpo-dipendente e cellulomediata e riducendo la citotossicità complemento-dipendente rispetto al rituximab. I risultati di grandi studi randomizzati mostrano come ocrelizumab sia più efficace rispetto ad interferone beta-1a nel ridurre il tasso di ricadute e nel rallentare la progressione di disabilità. Due studi randomizzati (OPERA I e OPERA II), condotti su 821 e 825 pazienti rispettivamente, hanno confrontato la terapia con ocrelizumab per via endovenosa (600 mg ogni 24 settimane) rispetto a quella con interferone beta-1a sottocutaneo (44 mcg tre volte alla settimana) per un tempo di 96 settimane(Hauser et al., 2017). In entrambi gli studi, il trattamento con ocrelizumab ha ridotto significativamente il tasso di recidiva annualizzato, il numero medio di lesioni captanti contrasto alla RM ed ha portato una riduzione significativa della percentuale di soggetti che mostravano una progressione della disabilità confermata a 24 settimane. Il trattamento con Ocrelizumab è stato, inoltre, associato a reazioni all'infusione nel

34% dei pazienti; casi di infezioni gravi si sono verificate nell'1% e neoplasie nello 0,5% dei pazienti. Un precedente studio randomizzato di fase 2 su oltre 200 pazienti con SM RR ha dimostrato come la terapia con ocrelizumab, rispetto al placebo, abbia ridotto sia la comparsa di lesioni captanti mezzo di contrasto alla RM (di circa il 90%) sia il tasso di ricaduta annuale (dal 70 al 90%)(Kappos et al., 2011). Un recente studio condotto da Montalban e colleghi(Montalban et al., 2017) ha evidenziato un minor tasso di progressione clinica e subclinica (alla RM) nei pazienti con SM primariamente progressiva trattati con ocrelizumab rispetto al placebo. Sulla base dei risultati di tali studi, nel marzo 2017, FDA ha dunque approvato ocrelizumab per il trattamento delle forme RR e PP di sclerosi multipla. La dose iniziale di ocrelizumab è un'infusione di 300 mg ev, seguita due settimane dopo da una seconda infusione di 300 mg ev. Successivamente, Ocrelizumab viene somministrato per infusione di 600 mg ev ogni 6 mesi. Ocrelizumab è controindicato nei pazienti con infezione da virus dell'epatite B attiva: pertanto, i pazienti devono essere sottoposti a screening per il virus dell'epatite B prima di iniziare il trattamento. Non ci sono dati relativi al rischio di danno fetale associato al trattamento con ocrelizumab per le donne in gravidanza, ma i dati sugli animali suggeriscono danni con osservazioni di aumento della mortalità perinatale e tossicità renale, midollare e testicolare. Casi rari di PML in pazienti sottoposti a terapia anti-CD20 sono stati attribuiti alle precedenti terapie con altri immunosoppressori, incluso natalizumab.

Analogo ad ocrelizumab, **rituximab (MabThera®)** è un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene CD20 sui linfociti B che determina la deplezione dei linfociti B; il suo meccanismo d'azione è simile a quello di ocrelizumab. Rituximab è stato ampiamente utilizzato *off-label* per i pazienti con SM. I dati provenienti da studi randomizzati controllati a supporto dell'efficacia di rituximab per le forme RR di sclerosi multipla sono limitati, ma gli studi non randomizzati e gli studi positivi per ocrelizumab aumentano la fiducia nella positività del trattamento con rituximab. Ad esempio, in uno studio osservazionale condotto su un totale di 494 pazienti con diagnosi di SM RR, identificati da un registro svedese, il trattamento con rituximab è stato associato ad un tasso inferiore di recidive cliniche e di attività di risonanza rispetto alla terapia con interferone, glatiramer acetato e dimetilfumarato(Granqvist et al., 2018). Dunque, ulteriori studi randomizzati sarebbero necessari per stabilire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine del farmaco nei pazienti con SM RR.

**Ofatumumab (Kesimpta, Arzerra®)** è anche questo un anticorpo monoclonale anti-CD20 completamente umanizzato che, a differenza di ocrelizumab e rituximab, è auto-somministrato mediante iniezione sottocutanea una volta al mese. Tale farmaco è stato approvato per la terapia della SM nell'Aprile 2021. I risultati positivi degli studi di fase IIb nei pazienti con SM sono stati presentati nel 2014 e hanno mostrato una significativa riduzione del numero di nuove lesioni cerebrali nelle prime 24 settimane dopo la somministrazione di ofatumumab(Bar-Or et al., 2018). Anche gli studi di fase III, ASCLEPIOS I e II, hanno invece dimostrato la superiorità su teriflunomide in pazienti con forme

recidivanti di sclerosi multipla(L Hauser S et al., 2017). Il dosaggio iniziale è di 20 mg di ofatumumab somministrato al primo giorno del trattamento (Settimana 0) e poi alle settimane 1 e 2 (Settimana 1 e Settimana 2). Dopo queste 3 prime iniezioni, non è prevista un'iniezione alla settimana successiva (Settimana 3). A partire dalla Settimana 4 e poi ogni mese, la dose raccomandata è di 20 mg di ofatumumab.

Per quanto riguarda i farmaci con proprietà immunosoppressive, un farmaco recentemente approvato per il trattamento della sclerosi multipla è la **cladribina (Mavenclad®)**: un antimetabolita delle purine con attività immunosoppressiva che ha come target alcuni sottotipi linfocitari. La cladribina era precedentemente disponibile in molti paesi al di fuori degli Stati Uniti, tra cui il Canada e l'Australia. È stato approvato negli Stati Uniti da FDA a marzo 2019 per il trattamento di pazienti con forme recidivanti di SM, incluse le forme RR e SP attive (ovvero, pazienti con forme SM SP che evidenziano ancora attività clinica di malattia. A causa del suo profilo di sicurezza, la cladribina è generalmente riservata ai pazienti che non tollerano o che hanno una risposta inadeguata ad altri farmaci per la SM. Lo studio CLARIFY(Giovannoni et al., 2010) è stato condotto su 1326 adulti con SM RR ed assegnati in maniera casuale in rapporto 1: 1: 1 al trattamento con cladribina orale (3,5 mg / kg o 5,25 mg / kg) o placebo. A 96 settimane, il tasso di recidiva annualizzato è risultato ridotto in entrambi i gruppi di pazienti trattati con cladribina; è stato inoltre evidenziato una riduzione del rischio di progressione della disabilità e del numero di lesioni cerebrali alla risonanza magnetica. Il dosaggio cumulativo raccomandato di cladribina orale è di 3,5 mg / kg di peso corporeo suddiviso in due cicli di trattamento annuali (1,75 mg / kg per ciclo di trattamento). Ogni ciclo di trattamento è diviso in due cicli di trattamento di quattro o cinque giorni separati da circa quattro settimane. Le reazioni avverse più comuni sono infezioni del tratto respiratorio superiore, cefalea e linfocitopeni. Vi è anche un aumentato rischio di infezione potenzialmente letale e di sviluppo di neoplasie.

**Alemtuzumab (Lemtrada®)** è un anticorpo monoclonale umanizzato che determina la deplezione di cellule T, cellule B, cellule killer e monociti che esprimono l'antigene CD52. I dati provenienti da studi randomizzati controllati mostrano come alemtuzumab sia più efficace rispetto alla terapia con interferone beta-1a nel ridurre il tasso di recidiva nelle forme RR di SM(Zhang et al., 2017). Questo beneficio è risultato associato ad un lieve aumento del rischio di infezioni potenzialmente gravi e di disturbi autoimmuni, compresa la trombocitopenia immunitaria. Lo studio CARE-MS I ha valutato 550 pazienti con SM RR con bassi livelli di disabilità e nessuna precedente DMT(Cohen et al., 2012): a due anni, alemtuzumab ha presentato una riduzione della percentuale di pazienti con recidiva clinica e del tasso di ricaduta annualizzato. Tuttavia, non vi era alcuna differenza significativa tra i gruppi per quanto riguarda l'accumulo di disabilità. Per quanto concerne i risultati di *imaging*, il gruppo dei pazienti trattati con alemtuzumab presentava un numero significativamente inferiore di nuove lesioni iperintense in T2 ed un minor numero di lesioni captanti gadolinio. Il secondo studio CARE-MS II, ha invece valutato 800

pazienti con SM RR ed almeno una ricaduta durante il trattamento precedente con interferone beta-1a o glatiramer(Coles et al., 2012). I risultati hanno mostrato come alemtuzumab abbia determinato una significativa riduzione della percentuale di pazienti con recidiva e del tasso di ricaduta annualizzato. A differenza di CARE-MS I, il gruppo alemtuzumab in studio presentava un tasso significativamente più basso di accumulo di disabilità. I principali effetti collaterali di alemtuzumab sono stati reazioni da infusione, infezioni e disturbi autoimmuni. Recentemente, annunci di FDA ed EMA hanno evidenziato casi di ictus ischemico, ictus emorragico, dissezione arteriosa ed attacchi cardiaci che si sono verificati poco dopo l'inizio del trattamento con alemtuzumab. A causa del suo profilo di sicurezza, alemtuzumab è riservato ai pazienti con SM RR altamente attivi che hanno avuto una risposta non ottimale a due o più DMT oppure nei pazienti in cui altri DMT non possono essere utilizzati. Alemtuzumab viene somministrato per infusione endovenosa a 12 mg al giorno per cinque giorni consecutivi (totale 60 mg) all'inizio del trattamento, successivamente dopo 12 mesi ulteriori tre giorni a 12 mg al giorno (totale 36 mg).

**Mitoxantrone (Novantrone®)** viene somministrato per infusione endovenosa ogni 3 mesi nei pazienti con una forma aggressiva di SM oppure nei casi più gravi di SM RR e progressiva secondaria. Il mitoxantrone è un antracenedione, derivato sintetico con proprietà antineoplastiche e di immunomodulazione, inizialmente è stato approvato per il trattamento di alcuni tipi di neoplasia. Nel 2000 è stato approvato per il trattamento di pazienti con SM per le sue capacità di sopprimere l'attività delle cellule T e B e dei macrofagi. Inoltre, può inibire l'azione della topoisomerasi II, un enzima responsabile della riparazione del DNA danneggiato. Nello studio MIMS(Hartung et al., 2002), l'analisi di sicurezza ha evidenziato, come effetti avversi nei pazienti trattati con mitoxantrone rispetto a quelli trattati con placebo, nausea, alopecia, infezione delle vie urinarie, amenorrea e leucopenia. Sebbene non sia stata trovata alcuna evidenza di grave cardiotoxicità, gli eventi avversi cardiovascolari erano più frequenti rispetto agli altri gruppi di pazienti. In particolare, i risultati delle analisi hanno mostrato che il rischio di cardiotoxicità associato a mitoxantrone è correlato alla dose cumulativa di farmaco. Attraverso uno studio di coorte osservazionale-retrospettivo, Buttmann e colleghi(Buttmann et al., 2016) hanno analizzato il rischio di neoplasie correlato all'uso di mitoxantrone nei pazienti con SM: sono stati identificati 37 casi di neoplasie (carcinoma del colon-retto e leucemia mieloide acuta) e 12 pazienti sono deceduti.

Prove osservative limitate supportano l'uso della **ciclofosfamide (Endoxan®)**. In uno studio condotto su nove pazienti con SM RR trattati con ciclofosfamide ev (50 mg/kg al giorno) per quattro giorni, seguito da un fattore stimolante le colonie di granulociti(Krishnan et al., 2008). Ad un follow-up medio di 23 mesi, è stato evidenziato un miglioramento della disabilità ed una riduzione del numero medio di lesioni captanti mdc. Allo stesso modo, pochi studi hanno valutato l'**azatioprina (Azafor®)** nel trattamento della SM nella moderna era della risonanza magnetica. Un piccolo studio in aperto ha evidenziato come



l'azatioprina fino a 3 mg/kg al giorno riduca il carico lesionale cerebrale nei pazienti con SM RR(Massacesi et al., 2005).

Dal punto di vista dell'approccio terapeutico e della scelta del farmaco, esistono due possibili approcci: una strategia di *escalation* ed una strategia di induzione. La strategia di *escalation* consiste nell'iniziare con un trattamento di prima linea (un farmaco moderatamente efficace) e successivamente passare a farmaci più efficaci (ma potenzialmente meno sicuri e più costosi) in caso di persistenza di ricadute. Sebbene questo approccio sia ragionevole, i tempi e la natura dell'*escalation* da un trattamento meno ad uno più efficace possono essere difficili in termini di scelta di terapia. Per aiutare nella scelta di un trattamento di seconda linea, i dati del registro hanno mostrato che il tasso di recidiva era inferiore del 50% dopo il passaggio da trattamenti iniettabili a terapie come natalizumab rispetto a fingolimod, ma nessuno di questi farmaci ha avuto un effetto sostanziale sul peggioramento della disabilità(Kalincik et al., 2015). La strategia di *escalation* potrebbe non essere efficace per i pazienti con una malattia altamente attiva o in rapida evoluzione, e dunque in questi casi la strategia di induzione potrebbe essere più appropriata. Questa strategia prevede di iniziare con una terapia altamente efficace, come alemtuzumab o natalizumab, allo scopo di ottenere una remissione persistente della malattia, oppure con una terapia di mantenimento a lungo termine con un trattamento modificante il decorso meno efficace(Wiendl et al., 2017).

I farmaci più efficaci per la sclerosi multipla hanno un rischio maggiore di eventi avversi anche gravi. Alemtuzumab, ad esempio, è stato associato a gravi eventi avversi autoimmuni e infezioni (come l'infezione da listeria). Inoltre, natalizumab, così come altri trattamenti, sono associati a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), causata dalla riattivazione del virus John-Cunningham (JCV) o da infezione de-novo. Il rischio di sviluppare tale malattia nei pazienti trattati con natalizumab è stimato sulla base della presenza di anticorpi contro il virus JC, dell'uso precedente di immunosoppressori e della durata del trattamento con natalizumab. La quantificazione degli anticorpi anti-virus JC è stata introdotta nella valutazione del rischio di routine per i pazienti trattati con natalizumab(Plavina et al., 2014); tuttavia, i pazienti che risultano negativi per gli anticorpi anti-virus JC sono ancora a rischio di questa leucoencefalopatia(Brosseau et al., 2016). Pertanto, esami di risonanza magnetica ripetuti possono essere utilizzati per la diagnosi differenziale tra un quadro di leucoencefalopatia multifocale progressiva e le lesioni correlate alla sclerosi multipla e, in alcuni casi, consentire il rilevamento di quadri asintomatici di tale leucoencefalopatia, che sono associati ad una prognosi più favorevole.

In pazienti con SM recidivante-remittente che non rispondono al trattamento con farmaci modificanti il decorso di malattia, una remissione prolungata della sclerosi multipla attiva e miglioramenti della disabilità neurologica sono stati riportati dopo il trattamento con terapia immunosoppressiva ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (aHSCT)(Nash et al., 2017). I pazienti che

hanno maggiori probabilità di beneficiare di questa procedura sono relativamente giovani ( $\leq 50$  anni), con durata della malattia relativamente breve ( $\leq 5$  anni), presentano una forma di sclerosi multipla recidivante remittente attiva, hanno accumulano disabilità ma sono ancora in grado di camminare e hanno recidive cliniche ed attività di risonanza magnetica nonostante precedenti terapie(Scolding et al., 2017).

#### **1.4.2 Terapia della ricaduta clinica**

Il trattamento più noto per la gestione acuta delle recidive della sclerosi multipla è costituito da alte dosi di corticosteroidi. Questi farmaci sono associati ad un recupero funzionale più rapido e proteggono dal verificarsi di deficit più gravi nelle prime settimane dopo il trattamento, ma hanno benefici poco chiari a lungo termine. I protocolli attuali includono in genere 3-5 giorni di metilprednisolone per via endovenosa con o senza *tapering* orale con prednisone. La somministrazione intramuscolare di desametasone e la somministrazione orale di metilprednisolone ad alto dosaggio hanno un'efficacia equivalente alla somministrazione endovenosa. Le recidive che non rispondono ai corticosteroidi possono essere trattate con plasmaferesi (3-5 cicli) o immunoglobuline per via endovenosa.

#### **1.4.3 Terapie sintomatiche**

Diversi agenti farmacologici sono usati per trattare i sintomi della sclerosi multipla, come ad esempio l'alterata capacità di deambulazione, la spasticità, il dolore, la perdita di controllo della vescica e dell'intestino ed i sintomi neuropsichiatrici(Amtmann et al., 2018). Tuttavia, per la maggior parte di queste terapie, l'evidenza di efficacia clinica nei pazienti con SM è debole. Solo due trattamenti sintomatici sono stati sottoposti a test più estesi nella SM: il nabiximols (Sativex®) per il trattamento della spasticità e la 4-aminopiridina per la fatica. Il Sativex può migliorare la spasticità nei pazienti con SM(Collin et al., 2010), ed evidenze empiriche supportano l'uso di baclofene, dantrolene, tizanidina ed iniezioni di tossina botulinica per il trattamento della spasticità in ristretti gruppi muscolari. La 4-aminopiridina, invece, è un bloccante dei canali del potassio voltaggio-dipendenti che migliora la trasmissione dei segnali nervosi negli assoni demielinizzanti migliorando la capacità di camminare e riducendo la fatica nei pazienti con SM(Goodman et al., 2010).

Il danno alle vie nervose sensoriali nella SM porta a condizioni di dolore neuropatico cronico per le quali farmaci come gabapentin e pregabalin, gli antidepressivi triciclici e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina sono trattamenti di prima scelta. Gli oppioidi come tramadolo o codeina sono trattamenti di seconda linea per il dolore da moderato a grave, mentre i cannabinoidi possono essere raccomandati come possibile opzione di terza linea(De Moulin et al., 2014). La gestione dei

sintomi del tratto urinario inferiore consiste nell'utilizzo di farmaci antimuscarinici orali, somministrati da soli o in combinazione con autocateterizzazione intermittente oppure cateteri permanenti e chirurgia in pazienti con sintomi più gravi(Aharony, S. M., Lam, O. & Corcos, 2017).

Oltre ai trattamenti medici, ausili per la deambulazione come ortesi, stampelle o deambulatori sono importanti per migliorare la capacità di deambulazione.

Nonostante l'elevata prevalenza e rilevanza clinica del disturbo cognitivo nei pazienti con SM, mancano ancora opzioni terapeutiche efficaci. Gli effetti delle terapie sintomatiche come modafinil e donepezil sono incoerenti; tuttavia, alcuni DMT (come IFN $\beta$ , fingolimod e natalizumab) in combinazione con la riabilitazione cognitiva potrebbero migliorare o almeno stabilizzare le prestazioni cognitive(Amato, Langdon, Montalban, Benedict, Deluca, Krupp, Thompson, & Comi, 2013a). La fatica e le comorbidità psichiatriche sono importanti fattori che contribuiscono alla perdita di capacità lavorativa ed alla partecipazione sociale dei pazienti con SM. La prescrizione *off-label* di farmaci che migliorano la vigilanza come modafinil può essere rilevata nella pratica clinica anche se le prove a sostegno dell'efficacia di queste terapie nella SM sono scarse o assenti(Asano & Finlayson, 2014). Tuttavia, diversi studi più piccoli suggeriscono che nuovi approcci per il trattamento della fatica, tra cui l'alfa-calcidolo (un analogo della vitamina D)(Achiron et al., 2015) oppure l'esercizio fisico(Asano & Finlayson, 2014).

Ansia e depressione sono sintomi frequenti nella SM, ma gli studi sull'efficacia degli interventi farmaceutici e non farmaceutici nello specifico sono rari; pertanto le linee guida per il trattamento di questi sintomi si basano in gran parte su dati provenienti da popolazioni non SM ed includono l'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina oppure noradrenergica e/o l'utilizzo di una terapia cognitivo comportamentale(Fiest et al., 2016).

#### **1.4.4 Indicatori di risposta alla terapia**

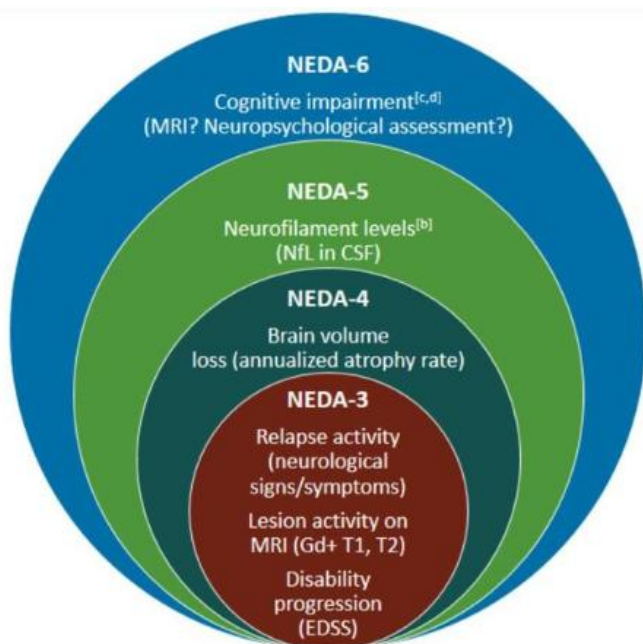
La risonanza magnetica è l'unico strumento in grado di valutare in modo affidabile l'attività della malattia nella SM(Rovira et al., 2015). In generale, la risonanza magnetica può identificare il grado di infiammazione (dimostrato dalla quantificazione delle lesioni captanti mezzo di contrasto e nuove lesioni in T2 che si formano nel tempo) ed il grado di neuro-degenerazione (dimostrato dall'atrofia cerebrale e del midollo spinale). Le lesioni di recente comparsa iperintense in T2 alla RM sono un valido *marker* surrogato dell'efficacia del trattamento negli studi di fase II sulle DMT e sono correlate alla frequenza di ricadute(Sormani & Bruzzi, 2013). A tal fine, nei pazienti con SM si consigliano regolari scansioni di risonanza magnetica cerebrale per verificare gli effetti del trattamento anche a causa della frequente attività subclinica di malattia.

Nei pazienti con SM, lo sviluppo della disabilità a lungo termine è correlato alle misure di atrofia cerebrale(Filippi et al., 2013), sebbene queste misurazioni non siano state ampiamente introdotte nella routine clinica per diversi motivi. Ad esempio, la quantificazione dell'atrofia è ancora impegnativa

poiché sono necessarie sequenze RM di alta qualità, diversi fattori (ad esempio BMI, fattori genetici, consumo di alcol e così via) possono influenzare la misurazione dell'atrofia e la sua applicazione per singolo monitoraggio paziente ancora deve essere validato (Rocca et al., 2017).

Accanto ai dati di imaging altri indicatori di risposta alla terapia sono derivanti dalla clinica, in particolare dalla presenza o meno di ricadute cliniche durante un determinato trattamento. Accanto alle ricadute in sé è stato aggiunto un nuovo marcatore, attualmente utilizzato solo a scopo di ricerca, vale a dire la progressione indipendente dall'attività di ricadute. Questo concetto deriva dalla natura intrinsecamente neurodegenerativa della patologia, e descrive un peggioramento dell'EDSS in un paziente con diagnosi di SMRR, confermato a due visite successive, in assenza di una ricaduta clinica. Infine, anche i deficit cognitivi – trattati più estesamente nel successivo capitolo – sono considerabili un marker di risposta alla terapia. Difatti la loro comparsa o il loro peggioramento possono essere indice di una scarsa risposta al trattamento in atto.

La presenza di molteplici indicatori di risposta alla terapia è alla base dello sviluppo del NEDA (No Evidence of Disease Activity), una misura che nelle sue svariate declinazioni (**Figura 6**) riflette la necessità di ampliare il concetto di piena risposta alla terapia a mano a mano che progrediscono le conoscenze riguardanti i meccanismi patogenetici e vengono validati sempre più biomarcatori.



**Figura 6.** Evoluzione del concetto di NEDA (Giovannoni et al., 2017).

## **2. SM ad esordio pediatrico (POMS)**

### **2.1 Introduzione e cenni epidemiologici**

La SM interessa più frequentemente soggetti di età compresa tra i 20 e i 50 anni di età all'esordio (Filippi, Bar-Or, et al., 2018). Tuttavia, nel 3-5% dei casi l'esordio avviene prima dei 18 anni. Tali pazienti vengono definiti come affetti da SM ad esordio pediatrico (POMS) (Confavreux & Vukusic, 2006; Renoux et al., 2008; Vukusic & Confavreux, 2007). L'incidenza della SM ad esordio pediatrico è di circa 0.05-2.85 casi su 100.000 pazienti pediatrici/anno a livello globale, con una prevalenza di 0.7-27.9 casi ogni 100.000 abitanti secondo una recente metanalisi (Yan et al., 2020).

### **2.2 Criteri diagnostici**

I primi criteri diagnostici ufficialmente pubblicati relativi alla diagnosi di POMS sono stati quelli del 2007 dell'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG). Tali criteri sono stati successivamente revisionati nel 2013, e da allora non sono stati modificati (**Tabella 5**) (Krupp et al., 2013). Tuttavia, rimane possibile applicare i criteri più recenti e utilizzati per le forme ad esordio "classico" in questa fascia d'età, purchè la presentazione non avvenga con una encefalomielite acuta, dato la maggiore incidenza di encefalomielite acuta disseminata (ADEM) in pazienti pediatrici. Come anche nelle forme dell'adulto, per "evento clinico" si intende una CIS definita come nei criteri di McDonald. A differenza dell'adulto però sono necessarie alcune considerazioni aggiuntive: in primo luogo, le forme progressive sono molto rare in pazienti pediatrici, costituendo meno del 4% delle diagnosi in questa fascia d'età. Inoltre, le forme ad esordio "adolescenziale" (dopo i 12 anni) sembrerebbero avere un decorso differente rispetto a quelle ad esordio "infantile" (prima dei 12 anni).

**Tabella 5. Criteri diagnostici IPMSSG 2013 per POMS (Krupp et al., 2013).**

- $\geq 2$  eventi clinici a coinvolgimento SNC di presunta origine infiammatoria e non encefalopatici (termine con il quale si indicano sintomi quale: cefalea, confusione mentale, convulsioni) separati fra loro da 30 giorni e con coinvolgimento di più di un'area del SNC.
- 1 evento non encefalopatico tipico per SM associato a un'alterazione in risonanza compatibile con i criteri di McDonald del 2010 per la disseminazione nello spazio (DIS) e in cui il follow-up alla risonanza dimostri una disseminazione temporale (DIT).
- Un attacco di ADEM (encefalomielite acuta disseminata) seguito da un evento clinico non encefalopatico, 3 mesi o più dopo l'evento acuto che sia associato con almeno una nuova lesione in risonanza che soddisfi i criteri di Mc Donald del 2010 di DIS.
- Un singolo evento acuto (ad es. una CIS ovvero una "sindrome clinicamente isolata") che non risponda ai criteri di ADEM ma in cui i reperti di RM soddisfino i criteri di Mc Donald del 2010 ( per i bambini di età superiore ai 12 anni).

### **2.3 Differenze tra POMS e AOMS/LOMS nell'andamento clinico**

I pazienti pediatrici tendono ad avere un decorso maggiormente aggressivo rispetto a coloro che sperimentano un esordio in età adulta, con più ricadute cliniche rispetto ai soggetti adulti (Gorman et al., 2009). Tale decorso aggressivo è bilanciato da un migliore recupero, legato alla maggiore plasticità sinaptica e alla ancora incompleta maturazione della mielina (Ghassemi et al., 2015). Nonostante ciò, i soggetti con POMS tendono a raggiungere i "milestones" di disabilità significativa (ad es. EDSS 6) ad un'età precoce rispetto ai soggetti con esordio in età adulta (AOMS) (Renoux et al., 2008), che molto spesso coincide con un'età durante la quale vengono raggiunti importanti traguardi lavorativi e scolastici. Pertanto, l'impatto della disabilità sulla qualità della vita in questi soggetti risulta notevole (McKay et al., 2021a).

### **2.4 Terapia modificante il decorso**

L'intensa attività infiammatoria presente nei pazienti POMS, unita alla notevole frequenza di ricadute cliniche e all'accumulo di disabilità, suggerirebbe l'utilizzo di DMTs ad elevata efficacia in questa

classe di pazienti, proprio per contrastare i meccanismi associati all'accumulo significativo di disabilità a lungo termine. Nonostante ciò, dati i criteri di inclusione dei principali trial clinici sui DMTs, che escludono pazienti minorenni, per lungo tempo non vi sono stati a disposizione dati certi riguardanti l'efficacia in ambito sperimentale di tali trattamenti su pazienti pediatrici, e soprattutto non dati di sicurezza. Pertanto, vi è storicamente stata una grande resistenza nell'utilizzare gli stessi trattamenti che vengono utilizzati nell'adulto. Dunque, le terapie applicate nei pazienti pediatrici sono state caratterizzate dall'ampio utilizzo farmaci a bassa efficacia e con un basso profilo di tollerabilità, come gli iniettivi. Nel 2017 è stato completato il primo trial clinico randomizzato controllato che comparava l'efficacia di Fingolimod vs IFN-Beta1a, dimostrando una chiara superiorità del primo farmaco nel ridurre il tasso annualizzato di ricadute nei POMS (0.12 vs 0.67,  $p < 0.001$ ). Questo trial è stato seguito da alcuni altri, che andavano a ricalcare i dati di sicurezza ed efficacia riscontrati nei pazienti adulti. Pertanto, un recente *opinion paper* dell'IPMSSG ha espresso parere favorevole verso l'approvazione traslazionale dei DMTs utilizzati in pazienti adulti, se vi siano sufficienti dati di sicurezza a disposizione anche provenienti da studi di real-world.

Utilizzando questo criterio, natalizumab e dimetilfumarato sono stati approvati per il trattamento di forme di SM ad esordio pediatrico. Un recente studio che deriva da un'analisi di dati di registro longitudinali internazionale (comprendente anche dati provenienti dal registro italiano SM) ha dimostrato una notevole efficacia dei DMTs in pazienti POMS. In particolare, su 5224 pazienti inclusi con età media all'esordio 15.24 anni, è stata notata una riduzione nella probabilità di peggioramento della disabilità con un HR di 0.41 (IC 95% 0.31–0.53) in pazienti trattati con terapie ad elevata efficacia comparati con pazienti non trattati (Sharmin et al., 2024). Quella che segue è una panoramica dei vari DMTs attualmente a disposizione per i pazienti pediatrici.

#### **2.4.1 Terapie platform**

Nonostante la mancanza di studi in doppio cieco su tali trattamenti modificanti il decorso, l'IPMSSG ha in due diverse occasioni confermato l'efficacia dei trattamenti iniettivi in pazienti con POMS, raccomandandone il loro utilizzo come trattamenti di prima linea ((Chitnis et al., 2011; Ghezzi et al., 2010)). Nonostante ciò, studi con follow-up a lungo termine mostrano che fino al 58% dei pazienti che vengono trattati con trattamenti platform all'esordio dovranno cambiare terapia nel corso della loro storia clinica. Pertanto, report su coorti moderne riportano una crescente incidenza (fino al 17%) di utilizzo di trattamenti a più elevata efficacia già all'esordio in pazienti POMS (K. Krysko et al., 2018).

#### **IFN-Beta**

IFN-Beta-1° (Rebif®) è stato per la prima volta studiato in una piccola coorte con uno studio open-label su 51 pazienti pediatrici nel 2005 ((Pohl et al., 2005)). Tutti i pazienti inclusi sono stati trattati con una

dose ridotta di farmaco (22 mcg), e 22 di questi sono dovuti passare al dosaggio di 44mcg per via di persistente attività di malattia. Nonostante ciò, l'ARR della coorte in toto era stato ridotto da 1.8 nell'anno precedente l'inclusione, a 0.8 durante i due anni di durata dello studio. Uno studio simile, condotto su 42 pazienti, ha analizzato l'efficacia dell'IFN- $\beta$ -1b (Betaseron®), mostrando una riduzione del 50% dell'ARR sull'intera coorte. Tuttavia, 25 pazienti sono usciti dallo studio per persistente attività di malattia e conseguente switching a un altro DMT, oppure per via di effetti collaterali intollerabili (B. Banwell et al., 2006). Infine, l'efficacia e la sicurezza dell'IFN- $\beta$ -1a IM (Avonex®) è stata studiata su 52 POMS con un ARR medio pre-inclusione di 1.9 (Jacobs et al., 2000). Durante lo studio l'ARR medio della coorte è stato ridotto a 0.4 dopo due anni di trattamento (Ghezzi et al., 2007). Il profilo di effetti collaterali in tutti gli studi precedentemente menzionati è risultato essere molto simile a quello riportato per i soggetti adulti (mialgie, cefalea, sindrome influenzale, elevazione degli indici di danno epatico). Per quanto riguarda i pazienti naive, lo studio BETAPAEDIC ha dimostrato che pazienti POMS trattati entro due anni dall'esordio con Betaferon® come primo DMT avevano una riduzione dell'ARR da 2.2 a 1, e nel 76.9% dei casi non mostravano progressione dell'EDSS (Gäartner et al., 2017). Infine, uno studio che valuta l'efficacia e la sicurezza dell'IFN beta pegilato è attualmente in corso (NCT03958877).

### **Glatiramer**

Studi su coorti più piccole hanno valutato l'efficacia del glatiramer acetato in pazienti POMS. Uno studio Italiano su 14 pazienti (ITEMS) ha dimostrato l'efficacia del trattamento con GA nel ridurre l'ARR durante i 5.3 anni di follow-up da 3.1 a 0.2, tendenza che veniva mantenuta anche dopo l'eventuale switching ad un altro trattamento (Ghezzi et al., 2009). Infine, una case series su sette pazienti ha dimostrato una risposta più eterogenea, con pazienti che avevano una più elevata attività di malattia pretrattamento che non mostravano una risposta efficace (Kornek et al., 2003).

### **2.4.2 Terapie a moderata efficacia**

#### **Teriflunomide**

L'efficacia della teriflunomide nel trattamento dei pazienti POMS è stata analizzata per la prima volta in un RCT di fase III (TERIKIDS, NCT02201108) che ha incluso 166 POMS randomizzati 1:2 a placebo o teriflunomide. Nonostante la riduzione del rischio di ricadute del 34% rispetto al placebo, i risultati dello studio non sono stati significativi (Chitnis et al., 2021; Chitnis, Tardieu, et al., 2018). Tale risultato è probabilmente dovuto a diverse ragioni, di cui quella principale è legata al disegno dello studio, che prevedeva un passaggio del paziente dal placebo al trattamento open-label in caso di persistente attività clinica e/o radiologica, cosa avvenuta per molti pazienti nel braccio di controllo (Chitnis et al., 2021). Un'analisi post-hoc ha difatti mostrato una riduzione dell'attività di RM significativa, con una



riduzione del 55% in termini di nuove lesioni in T2, e del 75% in termini di nuove lesioni Gd+ in pazienti nel braccio di trattamento attivo rispetto ai controlli(Chitnis et al., 2021).

Sulla base di tali risultati, è stato creato uno studio di estensione in open-label che offriva lo switching a teriflunomide per pazienti nel braccio di controllo dopo le prime 24 settimane(Chitnis et al., 2024). In questi pazienti, tuttavia, il trattamento non è stato efficace nel ridurre il tasso di ricadute o l'attività radiologica in maniera significativa. Infine, vi è stata l'emergenza di alcuni casi di pancreatite, effetto collaterale che non era stato riportato in pazienti adulti(Chitnis et al., 2021, 2024).

Il 3 Luglio 2021, la commissione europea ha rivisto il risultato del trial TERIKIDS, approvando teriflunomide per il trattamento dei pazienti con SMRR di età compresa tra 10 e 17 anni.

### **Dimetilfumarato**

Dati gli incoraggianti dati in termini di sicurezza ed efficacia in pazienti adulti con SM, dimetilfumarato è stato oggetto negli ultimi anni di diversi studi open-label(Alroughani et al., 2018, 2021; Vermersch et al., 2022).

un recente studio open-label della durata di 32 settimane totali (8 settimane in assenza di trattamento seguite da 24 di trattamento attivo) (FOCUS) ha valutato l'efficacia di dimetilfumarato in termini di riduzione di attività RM in pazienti con SMRR ad esordio pediatrico(Alroughani et al., 2018). Dei 22 pazienti inclusi, 20 hanno completato la prima fase dello studio, con una significativa riduzione rispetto al baseline di attività radiologica emergente. Successivamente i 20 pazienti che avevano completato lo studio sono stati inclusi in una estensione dello stesso (CONNECTED), della durata totale di 96 settimane, che ha valutato gli stessi outcome ma più a lungo termine, confermando l'efficacia del farmaco nel ridurre l'attività radiologica di malattia(Alroughani et al., 2021).

Seppure abbiano mostrato buoni risultati, gli studi riportati poc'anzi posseggono il grosso limite di non avere un braccio di comparazione con placebo o trattamento attivo, oltre al ridotto numero di pazienti inclusi. Più recentemente, lo studio CONNECT ha valutato gli stessi outcomes su una coorte più ampia di 150 pazienti randomizzati in open label a IFN- $\beta$ -1a o dimetilfumarato(Vermersch et al., 2022). Dei pazienti inclusi, 103 hanno completato l'intero periodo di osservazione (96 settimane). In questi pazienti, quelli nel braccio di trattamento attivo con dimetilfumarato erano in proporzione maggiore liberi da nuove lesioni alla RM al termine dello studio (16.4%, (95% CI, 8.0%-27.7%) vs 4.9% (95% CI, 0.6%-16.5%)), e avevano un ARR al termine dello studio di 0.24 (95% CI, 0.15-0.39) vs 0.53 (95% CI, 0.33-0.84) per i pazienti trattati con IFN $\beta$ -1a(Vermersch et al., 2022).

Tali dati mostrano una buona efficacia di dimetilfumarato nel trattamento dei pazienti con POMS, tanto che la commissione europea lo ha approvato per il trattamento di pazienti con SMRR di età pari o superiore a 13 anni.

### **Fingolimod**

I risultati del primo studio riguardante l'efficacia di Fingolimod in pazienti POMS sono stati pubblicati nel 2018. Si tratta del trial PARADIGMS(Chitnis, Arnold, et al., 2018), un RCT di fase III che ha comparato l'efficacia del Fingolimod al dosaggio di 0.5mg/die vs IFN-Beta1a 30ug/sett, della durata di 24 settimane. A differenza degli studi relativi al dimetilfumarato, l'outcome primario del PARADIGMS era la riduzione dell'ARR nei pazienti in trattamento con Fingolimod. Gli outcomes radiologici (attività di malattia definita come nuove lesioni in T2 e/o lesioni Gd+) erano inclusi come secondari. Al termine dello studio la differenza assoluta di ARR tra i due gruppi era di 0.55 (0.12 vs 0.67), mentre quella relativa dell'82%. Anche gli outcomes radiologici mostravano una notevole efficacia di fingolimod nel ridurre l'attività infiammatoria(Arnold et al., 2020). Tuttavia, quasi il 90% dei pazienti (88.8%) aveva manifestato effetti collaterali, gravi in 7 casi (16.8%)(Chitnis et al., 2020). Per via di tali risultati, e data l'elevata prevalenza di linfopenia nei POMS trattati con fingolimod durante lo studio, le attuali LG raccomandano di ridurre il dosaggio di fingolimod a 0.25mg/die se il peso del paziente è inferiore a 40Kg, indipendentemente dall'età. Successive analisi post-hoc hanno mostrato ulteriori effetti benefici di Fingolimod vs IFN-Beta in termini di accumulo di nuove lesioni ipointense in T2, miglioramento dell'EDSS, riduzione della proporzione di pazienti con conferma della progressione di disabilità a lungo termine(Arnold et al., 2020; Deiva et al., 2020). Gli effetti di fingolimod erano inoltre evidenti anche dopo correzione per età, età all'esordio/durata di malattia, precedente trattamento con DMT, sesso. Uno studio open-label di estensione (NCT01892722) è attualmente in corso, ed avrà un follow-up di 5 anni massimo.

Nel 2018 Fingolimod è stato approvato dalla commissione europea per il trattamento di pazienti con SMRR di età compresa tra i 10 e i 17 anni.

### **2.4.3 Terapie ad elevata efficacia**

#### **Natalizumab**

Non vi sono ad oggi studi clinici randomizzati controllati che dimostrino l'efficacia di Natalizumab in pazienti POMS. Tuttavia, negli anni numerosi case report e case series, oltre che più ampi studi osservazionali, hanno dimostrato che Natalizumab risulta essere molto efficace in pazienti POMS, e riservato a pazienti con elevata attività di malattia già all'esordio o che non rispondono a trattamenti di minore efficacia.

Il più ampio studio ad oggi a disposizione include 101 pazienti POMS, con ARR pre-inclusione di 2.3, che veniva significativamente ridotto a 0.1 al termine dello studio. Inoltre, più del 58% dei pazienti raggiungevano il NEDA-2 (Yeh & Weinstock Guttman, 2010). Uno studio retrospettivo condotto su 21 pazienti (TyPed) ha mostrato una simile riduzione dell'ARR, che passava da 1.31 a 0.04 a 24 mesi (Palavra et al., 2021). Inoltre, gli stessi autori hanno riportato un miglioramento dell'EDSS a 60% dei pazienti inclusi al termine dello studio, suggerendo un probabile effetto di natalizumab facilitante i meccanismi neuro riparativi in questi pazienti (Palavra et al., 2021).

Infine, in una coorte italiana di 20 POMS che hanno ricevuto un totale di 42 infusioni durante i 2 anni di follow-up, non vi sono state ricadute durante l'intera durata del trattamento, e l'80% dei pazienti era in NEDA-3 al termine del follow-up (Ghezzi et al., 2015, 2019).

Natalizumab al momento non è stato formalmente approvato per il trattamento della SM ad esordio pediatrico, viene comunque largamente utilizzato in pazienti che non rispondono ad altri trattamenti approvati o che hanno una elevatissima attività di malattia all'esordio.

## **AntiCD20**

I dati riguardanti il trattamento con farmaci antiCD20 sono relativamente pochi se si considera la pleora di dati a disposizione per gli altri trattamenti riportati all'interno di questo capitolo. Tuttavia il trattamento con Rituximab è utilizzato su pazienti pediatriche affetti da altre patologie autoimmuni e da patologie ematologiche, e può essere considerato sicuro anche in pazienti POMS. Questa ipotesi è confermata da dati provenienti sia dagli Stati Uniti, dove risulta il farmaco di 'seconda linea' più utilizzato, con una efficacia del 62% superiore nel ridurre le ricadute cliniche rispetto ai trattamenti platform (Ghezzi, Banwell, et al., 2020; K. M. Krysko et al., 2020) che da una case series svedese su 14 pazienti POMS, ove viene dimostrata l'assenza di ricadute durante tutto il follow-up, in assenza di effetti collaterali significativi (Salzer et al., 2016).

Dati i risultati degli studi osservazionali, sono in corso due trial clinici che vanno ad investigare rispettivamente la dose adatta di Ocrelizumab (NCT04075266) in vista di un futuro studio di fase III, e l'efficacia di Ofatumumab (e Siponimod) (NCT04926818) vs IFN-Beta in pazienti POMS. Non sono attualmente in corso studi che investighino l'efficacia di rituximab nei POMS.

## **AntiCD52**

L'efficacia e la sicurezza di Alemtuzumab in pazienti POMS sono state riportate, come per diversi altri trattamenti, in piccole case series in passato (Jure Hunt & Traboulsee, 2020). I dati di efficacia a disposizione mostrano stabilità clinica e riduzione dell'EDSS dopo due cicli di trattamento. Altri dati dimostrano l'efficacia di Alemtuzumab come rescue therapy per l'uscita da Natalizumab (Margoni et al., 2019), con mantenimento dello status di NEDA-3 per tutti i 5 pazienti inclusi in una ulteriore piccola case-series. Non sono disponibili ulteriori dati in merito all'utilizzo di Alemtuzumab nei POMS. Un trial clinico di fase III (LemKIDS) è attualmente in corso per valutare l'efficacia di Alemtuzumab in pazienti POMS, con un NNT di 50 pazienti (NCT03368664, (Waubant et al., 2019)).

## **Altri trattamenti**

In passato alcune case series hanno esplorato l'utilizzo di ciclofosfamide, con scarsi risultati data la prevalenza di effetti collaterali (Gonsette et al., 1977). È in corso ad oggi una interessante e innovative sperimentazioni in pazienti POMS: un vaccino diretto contro i linfociti T che esprimono un particolare TCR, definito 'encefalitogenico' (NCT02200718). Infine, recentemente le società di ematologia internazionali hanno riportato i risultati di uno studio che valuta l'efficacia del trapianto di cellule staminali ematopoietiche in pazienti pediatriche, mostrando nei 21 pazienti inclusi una riduzione dell'ARR a 0.022 (solo 2 pazienti su 21 hanno avuto ricadute dopo il trapianto), e un miglioramento del punteggio EDSS fino a 2 punti totali (Burman et al., 2017). Durante i 3 anni di follow-up, diversi pazienti hanno avuto episodi di batteriemia, in un caso una vera e propria sepsi da *P. Aeruginosa*. Studi futuri andranno a valutare l'efficacia e la sicurezza di questo trattamento anche a lunghissimo termine e su popolazioni più ampie (Ghezzi, Amato, et al., 2020; Sandesjö et al., 2021; Waubant et al., 2019).

### **3. Deficit cognitivi in SM**

#### **3.1 Introduzione e prevalenza**

Tra i sintomi riferiti dai pazienti con SM, un ruolo importante lo riveste anche il disturbo cognitivo (DC). Oggi è riconosciuto che il DC può insorgere in diverse fasi della malattia, sebbene sia spesso guidata dall'aumento dell'età e della disabilità fisica dei pazienti (Ruano et al., 2017a). La prevalenza del DC varia tra diversi studi, con stime che generalmente vanno dal 40 al 70% dei pazienti adulti e di circa il 30% dei pazienti pediatrici, sebbene la prevalenza stimata possa essere inferiore in alcuni studi, specialmente quelli che si concentrano sulle prime fasi della SM. Il DC può essere documentato anche in soggetti con Sindrome clinicamente isolata (CIS) e Sindrome radiologicamente isolata (RIS). Inoltre, il DC è stato rilevato in circa il 45% dei pazienti con SM "benigna", dove sembra prevedere nel tempo il passaggio a un decorso della malattia non più benigna (Razzolini et al., 2018).

Il DC nelle prime fasi della malattia sembra essere associata a una prognosi peggiore della malattia. I pazienti con CIS che presentano un DC presentano un rischio maggiore di sviluppare una SM clinicamente definita (Zipoli et al., 2010).

Diverse definizioni di deterioramento cognitivo sono state usate nel tempo in letteratura (Fischer et al., 2014). Di solito si parla di deficit cognitivo se il paziente fallisce due o più test cognitivi. Il fallimento di un solo test è definito come un punteggio inferiore a 1,5 deviazioni standard (DS) o inferiore al 5° percentile rispetto ai valori normativi.

La SM influisce in modo variabile sulle funzioni cognitive, compromettendo molto spesso la velocità di elaborazione delle informazioni (IPS, 20-50% dei pazienti), la memoria lavorativa ed episodica (33-65%), le funzioni esecutive (17-19%), le capacità visuospatiali (fino al 25%) e l'attenzione (12-25%) con prevalenza diversa, mentre il linguaggio è raramente coinvolto (Chiaravalloti N, 2008; Grzegorski & Losy, 2017).

#### **3.2 Fenotipi cognitivi**

Nel 2018 Leavitt e colleghi (Leavitt et al., 2018), utilizzando una vasta serie di test neuropsicologici, hanno proposto una prima classificazione del DC in quattro "fenotipi cognitivi": non compromesso; compromesso IPS; compromesso mnesico compromesso memoria/IPS. La prevalenza di DC nella popolazione in studio era del 43,7% ed il modello predominante era la compromissione della memoria (18,8%), seguita da compromissione IPS più memoria (17,2%) e, infine, compromissione IPS (7,8%). La classificazione dei pazienti con DC in diversi cluster può aiutare a concentrarsi su interventi specifici e terapie personalizzate. Seguendo e modificando in senso migliorativo la classificazione originale di Leavitt e colleghi, un gruppo italiano ha proposto la classificazione dei pazienti con SM e DC in diversi

fenotipi a seconda delle caratteristiche cliniche (punteggi ottenuti alla batteria di Rao nei vari test e associati ad un singolo ‘dominio cognitivo’) e radiologiche dei pazienti inclusi. Questo ha portato all’identificazione di cinque fenotipi: preservato, lieve deficit di memoria/fluena verbale, lieve deficit multidominio, grave deficit delle funzioni esecutive/attenzione, grave deficit multidominio. Il fenotipo clinico più frequentemente rilevato all’interno di tale popolazione è il “lieve deficit memoria e fluena verbale”, presente in circa 1/3 del campione analizzato (29.9%). Sempre in ordine di frequenza si ritrovano rispettivamente il fenotipo di lieve deficit cognitivo multidominio (19.5%) e in proporzione pressoché pari i pazienti preservati (19.4%). Infine, ritroviamo la presenza di un deficit cognitivo grave e multidominio nel 17.5% dei pazienti, mentre il 13.8% presentava deficit cognitivi gravi di funzioni esecutive e IPS. Tali fenotipi cognitivi erano influenzati dall’età (più gravi i deficit in chi è più anziano), dalla durata di malattia, e infine dal fenotipo clinico (più alta prevalenza di deficit multidominio grave in SMSP) (De Meo et al., 2021).

### **3.3 Il DC in pazienti ad esordio pediatrico**

L’insorgenza della SM in un’età durante la quale i processi di mielinizzazione encefalica devono ancora essere completati può avere conseguenze anche gravi sullo sviluppo cognitivo del paziente con SM ad esordio pediatrico (Amato et al., 2016; B. L. Banwell & Anderson, 2005).

L’impatto potenziale della patologia sull’aspetto sociolavorativo, pertanto, può andare oltre il semplice impairment motorio, dando luogo a una ridotta soddisfazione lavorativa, e prima ancora ad un mancato raggiungimento di traguardi accademici legato alla presenza di deficit cognitivi emergenti e/o al mancato sviluppo di capacità cognitive che vengono invece acquisite dai soggetti sani di pari età (Amato et al., 2016).

Dal punto di vista neuropatologico il deficit cognitivo, così come nel paziente adulto, è relato a diversi fattori: innanzitutto, la presenza di lesioni della SB riduce la connettività interemisferica e intraemisferica (McAdam et al., 2002; Ormerod et al., 1987; Yeh et al., 2009), portando a un prevalente coinvolgimento della IPS. Inoltre, nel soggetto pediatrico il linguaggio risulta essere più frequentemente coinvolto rispetto all’adulto, probabilmente per la presenza di un maggior carico infratentoriale e dunque per la disfunzione che ne risulta delle connessioni tra la corteccia e il cervelletto (Amato et al., 2008), che è stata dimostrata essere determinante nel predire la performance a test di linguaggio nel bambino (Weier et al., 2016). Inoltre, anche la sostanza bianca apparentemente normale (NAWM) è in realtà sede di danno microstrutturale in questi pazienti. Difatti, sferoidi assonali e rigonfiamenti dell’assone, gliosi, ed aumentata espressione di proteine associate alla lisi cellulare sono state trovate in campioni di SB risparmiata in soggetti affetti da SM (D’Ambrosio et al., 2017). Per valutare lo stato della SB, sono necessarie sequenze di RM dette DTI (diffusion tensor imaging). Attraverso tali sequenze

è possibile valutare l'integrità della diffusività delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti. Studi su pazienti pediatrici hanno dimostrato che in tali pazienti vi sono alterazioni diffuse della NAWM (Rocca et al., 2014), che queste correlano con le capacità cognitive (Till, Deotto, et al., 2011) (ad esempio in uno studio il 26% dei pazienti aveva difficoltà in matematica correlate al pattern di danno della NAWM), e che dunque si associano ad una mancata o difforme mielinizzazione a livello sovratentoriale nei POMS. Infine, anche la SG è colpita nel paziente pediatrico. Tuttavia, ad uno studio che comparava il numero di lesioni corticali trovate a sequenze DIR, meno del 10% dei pazienti POMS aveva effettivamente delle lesioni corticali (Absinta et al., 2011), e in due successivi studi la prevalenza delle lesioni corticali nei POMS è risultata essere sempre inferiore al 35% (Calabrese et al., 2012; Rocca, De Meo, et al., 2015). Nonostante l'assenza di lesioni corticali, come è ben noto la SM coinvolge anche la SG in termini di atrofia relata alla disconnessione delle aree tra loro e all'infiammazione cronica con sviluppo di lesioni smouldering e atrofia perilesionale e poi diffusa. Anche nei pazienti POMS l'atrofia cerebrale è stata dimostrata procedere ad un tasso maggiormente elevato in termini di entità e di velocità rispetto ai soggetti sani (Azevedo et al., 2018; Calabrese et al., 2012; De Meo et al., 2019; Eshaghi et al., 2018; Mesaros et al., 2008), e lo stesso è stato dimostrato in pazienti CIS (Aubert-Broche et al., 2011). L'atrofia in alcune aree, come avviene anche nel soggetto adulto, appare essere relata ad un determinato pattern di deficit cognitivi. Ad esempio, il volume talamico correla con numerose funzioni cognitive come ad esempio le funzioni esecutive, la IPS, la fluenza verbale nei soggetti POMS (Till, Ghassemi, et al., 2011). Inoltre, anche l'amigdala sembrerebbe avere un ruolo chiave nelle competenze di comunicazione funzionale (Green et al., 2018). Altre aree il cui volume è stato messo in relazione con le performance cognitive sono state l'ippocampo e il precuneo, oltre che il cervelletto. Per quanto riguarda il primo, uno studio ha dimostrato una associazione tra atrofia del subiculum e del giro dentato dell'ippocampo di destra e DC in pazienti POMS (Rocca et al., 2016). L'atrofia del precuneo invece (Rocca et al., 2014) è stata messa in relazione con ridotte abilità cognitive generali. Infine, il ruolo del cervelletto negli ultimi anni è stato rivalutato anche in ambiti non relati al movimento. Questo ruolo 'non motorio' è stato difatti confermato anche in soggetti POMS, nei quali l'atrofia cerebellare sembra essere correlata a peggiori performance linguistiche e una ridotta IPS (Weier et al., 2016), in maniera consistente con il ruolo dimostrato degli emisferi posterolaterali nei processi cognitivi (Stoodley & Schmahmann, 2010).

### **3.4 Valutazione del deficit cognitivo nei POMS**

La valutazione cognitiva del paziente con SM ad esordio pediatrico nasconde diverse insidie, prevalentemente relate alla presenza di scarsi dati normativi, all'evoluzione cognitiva spesso non prevedibile, all'assenza di un consensus sui test da utilizzare nell'ambito (Amato et al., 2016; Benedict et al., 2020).

Nonostante ciò, sono a disposizione alcune batterie di test che vengono abitualmente utilizzate nel paziente pediatrico, che vengono brevemente riportate di seguito.

#### *Brief Neuropsychological Battery for Children (BNBC)*

La BNBC (Portaccio et al., 2009) è una breve batteria (30') che include il Symbol Digit Modalities Test (SDMT), per valutare la IPS, il trail making test (TMT) A/B per valutare attenzione e IPS, un test di vocabolario proveniente dalla scala di Wechsler per valutare il QI, il selective reminding test (SRT) per valutare la memoria verbale.

#### *MS Inventory for Cognition in Adolescents (MUSICADO)*

Il MUSICADO (Storm van's Gravesande et al., 2019) è una batteria di test neuropsicologici sviluppata ad hoc per la valutazione di otto domini cognitivi in pazienti POMS. Il test è stato sviluppato in Germania e validato in tedesco su una popolazione di soggetti POMS. Tra i vari test inclusi vi sono la versione tedesca della word list generation (WLG) per la valutazione del linguaggio, e il TMT-A, il digit span forward. La specificità di tale batteria è risultata essere dell'88.6% all'interno della coorte di validazione, comparata con un gold standard.

#### *Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)*

La BICAMS (Dusankova et al., 2012) risulta essere la batteria di test più frequentemente usata a scopo di screening per deficit cognitivi nei soggetti con SM ad esordio adulto. E' costituita da tre test: il SDMT, il brief visuospatial memory test-revised (BVMT-R), il California verbal learning test (CVLT). Tale batteria è stata applicata su coorti di pazienti con POMS negli stati uniti (Dusankova et al., 2012).

#### *Rao's Brief Repeatable Battery (BRB)*

Infine, la BRB (Rao, 1990) risulta essere una delle batterie più largamente usate per lo studio e la profilazione dei DC nei pazienti con SM. Sono disponibili dati normativi Italiani (Portaccio et al., 2009), vi sono versioni alternative, risulta ripetibile anche a breve distanza di tempo. La BRB contiene test che esplorano la IPS (SDMT), la memoria verbale (SRT), la fluenza verbale (WLG), la memoria visuospatiale (10/36 spatial recall test, SPART), l'attenzione complessa e la IPS (paced auditory serial addition test, 3 seconds, PASAT-3). Pertanto, tale batteria è raccomandata per la valutazione dei deficit cognitivi anche in soggetti pediatrici.

### **3.5 Fenotipi cognitivi nei POMS**

I dati relativi alla prevalenza e al profilo cognitivo nei POMS derivano da studi di coorte cross-sectional, non essendo disponibili studi longitudinali a lungo termine. La grossa limitazione nel comparare tali studi tra loro è che non solo la definizione di DC varia, ma anche che le batterie di test utilizzate sono



differenti, e dunque esplorano domini simili o identici con test difformi. Nonostante ciò, la prevalenza di DC è riportata nel 22-35% dei pazienti, con profili cognitivi variabili (Amato et al., 2008; Julian et al., 2013; MacAllister et al., 2005; Till, Ghassemi, et al., 2011). Nel più ampio studio italiano a disposizione ad oggi, i pazienti con DC avevano un prevalente coinvolgimento di IPS, funzioni esecutive, e linguaggio (Amato et al., 2008). Uno studio americano ha invece indagato e dimostrato deficit nell'integrazione sensorimotoria spaziale (MacAllister et al., 2005). La IPS sembra essere coinvolta anche in pazienti POMS così come nel paziente adulto, seppure in misura minore (Benedict et al., 2020; Till, Ghassemi, et al., 2011).

### 3.6 Evoluzione

Ad oggi sono pochi gli studi che hanno analizzato in maniera longitudinale l'evoluzione delle abilità cognitive dei pazienti POMS (Amato et al., 2010, 2014; L. E. Charvet et al., 2014; MacAllister, Christodoulou, et al., 2007; Marin et al., 2013; Wallach et al., 2020), come mostrato in *Tabella 6*.

Studio (nome primo autore, anno)	Pazienti POMS (n)	Durata del follow-up (anni)	Proporzione di pazienti con DC al baseline (%)
Amato MP, 2010 (Amato et al., 2010)	56	2 anni	31%
Amato MP, 2014 (Amato et al., 2014)	48	5 anni	31%
Mc Allister, 2007 (MacAllister, Christodoulou, et al., 2007)	35	3 anni	35%
Till, 2013 (Till et al., 2013)	28 confrontati con 26 controlli	1.3 anni	25%
Charvet, 2014 (L. Charvet et al., 2014)	63	1.6 anni	13%
Wallach, 2020 (Wallach et al., 2020)	383	1.8 anni	14%

**Tabella 6.** Principali studi riguardanti il follow-up longitudinale delle abilità cognitive in pazienti POMS

Da questi emergono differenti traiettorie di evolutività delle abilità cognitive, verosimilmente per i differenti metodi di valutazione utilizzati (ad es. nello studio di Wallach (Wallach et al., 2020) i pazienti sono stati valutati con il solo SDMT), delle caratteristiche cliniche dei pazienti inclusi, della mancanza spesso del confronto con dati normativi di popolazione, della differente durata del follow-up tra i vari studi. In una coorte italiana di 56 pazienti POMS (Amato et al., 2010, 2014) valutati a due anni di follow-up, la proporzione di pazienti con DC è apparsa aumentare dal 56% al 75%, con deterioramento globale ma più frequentemente nell'ambito della memoria verbale, attenzione complessa, fluenza verbale e comprensione del linguaggio. Di questi pazienti, 48 sono stati valutati nuovamente a 5 anni dal baseline (Amato et al., 2014), ed è emersa una proporzione di pazienti con DC del 56%, con un miglioramento delle performance nel 25% dei pazienti. Ancora una volta tra le aree maggiormente deteriorate in chi era ulteriormente peggiorato nel tempo emergeva il coinvolgimento delle funzioni correlate al linguaggio, vale a dire fluenza verbale e comprensione, oltre che della memoria visuospatiale. Similmente, in uno studio su una coorte di 37 pazienti POMS, la proporzione di pazienti con CI al baseline è risultata essere del 35% (MacAllister, Christodoulou, et al., 2007), aumentata al 42% (MacAllister, Boyd, et al., 2007) al follow-up a 2 anni, con peggioramento delle funzioni esecutive (valutate con il TMT-B) e della IPS (valutata con il SDMT). Infine, in un'ampia popolazione di soggetti POMS (383 pazienti) esaminati utilizzando il solo SDMT al baseline ed a due anni, nel 25% dei casi è stato osservato un deterioramento della performance (Wallach et al., 2020).

Oltre al deterioramento in sé, è verosimile aspettarsi nei soggetti con esordio della SM in età pediatrica, un mancato miglioramento cognitivo rispetto a soggetti di pari età e sesso, che si riflette in una maggiore probabilità e intensità di peggioramento delle abilità cognitive rispetto a soggetti con esordio in età adulta. Queste due considerazioni sono avvalorate da alcuni studi su ampie coorti di pazienti POMS confrontati con soggetti AOMS. In uno studio su una coorte di 831 pazienti (119 POMS e 712 AOMS) valutati tutti in età adulta, la proporzione di pazienti con DC non differiva statisticamente (45% POMS vs 48% AOMS) tra i due gruppi. Tuttavia, all'analisi multivariata avere avuto un esordio della SM in età pediatrica era associato ad un OR di 1.7 ( $p < 0.001$ ) per DC in età adulta (L. Charvet et al., 2014). Inoltre, in uno studio condotto negli Stati Uniti su 300 pazienti POMS confrontati con 1500 pazienti AOMS valutati attraverso il solo SDMT e solo in termini di traiettoria di variabilità del punteggio al baseline ed a 12 mesi, i pazienti con POMS avevano una maggiore tendenza ad avere un peggioramento significativo delle performance (interazione POMSxtempo,  $\beta$ ,  $-0.29$ ; 95% CI,  $-0.42$  a  $-0.17$ ) in un modello lineare misto (McKay, Manouchehrinia, et al., 2019). Infine, in uno studio su di una coorte composta da 300 POMS e 5407 AOMS, i pazienti pediatrici avevano una maggiore tendenza ad avere un deterioramento significativo del SDMT nel tempo (Ruano et al., 2017b). Tali studi, nonostante la limitazione relativa all'utilizzo del solo SDMT e l'assenza di outcome socio-lavorativi o altri test per meglio caratterizzare l'entità e l'impatto funzionale del DC nei POMS in età adulta vs AOMS, sono utili per

permettere di avvalorare la tesi che l'esordio di una patologia cronica come la SM in una età cruciale della vita sia associato al mancato raggiungimento della maturazione cognitiva attesa, nonostante un miglioramento o una stabilizzazione dei deficit in una proporzione significativa dei pazienti.

### **3.7 Correlati clinici e impatto socio-lavorativo**

Pochi studi ad oggi hanno esaminato i correlati clinici del DC nei pazienti POMS al baseline, e ancor meno nel tempo, con risultati conflittuali. Nei primi, i principali correlati emergono essere l'età all'esordio, con una età più precoce associata ad una maggior presenza di DC, una più lunga durata di malattia, e una maggiore attività di malattia in termini di ARR (Amato et al., 2014; MacAllister, Christodoulou, et al., 2007; Till, Ghassemi, et al., 2011; Wallach et al., 2020). Infine, anche un maggiore punteggio EDSS al baseline è stato associato ad una maggiore probabilità di DC (MacAllister, Christodoulou, et al., 2007; Wallach et al., 2020). Negli studi longitudinali età (Wallach et al., 2020) e sesso maschile (Hosseini et al., 2014; McKay, Manouchehrinia, et al., 2019) sono emersi come fattori di rischio per una maggiore probabilità di deterioramento delle performance cognitive nel tempo. In particolare, un esordio in età adolescenziale è stato associato, assieme al sesso maschile, ad un più elevato rischio di declino cognitivo (Wallach et al., 2020). Al contrario in alcuni altri studi longitudinali l'età più giovanile all'esordio (e dunque un esordio prepubere della SM) è emersa come moderatore di una maggiore probabilità di declino della IPS e della memoria di lavoro (Hosseini et al., 2014; McKay, Manouchehrinia, et al., 2019). Un QI più elevato al baseline è emerso come fattore protettivo contro il DC in uno studio italiano, con un impatto che si mantiene anche in età adulta (Amato et al., 2010, 2014).

L'impatto funzionale dei deficit cognitivi in pazienti POMS sembra essere significativo. Alcuni degli studi citati in precedenza hanno esaminato outcome relati all'ambito scolastico, e in alcuni casi di pazienti adulti con POMS anche outcomes relati all'ambito lavorativo e sociale. Nello studio di MacAllister del 2005, basato su 35 soggetti con POMS valutati in età pediatrica, il 35% dei genitori riportava la necessità di supporto scolastico per il paziente (MacAllister et al., 2005). All'interno dello studio italiano con valutazione al baseline e longitudinale a 2 e 5 anni (Amato et al., 2008, 2010, 2014), una proporzione simile di pazienti (33%) riportava un impatto significativo della malattia in ambito scolastico, sociale e familiare, proporzione che rimaneva simile anche a 5 anni, nonostante il miglioramento cognitivo osservato in alcuni pazienti. Un altro studio italiano che comparava pazienti con AOMS e POMS in maniera cross-sectional in età adulta in termini di outcome socioprofessionali ha dimostrato una associazione tra un più basso QI al baseline e ridotta scolarità e un maggiore impatto della SM in questo ambito (E et al., 2020). Infine, in uno studio di registro su 485 pazienti matchati con 4850 controlli di pari età e sesso, l'esordio della SM in età pediatrica era associato a un mancato raggiungimento di traguardi scolastici, minori guadagni in età adulta, maggiore utilizzo di servizi sanitari e benefici legati alla disabilità (McKay et al., 2021b).

In conclusione, il DC nei soggetti pediatrici è più frequente che negli adulti, tende ad avere un peggioramento più rapido in età adulta rispetto ai soggetti di pari età con SM, è presente già dalle prime fasi della malattia, e sembra essere associato a peggiori outcome scolastici e successivamente professionali e sociali in età adulta, oltre che ad una peggiore qualità della vita. Pertanto, strategie di valutazione precoce e di eventuale riabilitazione cognitiva andrebbero implementate precocemente in questi soggetti.

## PARTE SPERIMENTALE

## INTRODUZIONE

L'obiettivo principale del lavoro di Dottorato è stato quello di identificare e descrivere i fattori che hanno influenzato l'outcome cognitivo nei pazienti affetti da sclerosi multipla ad esordio pediatrico, in un follow-up a lungo termine di 12 anni. Tale obiettivo è stato affrontato attraverso due studi distinti ma complementari, ciascuno con un focus specifico su differenti coorti di pazienti e utilizzando metodologie differenti per l'analisi degli outcome cognitivi.

Il primo studio ha esaminato il ruolo della riserva cognitiva, misurata attraverso il quoziente intellettivo (QI) al baseline, come potenziale predittore degli esiti cognitivi e socio-lavorativi in una prima coorte di pazienti affetti da SM ad esordio pediatrico. Questo studio, di tipo cross-sectional, ha coinvolto un ampio gruppo di pazienti valutati in un momento specifico del loro percorso clinico, permettendo di indagare le associazioni tra i livelli di riserva cognitiva e la loro capacità di affrontare le sfide cognitive e funzionali imposte dalla malattia.

La riserva cognitiva è un concetto sempre più studiato nel contesto delle malattie neurodegenerative, poiché rappresenta la capacità del cervello di compensare i danni subiti, mantenendo un funzionamento cognitivo efficace nonostante la progressione della patologia. In questo studio, l'ipotesi centrale è che i pazienti con un QI maggiore al baseline presentino una maggiore resistenza agli effetti cognitivi della sclerosi multipla, mostrando migliori esiti a livello socio-lavorativo e, potenzialmente, cognitivo. Questo aspetto assume particolare rilevanza per l'identificazione di fattori protettivi che potrebbero essere utilizzati per ottimizzare le strategie terapeutiche e di riabilitazione cognitiva.

Il secondo studio, che costituisce il nucleo principale di questa tesi, si focalizza su una coorte di pazienti più piccola ma meglio caratterizzata dal punto di vista cognitivo, seguita longitudinalmente per un periodo di 12 anni. I pazienti sono stati sottoposti a valutazioni cognitive dettagliate al baseline e in due successivi follow-up, rispettivamente a 2, 5, e 12 anni, permettendo di tracciare un quadro preciso dell'evoluzione cognitiva.

L'approccio longitudinale rappresenta un punto di forza cruciale di questo studio, poiché consente di osservare direttamente i cambiamenti cognitivi e di indagare come questi siano influenzati da variabili sia intrinseche che estrinseche. Oltre alle usuali caratteristiche demografiche (età, genere), cliniche (durata della malattia, EDSS), e il livello di riserva cognitiva (stimata dal QI al baseline), sono stati considerati anche aspetti psicologici e ambientali, come il supporto familiare e la partecipazione alle attività sociali, che potrebbero giocare un ruolo significativo nel modellare l'outcome cognitivo a lungo termine. Il carattere longitudinale ha permesso non solo di osservare i cambiamenti nel tempo, ma anche di individuare eventuali finestre temporali ottimali per interventi terapeutici mirati, che potrebbero essere oggetto di lavori futuri.

In entrambi gli studi sono stati utilizzati strumenti neuropsicologici validati per la valutazione delle funzioni cognitive, tra cui memoria verbale e visuospatiale, funzioni esecutive/linguaggio, velocità di elaborazione delle informazioni. Oltre alla raccolta di dati neuropsicologici, sono state registrate informazioni dettagliate sugli aspetti socio-demografici e clinici dei pazienti, attraverso l'utilizzo di questionari strutturati e dei dati clinici ottenuti dal follow-up medico regolare.

Per l'analisi dei dati, è stato adottato un approccio statistico avanzato, con l'impiego di modelli lineari multivariati con effetti misti. Questo tipo di modello si è rivelato particolarmente adatto per gestire la struttura dei dati longitudinali, in cui le misurazioni sono state raccolte su più punti temporali (al baseline, 2 anni, 5 anni e 12 anni di follow-up). Gli effetti misti consentono di modellare sia le variazioni intra-individuali (cambiamenti nel tempo all'interno dello stesso paziente) sia le variazioni inter-individuali (differenze tra i pazienti), tenendo conto delle covariate rilevanti incluse nel modello.

Attraverso questi modelli è stato possibile analizzare l'effetto congiunto di più predittori sugli outcome cognitivi, gestire in modo efficiente la complessità dei dati, fornendo stime robuste sugli effetti delle covariate sulla variabile di interesse e soprattutto consentendo un'analisi più precisa del “peso” di questa interazione nel tempo (tra i vari time-points).

## **Studio 1: Role of cognitive reserve on social and occupational attainment in pediatric multiple sclerosis**

### **Razionale**

Nei POMS le correlazioni tra DC e variabili cliniche e biologiche, come la durata della malattia e la disabilità fisica, sono moderate. Le misurazioni tramite risonanza magnetica (MRI) delle alterazioni della sostanza bianca e grigia hanno aiutato a chiarire la patologia cerebrale sottostante, sebbene le correlazioni clinico-radiologiche rimangano subottimali (Rocca MA et al., 2015). Pertanto, è stato suggerito il concetto di riserva cognitiva (CR) per spiegare le discrepanze tra il danno cerebrale e le sue manifestazioni cliniche (Stern Y 2012). La teoria della CR, proposta per condizioni come la malattia di Alzheimer (Stern Y 2012), postula che i soggetti con una maggiore CR possono resistere a livelli più pronunciati di danno cerebrale senza mostrare alcun segno di DC. In vari studi trasversali e longitudinali, sia fattori ereditari che ambientali, come un maggiore arricchimento intellettuale, possono attenuare i deficit cognitivi nella SM (Sumowski JF et al., 2010; Sumowski JF et al., 2010; Amato MP et al. 2013). Nonostante l'ampia mole di evidenze esistenti sul DC negli adulti con SM, la sua influenza negativa sugli esiti funzionali e il ruolo protettivo della CR, c'è una ricerca limitata sulle possibili conseguenze a lungo termine dei cambiamenti cognitivi nei pazienti pediatrici, specialmente in relazione alla soddisfazione sociale e professionale del soggetto nell'età adulta. In precedenti studi longitudinali abbiamo documentato che una proporzione significativa di soggetti con POMS presenta DC dissociato dalla disabilità fisica, con un'evoluzione variabile dei difetti cognitivi durante un follow-up di cinque anni (Amato MP et al., 2010; Amato MP et al., 2014). Inoltre, in coloro che erano cognitivamente preservati all'inizio dello studio, una CR più alta era associata a prestazioni stabili o migliorate (Pastò L et al., 2016).

### **Scopo dello studio**

Le ipotesi alla base dello studio attuale sono che l'esordio della malattia nell'infanzia e nell'adolescenza possa essere associato a effetti negativi sulla soddisfazione socio-professionale del soggetto, anche a causa dei problemi cognitivi; inoltre, che la CR possa attenuare l'impatto funzionale dei deficit cognitivi nell'età adulta, e tutto questo in misura maggiore rispetto a soggetti con esordio di malattia in età adulta. Pertanto, gli obiettivi di questo studio multicentrico, trasversale, sono confrontare gli esiti cognitivi e socio-professionali in due campioni di soggetti con POMS e AOMS, valutare le variabili che influenzano questi esiti e determinare l'impatto della CR e le possibili interazioni con le prestazioni cognitive e l'integrazione socio-occupazionale nell'età adulta di soggetti POMS.

## **PAZIENTI E METODI**



## **Criteri di inclusione ed esclusione**

Abbiamo incluso un "convenience sample" di pazienti reclutati in cinque Centri SM in Italia (Firenze; Gallarate; Bari; Cagliari; Catania). Tutti i pazienti inclusi avevano una diagnosi confermata di SM (Thompson et al., 2018) e una storia di esordio della malattia prima (POMS) o dopo (AOMS) i 18 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a test neuropsicologici e valutazione della CR e hanno compilato questionari riguardanti affaticamento, depressione e soddisfazione socio-professionale. Sono stati esclusi i pazienti con una ricaduta clinica e/o un trattamento corticosteroidico nel mese precedente la valutazione, con storia di abuso di droghe e/o alcool e disabilità intellettiva. La disabilità intellettiva è stata definita come un disturbo dello sviluppo neurologico iniziato nell'infanzia, diagnosticato prima dell'esordio clinico della SM e indipendente dalla malattia (ad es. a causa di trauma cranico, infezioni materne, complicazioni prenatali e postnatali, cause genetiche).

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Firenze e tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato per iscritto.

## **Valutazione clinica e neuropsicologica**

I dati demografici e clinici, raccolti prospetticamente dall'esordio della malattia, ogni sei mesi e in occasione delle ricadute, e conservati nel Registro Italiano SM (Trojano et al., 2018), sono stati estratti per tutti i pazienti inclusi e raccolti in un dataset condiviso. In ciascun centro sono state raccolte informazioni cliniche e demografiche, tra cui età, età all'esordio, anni di istruzione e livelli di istruzione (scuola primaria, scuola secondaria, laurea e laurea magistrale), ricadute nell'anno precedente all'inclusione, trattamenti e livello di disabilità valutato con l'EDSS. Un neuropsicologo esperto ha somministrato la BRB di Rao e il test di Stroop (Amato et al., 2006). La BRB è stata spiegata dettagliatamente nei precedenti capitoli di questo elaborato, a cui si rimanda.

Il fallimento di un test è stato definito come un punteggio inferiore al 5° percentile o superiore al 95° percentile (1.65 DS), a seconda del test, utilizzando i valori normativi italiani (Amato et al., 2006). I pazienti sono stati classificati come cognitivamente compromessi quando fallivano almeno tre test neuropsicologici. La CR è stata stimata combinando gli anni totali di istruzione dei soggetti e i risultati ottenuti nella versione italiana del National Adult Reading Test (NART) - il "Test di Intelligenza Breve" (Colombo et al., 2002) - con le misurazioni ottenute dalla Barratt Simplified Measure of Social Status (BSMSS) (Barratt, 2006), un'intervista semistrutturata per misurare lo stato socioeconomico dei soggetti e dei loro genitori. La depressione è stata valutata attraverso la scala di valutazione della depressione di Montgomery-Åsberg (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) e l'affaticamento è stato auto-valutato dai pazienti tramite la scala della gravità dell'affaticamento (FSS) (Krupp et al., 1989). Abbiamo anche utilizzato la Work and Social Adjustment Scale (WSAS), una misura breve, affidabile e

valida dell'adattamento lavorativo e sociale con alta correlazione tra la versione clinica e quella di autovalutazione. La WSAS permette il confronto dell'impairment funzionale tra studi e disturbi. In questo studio, abbiamo espresso i livelli di complessità del lavoro utilizzando la classificazione professionale ISTAT 2013 (Istituto nazionale di statistica - ISTAT, 2013), che identifica 4 livelli di complessità: 1) bassa, 2) moderata, 3) considerevole e 4) alta. I lavori più complessi sono quelli più intellettualmente impegnativi, che richiedono una maggiore preparazione istruttiva, non solo in termini di istruzione formale ma anche di comunicazione interpersonale ed esperienza. La batteria di test neuropsicologici e le misure psicosociali sono state somministrate in una singola sessione. Sono state previste pause su richiesta del soggetto o quando l'affaticamento era evidente all'esaminatore. L'intera valutazione ha una durata media di 1 ora e 15 minuti.

## **Analisi statistica**

Le variabili continue sono state descritte come media  $\pm$  deviazione standard (SD) o mediana e intervallo interquartile (IQR). Le variabili categoriali sono state descritte come frequenza (numero/percentuale). I confronti tra i gruppi sono stati effettuati utilizzando il test t di Student, il test di Mann-Whitney e il test  $\chi^2$  quando appropriato, con correzione di Bonferroni per confronti multipli. I fattori prognostici per il raggiungimento sociale sono stati valutati utilizzando un'analisi di regressione logistica multivariata, includendo la classificazione WSAS come variabile dipendente. La classificazione di esordio (pediatrico vs adulto) è stata inclusa come covariata insieme a età, sesso, riserva cognitiva (CR) (QI premorboso e istruzione), EDSS, deficit cognitivo, punteggio BSMSS, trattamento con DMTs, ricadute nell'anno precedente l'inclusione, punteggi di fatica e depressione. I fattori prognostici per il deficit cognitivo, il raggiungimento sociale e professionale, il tasso di disoccupazione e la soddisfazione socio-lavorativa sono stati valutati utilizzando analisi di regressione logistica e lineare multivariate. IN queste ultime la classificazione di esordio (pediatrico vs adulto) è stata inclusa come covariata insieme a età, sesso, deficit cognitivo, riserva cognitiva (QI premorboso e istruzione), EDSS, punteggio BSMSS, trattamento con farmaci modificanti la malattia, recidive nell'anno precedente l'inclusione, punteggi di fatica e depressione. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS, versione 23.0, su Windows (SPSS, Chicago, IL, USA, 2002). I risultati sono stati espressi come rapporti di probabilità (OR) o medie stimate, e intervalli di confidenza (IC) al 95%. P-value inferiori a 0,05 sono stati considerati significativi.

## **Risultati**

In generale, il 34.5% dei pazienti è stato classificato come cognitivamente compromesso, senza differenze significative tra i due gruppi. I due gruppi non differivano anche in termini di QI, anni medi di istruzione e punteggi Barrat e WSAS (Tabelle 7 e 8).

	<b>Campione totale (n=226)</b>	<b>POMS (n=111)</b>	<b>AOMS (n=115)</b>	<b>p</b>
Età, media $\pm$ DS, anni	35.1 $\pm$ 11.1	32 $\pm$ 9.7	38.8 $\pm$ 9.3	<0.001
Sesso, F	157	74	68	<i>ns</i>
Scolarità, media $\pm$ DS, anni	13 $\pm$ 2.8	13 $\pm$ 3.1	13 $\pm$ 4.8	<i>ns</i>
Età all'esordio, media $\pm$ DS, anni	18.9 $\pm$ 11.8	15.5 $\pm$ 2.3	27.3 $\pm$ 8	<0.001
Durata di malattia, media $\pm$ DS, anni	14.4 $\pm$ 9.2	16.9 $\pm$ 9.8	12.1 $\pm$ 7.9	<0.001
EDSS, mediana (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	<i>ns</i>
Trattati con DMTs, n(%)	208	104 (93%)	104 (88.7%)	<i>ns</i>
QI, media $\pm$ DS	104.2 $\pm$ 8.5	103.1 $\pm$ 6.2	105.3 $\pm$ 5.1	<i>ns</i>

**Tabella 7. Caratteristiche demografiche e cliniche del campione.** *Legenda: POMS= pazienti con SM ad esordio pediatrico; AOMS= pazienti con SM ad esordio in età adulta; DS= deviazione standard; F= donne; EDSS= Expanded disability status scale; IQR= range interquartile; DMTs= trattamenti modificanti il decorso; QI= quoziente intellettivo.*

	OR	IC 95%	p
Età	1.04	1.01-1.08	0.024
EDSS	1.22	1.01-1.48	0.041
QI	0.93	0.89-0.96	< 0.001

**Tabella 8. Fattori associati con DC.** *Legenda: OR=Odds Ratio; EDSS= Expanded disability status scale; QI= quoziente intelletivo.*

Tuttavia, in entrambi i gruppi i punteggi ottenuti nel WSAS indicavano un livello di compromissione da lieve a moderato nelle funzioni sociali e lavorative. Circa il 15% dei pazienti con età superiore a 24 anni (31/194) ha raggiunto il massimo livello di istruzione (laurea post-laurea), una percentuale inferiore rispetto alla media nazionale italiana del 2018 (20%) (Istituto nazionale di statistica - ISTAT, 2013). È degno di nota che la frequenza dei pazienti che ha raggiunto un titolo post-laurea tendeva a essere inferiore nei POMS rispetto agli AOMS (POMS, 10/82=12%; AOMS 21/112=19%), anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica ( $p=0.1$ ). Inoltre, abbiamo valutato se gli anni di istruzione completati dai pazienti POMS e, rispettivamente, AOMS, riflettessero lo stato educativo dei genitori (cioè, se gli anni fossero uguali/maggiori o minori rispetto a quelli dei genitori). Considerando gli anni medi di istruzione dei genitori, 11 pazienti del gruppo POMS e 1 del gruppo AOMS hanno raggiunto un livello educativo inferiore rispetto a quello dei loro genitori ( $p=0.002$ ). Considerando il livello di istruzione più alto raggiunto da uno dei due genitori, i risultati sono stati 14 soggetti con un livello educativo inferiore nel gruppo POMS e sei nel gruppo AOMS ( $p=0.06$ ). In quest'ultima analisi, i soggetti POMS che mostravano un livello educativo inferiore a quello atteso avevano un QI mediano di 101 rispetto a 106.5 dei soggetti rimanenti ( $p=0.03$ ). Il QI mediano nel gruppo AOMS era comparabile tra i soggetti che raggiungevano un livello educativo inferiore o simile/superiore rispetto a quello dei loro genitori (QI mediano 109 rispetto a 107.9;  $p=0.93$ ). Focalizzandosi sull'occupazione, circa un terzo dei pazienti di entrambi i gruppi risultava disoccupato al momento dello studio. La maggior parte dei

pazienti impiegati svolgeva lavori a bassa complessità (classi 1 e 2). Meno del 20% era impiegato in lavori di più alto livello (classi 3 e 4) (Tabella 8).

*Variabili che influenzano la soddisfazione socio-professionale*

Nell'analisi multivariata, in entrambi i gruppi i pazienti cognitivamente compromessi erano più anziani ( $p=0.024$ ), avevano livelli di disabilità più elevati ( $p=0.041$ ) e un QI stimato pre-morboso inferiore ( $p < 0.001$ ) rispetto ai pazienti cognitivamente preservati (Tabella 7). Inoltre, nel nostro campione, un punteggio WSAS migliore, indicativo di una maggior soddisfazione sociale e professionale, era associato a un'età più giovane ( $p=0.007$ ); un punteggio EDSS inferiore ( $p < 0.001$ ) e un livello educativo più elevato ( $p=0.001$ ) (Tabella 9). Il tasso di disoccupazione era associato con un livello di disabilità più elevato ( $p=0.044$ ; OR=1.27; IC al 95% DC=1.01-1.59) e un livello educativo inferiore ( $p < 0.001$ ; OR=0.81; DC al 95%=0.72-0.91). Infine, una maggiore complessità lavorativa era associata a un livello educativo più elevato ( $p=0.001$ , B=0.076) e a punteggi NART (QI pre-morboso) più elevati ( $p=0.040$ ; B=0.020).

	$\beta$	p
Età	0.035	0.007
EDSS	0.313	< 0.001
Scolarità (anni)	-0.096	0.001

**Tabella 9. Variabili associate con la soddisfazione socio-lavorativa.** *Legenda: OR=Odds Ratio; EDSS= Expanded disability status scale; QI= quoziente intellettivo.*

**Discussione**

I deficit cognitivi possono essere rilevati sia nei soggetti AOMS che POMS, con conseguenze funzionali altamente negative (Pastò et al., 2016). Il DC può influenzare i successi accademici e professionali del paziente, specialmente per coloro con esordio della malattia in età infantile, poiché questi pazienti possono essere a maggiore rischio di DC rispetto ai pazienti AOMS, come dimostrano studi recenti (McKay, Hillert, et al., 2019; McKay, Manouchehrinia, et al., 2019; Ruano et al., 2018). Nei pazienti adulti, il DC può essere un fattore che si associa ad una bassa qualità della vita e minore soddisfazione professionale (Baruch et al., 2016). Il DC sembra essere correlato ad altre comorbidità, come depressione, fatica e ansia, tutti fattori che potrebbero essere dannosi per il raggiungimento sociale e professionale (Campbell et al., 2017). Inoltre, i pazienti con DC potrebbero essere meno propensi ad

adottare strategie di coping adeguate, sottolineando la necessità di una valutazione completa dei pazienti con SM e di strategie di gestione precoce. La proporzione di pazienti cognitivamente compromessi nel nostro campione era di circa il 36% nei POMS e del 33% nei pazienti AOMS. La minore prevalenza di pazienti compromessi tra i nostri pazienti AOMS rispetto ad altri studi potrebbe essere spiegata dall'età più giovane e dal livello di disabilità più basso, due fattori associati al DC, oppure potrebbe riflettere la selezione casuale di individui con un livello educativo più elevato o un QI premorbo superiore, noti indicatori della CR. La maggior parte degli studi sulla CR ha incluso pazienti con SM a esordio adulto, suggerendo che la CR possa rappresentare un fattore protettivo critico contro il deterioramento cognitivo (Sumowski, 2015). Tuttavia, in uno studio longitudinale, la CR si è dimostrata protettiva solo entro una certa soglia di atrofia corticale, suggerendo un ruolo dipendente dal tempo della CR e la necessità di interventi precoci sui pazienti a rischio di DC (Amato, Langdon, Montalban, Benedict, Deluca, Krupp, Thompson, & Comi, 2013b). Inoltre, nei POMS, nei quali è stata dimostrata una maturazione alterata della materia grigia (GM) (De Meo et al., 2019), un alto QI, misura della riserva, potrebbe offrire protezione promuovendo il rimodellamento della potatura della GM in questa giovane età.

Solo pochi studi si sono concentrati sul ruolo della CR nei pazienti POMS, fornendo risultati contrastanti. In uno studio longitudinale precedente abbiamo concluso che il ruolo protettivo di una CR più alta potrebbe essere particolarmente evidente nei pazienti con una preservazione cognitiva iniziale (Pastò et al., 2016). Un altro studio non è riuscito a dimostrare un ruolo protettivo della CR sul DC, che era principalmente influenzato dall'età all'esordio (Hosseini et al., 2014). Tuttavia, in quest'ultimo è stato valutato solo il QI basale, e lo stato sociale dei genitori è stato stimato sulla base del lavoro e del livello educativo dei pazienti. Inoltre, Till et al. hanno mostrato che i pazienti con genitori più istruiti (uno dei proxy della CR più alta) tendevano a mantenere o migliorare i punteggi cognitivi durante un follow-up di 1 anno (Till et al., 2013). In sintesi, questi risultati suggeriscono un ruolo protettivo della CR (determinata utilizzando diversi proxy), specialmente nelle prime fasi della malattia sia nei pazienti AOMS che POMS, e sottolineano l'importanza degli interventi precoci per garantire migliori risultati funzionali in entrambi i gruppi. Questo sembra essere particolarmente rilevante nei POMS, nei quali il DC potrebbe avere un impatto negativo maggiore sui successi accademici. Coerente con questa ipotesi, i nostri risultati hanno mostrato una tendenza negativa a raggiungere il massimo grado di istruzione (post-laurea) nei POMS (12%) rispetto agli AOMS (19%). Questi risultati sono ulteriormente rafforzati dall'osservazione che i soggetti POMS, rispetto agli AOMS, presentavano più frequentemente un livello educativo inferiore a quello previsto in base al livello educativo dei genitori, e questo era significativamente più evidente nei pazienti POMS con QI inferiore. In questo studio, abbiamo stimato il livello di CR utilizzando misure dell'istruzione dei soggetti (espressa in anni), il QI premorbo misurato sulla versione italiana del NART e il suo stato socio-economico attuale e genitoriale.

Coerentemente con i risultati precedenti, il DC era associato a un QI premorbo basso, uno dei proxy proposti per la CR. Tuttavia, a causa della natura trasversale dello studio, non siamo riusciti a determinare se quei soggetti con un QI premorbo più elevato avessero avuto una diminuzione minore nel tempo rispetto a quelli che avevano iniziato con un QI più basso. Riconosciamo anche che potrebbe essere difficile selezionare i proxy ottimali per la CR nei pazienti pediatrici. Pertanto, l'identificazione delle variabili più appropriate per stimare la CR in questa popolazione rappresenta un'importante impresa per studi futuri nel campo. I pochi studi pubblicati che hanno trattato la QoL come risultato primario nei pazienti con SM hanno suggerito che nei pazienti pediatrici vi è una riduzione significativa della QoL correlata alla salute (HRQOL) nonostante una breve durata della malattia e una capacità fisica generalmente preservata (Mowry et al., 2010). Uno studio recente su pazienti pediatrici affetti da patologie infiammatorie del SNC ha trovato che la QoL era significativamente ridotta nei soggetti con DC all'esordio (Liu et al., 2018). Nel nostro studio, cercando di valutare la possibile relazione tra CR e raggiungimento socio-professionale nei POMS, punteggi WSAS migliori (un determinante della QoL) sono stati associati a un'età più giovanile, un livello di disabilità inferiore e un livello educativo più elevato. Questi risultati suggeriscono che le caratteristiche cliniche, le variabili sociali e la CR possano interagire in modo complesso nel determinare il raggiungimento sociale e professionale dei soggetti. Alcuni studi hanno dimostrato inoltre che una correlazione tra un aumento dei livelli di disabilità e di disfunzione cognitiva e una ridotta proporzione di pazienti con occupazione lavorativa tra i soggetti adulti con SM (Age and the Risks of High-Efficacy Disease Modifying Drugs in Multiple Sclerosis, 2019; Campbell et al., 2017). A causa del disegno del nostro studio, non siamo riusciti a valutare se, nel nostro campione, vi fosse una simile correlazione. Infatti, i punteggi WSAS indicavano una ridotta soddisfazione socio-professionale simile tra pazienti AOMS e POMS, nonostante l'età giovane dei soggetti e i loro relativamente bassi livelli di disabilità. Il livello generalmente basso di occupazione nella popolazione giovane-adulta italiana, insieme alla dimensione relativamente piccola del campione del nostro studio, potrebbe spiegare l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. In questo studio, abbiamo anche considerato tra i pazienti occupati il loro livello di complessità lavorativa, come espresso dalla classificazione professionale ISTAT 2013 (Istituto nazionale di statistica - ISTAT, 2013). La maggior parte dei pazienti era impiegata in attività di classe due, senza differenze tra pazienti AOMS e POMS. I lavori di classe due sono meno faticosi cognitivamente rispetto alle classi tre e quattro e richiedono inoltre minori capacità fisiche rispetto ai lavori di classe uno. Maggiore complessità lavorativa è stata associata a un livello educativo più elevato e a punteggi NART più elevati, due importanti proxy della CR. Pertanto, livelli più elevati di CR potrebbero essere associati a una migliore progressione di carriera (come nel caso dei pazienti più giovani) e/o ad una maggiore possibilità di mantenere l'elevato livello di occupazione già raggiunto (come nei pazienti adulti). Infine, la disoccupazione è stata associata sia a un carico di disabilità più

elevato che a un livello educativo inferiore, sottolineando l'associazione tra livelli più elevati di CR e stato professionale, sia in termini di stato occupazionale che di complessità lavorativa. Il nostro studio ha alcune limitazioni, come la dimensione relativamente piccola del campione e il disegno trasversale. Dunque, i nostri risultati devono essere confermati in studi longitudinali su una popolazione di pazienti più ampia. Inoltre, l'età media dei pazienti POMS era di circa 32 anni, rispetto ai 38 anni dei pazienti AOMS. Questa differenza potrebbe aver portato a sottostimare il carico di DC nei pazienti POMS rispetto ai pazienti AOMS. D'altra parte, la durata più lunga della malattia nei pazienti POMS potrebbe averli esposti agli effetti negativi della malattia sulle funzioni cognitive per un periodo di tempo più lungo. Infine, poiché il DC è correlato al carico di lesioni cerebrale, ai cambiamenti della sostanza bianca e grigia sia a livello corticale che sottocorticale (Rocca, Amato, et al., 2015; Rocca, De Meo, et al., 2015), la MRI potrebbe aver fornito informazioni importanti per comprendere la relazione tra le misure di imaging e i risultati di interesse. In conclusione, utilizzando una valutazione cognitiva estesa e misure validate dello stato socio-economico, questo primo studio suggerisce che i pazienti POMS possano sperimentare una diminuzione del livello educativo previsto in base all'istruzione dei genitori. Inoltre, i risultati sottolineano il ruolo della CR e le complesse relazioni tra abilità cognitive e soddisfazione socio-economico e professionale sia nei soggetti POMS che AOMS.



## **Studio 2: Cognition and socio-professional attainment in paediatric-onset Multiple Sclerosis: a 12-year reappraisal**

In questo secondo studio, allo scopo di approfondire il legame tra SM ad esordio pediatrico ed eventuali deficit cognitivi ed il loro impatto sociolavorativo in età adulta, e il ruolo protettivo a lungo termine del QI pre-morboso (stima della CR), sono stati inclusi 54 pazienti con SM ad esordio pediatrico già valutati in passato in diversi time-points, vale a dire al baseline, a due anni, a cinque anni dalla prima valutazione. Tali pazienti sono stati nuovamente valutati utilizzando la stessa batteria di test neuropsicologici, allo scopo di determinare la proporzione di soggetti affetti da DC, e anche le traiettorie cognitive di questi pazienti all'interno di vari 'domini cognitivi'. Inoltre, utilizzando una metodica di analisi statistica chiamata modelli lineari misti (linear mixed models), che consente di valutare l'impatto di una singola covariata all'interno della varianza osservata in due o più diverse misurazioni per una singola variabile, è stato valutato per l'appunto l'impatto delle diverse covariate sulle traiettorie cognitive, consentendo di individuare non solo predittori di DC al baseline o emergente, ma anche di ulteriore declino durante il follow-up. Infine, l'impatto del DC sulla sfera socio-lavorativa è stato analizzato attraverso l'utilizzo della scala WSAS (work and social attainment scale), che valuta nello specifico la soddisfazione socio-lavorativa del paziente.

### **Materiali e metodi**

Sono stati inclusi pazienti appartenenti alla coorte Italiana di pazienti POMS, descritta in dettaglio in precedenti lavori (Amato et al., 2008, 2010, 2014).

La coorte originale includeva 63 pazienti reclutati all'interno di 11 diversi centri Italiani tra Gennaio 2006 e Giugno 2007. Di questi, 48 pazienti hanno partecipato al follow-up precedente (5 anni). I pazienti inclusi all'interno di quest'ultimo studio sono stati contattati, e 33 su 48 (68.8%) hanno accettato di partecipare allo studio, dopo un follow-up medio di  $12.8 \pm 0.8$  anni. Al momento dell'inclusione e della valutazione cognitiva tutti i pazienti erano liberi da ricadute e da trattamento con CCS da almeno 30 giorni. I pazienti sono stati confrontati con un gruppo di soggetti sani con pari età e sesso, valutati presso il centro SM dell'Università degli Studi di Firenze. I criteri di esclusione utilizzati per i controlli sani sono stati: anamnesi positiva per patologia neurologica o psichiatrica; disturbi del neurosviluppo; disturbo specifico dell'apprendimento; storia di trauma cranico; potus o attuale abuso alcolico; abuso di droghe; altre patologie mediche gravi. La valutazione neuropsicologica utilizzata è dettagliata nel paragrafo successivo.

### **Valutazione clinica e neuropsicologica**

All'interno di ogni centro i pazienti sono stati valutati in maniera uniforme. Dal punto di vista clinico sono state raccolte le seguenti variabili: età, sesso, scolarità, terapia con DMT, ricadute nell'anno precedente e nei due anni precedenti, nuove lesioni in T2 e/o nuove lesioni Gd+ alla RM nei due anni precedenti, nell'anno precedente, all'ultima RM eseguita prima della valutazione, EDSS.

### **Valutazione neuropsicologica**

Il principale obiettivo di questo studio è quello di valutare l'evoluzione cognitiva dei pazienti POMS globalmente e all'interno di differenti domini cognitivi, dettagliati di seguito:

- **Memoria verbale:** esplorata attraverso il Selective Reminding Test (SRT), comprende la valutazione ritardata (SRT-D) e il consistente recupero a lungo termine (SRT-CLTR). La versione utilizzata è quella della Batteria breve ripetibile di Rao (Rao, 1990) con i relativi valori normativi italiani (Amato et al., 2006).
- **Memoria visuospatiale:** anche in questo caso sono stati utilizzati due test provenienti dalla BRB, vale a dire lo spatial recall test (SPART) immediato e ritardato (SPART-D).
- **Velocità di processazione delle informazioni:** utilizzando il SDMT.
- **Linguaggio espressivo/funzioni esecutive:** attraverso un test di fluenza semantica (WLG, word list generation) preso dalla BRB.

I risultati di tali test sono stati raccolti all'interno di un dataset contenente i risultati delle varie valutazioni negli stessi domini cognitivi. Per minimizzare l'effetto apprendimento, ai diversi time-points sono state utilizzate versioni alternative degli stessi test. Inoltre, all'interno delle variabili raccolte è stata inclusa la valutazione del QI al baseline, eseguita con la scala di intelligenza di Wechsler per soggetti pediatrici (Wechsler, 2003). Inoltre, l'eventuale presenza di sintomi depressivi è stata valutata attraverso la somministrazione della Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979), e la fatica attraverso la fatigue severity scale (FSS) (Krupp et al., 1989). Infine, l'impatto funzionale della SM sulle attività lavorative e della vita quotidiana è stato valutato in tutti i pazienti inclusi attraverso la Work and Social attainment scale (WSAS) (Mundt et al., 2002). L'intera valutazione ha una durata di circa 2 ore. Il consenso informato alla partecipazione allo studio è stato ottenuto da tutti i pazienti al momento della valutazione clinica e prima di intraprendere quest'ultima. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Firenze e di AOU Careggi.

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  DS; le variabili categoriche come numero assoluto e percentuale. L'EDSS, essendo una variabile ordinale e non continua, è stato espresso come mediana e intervallo interquartile. Il confronto tra variabili continue è stato eseguito utilizzando il test T

di Student o il test di Mann-Whitney. Il confronto tra proporzioni è stato eseguito utilizzando il test del chi-quadrato.

I risultati ottenuti all'interno dei singoli test somministrati nei diversi time-points sono stati confrontati con quelli del gruppo di controllo, ottenendo uno z-score globale, ed uno per i singoli domini elencati nel paragrafo precedente. Il fallimento in un test è stato considerato come un punteggio al di sotto del quinto o al di sopra del 95esimo percentile rispetto ai controlli sani. Un paziente è stato considerato come affetto da DC se falliva in almeno due test all'interno di quelli somministrati. La proporzione di pazienti con DC nei vari time-points è stata valutata e confrontata se significativa attraverso il test del chi-quadrato.

La varianza dei singoli z-score nel tempo è stata valutata attraverso un test ANOVA per misure ripetute a quattro time-points, così come la performance cognitiva globale e la disabilità nel tempo (EDSS).

Come anticipato in precedenza, all'interno di questo studio la principale novità è rappresentata dall'analisi delle singole covariate in termini di contributo alla varianza del singolo paziente con quella determinata caratteristica, utilizzando differenti modelli multivariati misti lineari che avevano come variabile dipendente lo z-score ad ogni time-point e in ogni dominio. Le covariate incluse con effetto fisso all'interno del modello sono state le seguenti: età, sesso, QI al baseline ( $< 90$  vs  $\geq 90$ ), EDSS al baseline ( $< 2$  vs  $\geq 2$ ), DC al baseline (sì/no), trattamento con un DMT entro 4 anni dall'inclusione (sì/no). Inoltre, per far fronte a un possibile bias legato al singolo centro, il modello includeva informazioni specifiche su quale centro avesse reclutato il singolo paziente come effetto casuale. Utilizzando l'analisi di modelli misti multivariati con effetti casuali, sono stati prodotti diversi modelli, ed è stato selezionato quello con il valore di BIC (Bayesian Information Criterion) più elevato, secondo il metodo della *penalized likelihood*.

I predittori clinici e demografici di un più elevato impatto funzionale al baseline e alla valutazione attuale sono stati analizzati confrontando il valore dello score WSAS al baseline e a 12 anni come variabile dipendente attraverso modelli di regressione logistica multivariata, includendo le seguenti covariate: sesso, scolarità, QI al baseline, durata di malattia, EDSS, trattamento con DMT (entro due anni; ad elevata efficacia; sì/no). Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software SPSS, versione 27, su SO Windows 10 (SPSS, Chicago, IL).

## **Risultati**

I 33 pazienti inclusi all'interno dello studio sono stati comparati con i 15 pazienti che non hanno accettato di partecipare e sono stati considerati come persi al follow-up. Nessuna differenza in termini di variabili cliniche e demografiche o di proporzione di DC o in termini di funzionalità cognitiva al baseline è emersa ( $p > 0.05$ ). Le principali caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti inclusi

sono rappresentate in *Tabella 10*. Tra i pazienti inclusi, 30 (90.9%) erano trattati con DMT al momento della valutazione. Nello specifico, sei con IFN-Beta, due con GA, cinque con DMF, uno con aziatoprina, sei con fingolimod, sei con natalizumab, due con alemtuzumab, uno con rituximab. Infine, un paziente ha eseguito il trapianto di cellule staminali emopoietiche. L'EDSS dei pazienti è rimasto più o meno stabile tra le diverse valutazioni (p all'ANOVA per misure ripetute: 0.999).

#### *Traiettorie cognitive*

Lo z-score globale dell'intera coorte è significativamente cambiato nel tempo ( $F=19.472$ ,  $p < 0.001$ ; Figura 1A). In particolare, è peggiorato tra il baseline (z score =  $-0.3 \pm 0.9$ ) e due anni (z score =  $-1.6 \pm 1.6$ ,  $p < 0.001$ ) e migliorato tra 2 e 5 anni (z score =  $-0.9 \pm 1.2$ ,  $p = 0.002$ ). Nonostante ciò, lo z score a 5 anni era significativamente più basso di quello al baseline ( $p = 0.002$ ). Infine, non vi sono state variazioni significative tra lo z-score a 5 e 12 anni. (z score =  $-0.7 \pm 1.1$ ,  $p=0.452$ ) (Figura 1A).

Guardando ai singoli domini cognitivi l'evoluzione è stata simile, con l'eccezione della memoria visuospatiale (Figura 7, A-C). Difatti, vi è stato un significativo peggioramento a 2 anni per memoria verbale, IPS, linguaggio/funzioni esecutive, seguito da un miglioramento tra 2 e 5 anni in tutti i domini. Per quanto riguarda la memoria visuospatiale (Figura 7, D) invece un peggioramento è stato osservato tra il baseline e 2 anni, con successiva stabilità nel tempo dello z-score. Gli z-score medi globali e nei singoli domini cognitivi sono riportati in Tabella 11.

#### *Predittori delle traiettorie cognitive – analisi con modelli misti lineari*

Un miglioramento complessivo delle prestazioni cognitive nel tempo è stato associato a un QI superiore a 90 punti al baseline (Tabella 12). In particolare, i pazienti con un QI > 90 hanno sperimentato un aumento di 0.3 punti (IC 95%: 0.1-0.5,  $p = 0.017$ ) nel loro z-score complessivo a ogni valutazione neuropsicologica. Al contrario, un numero maggiore di ricadute nei due anni precedenti il basale è stato associato a una diminuzione di 0.1 punti (IC 95%: -0.1 – 0.1,  $p = 0.025$ ) dello z-score complessivo nel tempo (Tabella 12). L'associazione con un QI iniziale più alto è rimasta significativa quando si consideravano solo i pazienti cognitivamente preservati al basale ( $n = 26$ ; 0.4, IC 95%: 0.2-0.7,  $p = 0.001$ ), mentre è stata osservata una tendenza tra un numero maggiore di ricadute e prestazioni peggiori nel tempo ( $-0.1$ ; IC 95%: -0.2 – 0.001,  $p = 0.054$ ) (Tabella 13).

Per quanto riguarda l'analisi di diversi domini cognitivi, nessuna variabile è risultata significativamente associata alla traiettoria osservata nella memoria verbale e nelle prestazioni IPS, mentre il genere femminile ( $-0.4$ , IC 95%: -0.8 – 0.01,  $p = 0.047$ ) e un numero maggiore di ricadute nei due anni precedenti il basale ( $-0.2$ ; IC 95%: -0.4; -0.1,  $p = 0.006$ ) sono stati associati a un peggioramento nel tempo nelle prestazioni di memoria visuo-spaziale (Tabella 12). Inoltre, per quanto riguarda il linguaggio espressivo

e le funzioni esecutive, un QI più alto al basale è stato associato a z-score migliori nel tempo (0.3, IC: 0.02 – 0.6,  $p = 0.038$ ), mentre un punteggio EDSS iniziale inferiore è stato associato a punteggi peggiori nel tempo (-0.4, IC: -0.7; -0.2,  $p = 0.004$ ). Concentrandosi sui PwMS cognitivamente preservati al basale (Tabella 10), non sono emersi predittori significativi per la memoria verbale e IPS. Per quanto riguarda la memoria visuo-spaziale, sono state mantenute le associazioni tra genere femminile (-0.5, IC 95%: -0.9; -0.2,  $p = 0.008$ ) e un numero maggiore di ricadute nei due anni precedenti il basale (-0.2; IC 95%: -0.3; -0.03,  $p = 0.017$ ) con il peggioramento delle prestazioni cognitive. Infine, per quanto riguarda il linguaggio e le funzioni esecutive, l'effetto del QI è diventato marginale (0.3; IC 95%: -0.005 – 0.7,  $p = 0.054$ ), mentre l'associazione tra un punteggio EDSS iniziale inferiore e z-score peggiori nel tempo è stata mantenuta (-0.4, IC: -0.8; -0.1,  $p = 0.021$ ).

#### *Performance cognitiva alla rivalutazione a 12 anni*

Diciotto (54.5%) PwMS non hanno superato almeno due test rispetto ai controlli sani e sono stati quindi definiti cognitivamente compromessi (Tabella 10). Utilizzando gli stessi test neuropsicologici, la percentuale di soggetti compromessi era del 21.2% al baseline, del 67.7% a 2 anni e del 51.4% a 5 anni. Il test più frequentemente compromesso era l'SRT-CLTR, con 13 (41.9%) PwMS che hanno ottenuto risultati patologici in questo test. Inoltre, 11 (35.5%) PwMS hanno ottenuto punteggi sotto-soglia anche al SDMT e l'SRT-LTS. Dieci (32.3%) pazienti avevano punteggi patologici alla WLG, mentre i test meno frequentemente alterati erano l'SRT-D, SPART e SPART-D, ove soltanto 7 (22.6%) soggetti hanno ottenuto punteggi al di sotto della norma. I PwMS con DC avevano un QI iniziale più basso ( $86.3 \pm 23$  vs  $102.8 \pm 14.5$ ,  $p = 0.023$ ) e una tendenza a un punteggio EDSS iniziale più alto (2.0, IQR 1.0-3.0 vs 1.0, IQR 1.0-2.5,  $p = 0.062$ ) rispetto ai preservati. Non c'erano differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda le altre principali variabili cliniche e demografiche. Complessivamente, i PwMS cognitivamente compromessi avevano un punteggio inferiore in tutti i test somministrati rispetto a quelli cognitivamente preservati (Tabella 13).

#### *Risultati psicosociali e predittori di soddisfazione socio-professionale*

La valutazione della *soddisfazione* socioprofessionale (WSAS), dei sintomi depressivi (MADRS) e della fatica (FSS) era disponibile per ventuno pazienti (Tabella 14).

Il punteggio medio WSAS per l'intera coorte era di  $3.3 \pm 4.4$  punti, indicando un lieve deterioramento funzionale. Il punteggio WSAS era significativamente più alto (peggiore) nei cognitivamente compromessi ( $5.5 \pm 5.4$ ) rispetto ai soggetti cognitivamente preservati ( $1.4 \pm 1.7$ ,  $p = 0.026$ ) (Tabella Supplementare 2). Per quanto riguarda i predittori di soddisfazione socio-professionale, nel modello che utilizza le variabili a 12 anni, una durata della malattia più lunga ha predetto punteggi WSAS più bassi (migliori) (Beta: -0.5, IC 95%: -1.1; -0.1,  $p = 0.045$ ), mentre la presenza di deterioramento cognitivo

ha predetto punteggi WSAS più alti (peggiori) (Beta: 4.8, IC 95%: 1,4; 8.2 p= 0.008) (Tabella 14). Nell'analisi di regressione lineare utilizzando variabili al baseline, una durata della malattia più lunga (Beta: -0.9, IC 95%: -1.7; -0.5, p= 0.039) e, marginalmente, il trattamento con DMT (Beta: -5.3, IC 95%: -11.5 – 0.9, p= 0.085) e un punteggio EDSS inferiore (Beta: 1.9, IC 95%: -0.1 – 4.1, p= 0.065) sono stati associati a un punteggio WSAS più basso (migliore) (Tabella 15).

Non sono state rilevate differenze significative in termini di punteggi MADRS e FSS tra PwMS cognitivamente compromessi e preservati (Tabella 16). Sette (33,3%) soggetti hanno mostrato una lieve espressione di sintomi depressivi sulla scala MADRS (punteggio 7-19); nessuno ha manifestato sintomi depressivi di grado moderato o severo. Utilizzando un punteggio di cut-off > 4 punti per la scala FSS, due (9.5%) soggetti hanno mostrato una significativa fatica.

**Tabella 10. Caratteristiche cliniche e demografiche dell'intero campione**

	Controlli (n=35)	Intero campione (n=33)	Deficit cognitivo (n=18)	Preservati (n=15)	p
F, n (%)	18 (51.4) *	17 (51.5) *	10 (55.6)	7 (46.7)	0.611
Età± SD, anni	27.7 ± 0.5*	27.9 ± 2.5*	27.7 ± 2.4	28.2 ± 2.6	0.527
Scolarità ± SD, anni	14.89 ± 0.5*	14.3 ± 2.6*	14 ± 2.1	14.73 ± 3.1	0.630
Età all'esordio ± SD, anni		15.1 ± 2.2	14.8 ± 2.1	15.5 ± 2.3	0.383
Durata di malattia ± SD, anni		15.7 (3.7)	15.8 ± 4.8	15.5 ± 1.6	0.108
Decorso		RR	RR	RR	
EDSS attuale ± SD (mediana, IQR)		1.5, 1.0 – 2.5	1.5, 1.0 – 2.5	1.0, 1.0 – 1.5	0.151
ARR ultimi due anni ± SD (range)		0.28 ± 0.6 (0 – 2)	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.6	0.896
DMT sì, n (%)		30 (90.9)	15 (83.3)	15 (100)	0.097
DMT a elevata efficacia, n (%)		16 (48.5)	7 (38.9)	9 (60)	0.358

QI ± SD		94 ± 20.1	86.3 ± 23	102.8 ± 14.5	<b>0.023</b>
EDSS al baseline ± SD (mediana, IQR)		1.5, 1.0 – 2.0	2.0, 1.0 – 3.0	1.0, 1.0 – 1.5	0.062
DC al baseline, n (%)		7 (21.2)	7 (38.9%)	0	0.007
F-U, anni (SD)		12.8 (0.8)	12.1 (2.4)	13.1 (1.8)	0.225

\* $p > 0.228$  comparing healthy and MS subjects.

Legenda: SD = Deviazione Standard; MS: sclerosi multipla; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IQR = range interquartile; DMT = terapia modificante il decorso; QI = Quoziente Intellettivo.

**Tabella 11. Risultati della valutazione cognitiva**

	Baseline ± SD	2 anni ± SD	p <sup>1</sup>	5 anni ± SD	p <sup>2</sup>	12 anni ± SD	p <sup>3</sup>	Diff baseline	Effect size
<b>Globale</b>	-0.3 ± 0.9	-1.6 ± 1.6	<b>&lt; 0.001</b>	-0.9 ± 1.2	<b>0.002</b>	-0.7 ± 1.1	0.452	-0.4	- 0.4
<b>Memoria verbale</b>	-0.2 ± 1.3	-2.1 ± 2.6	<b>0.001</b>	-0.9 ± 1.6	<b>0.008</b>	-0.8 ± 1.2	0.999	-0.6	- 0.5
<b>Linguaggio/funzioni esecutive</b>	-0.9 ± 1	-2.1 ± 1.8	<b>0.002</b>	-1.4 ± 1.3	<b>0.003</b>	-1.2 ± 1.2	0.350	-0.3	- 0.3
<b>IPS</b>	-0.6 ± 0.9	-1.3 ± 1.4	<b>0.027</b>	-0.6 ± 1.1	<b>&lt; 0.001</b>	-0.5 ± 2.1	0.999	0.1	0.1
<b>Memoria visuospatiale</b>	0.3 ± 2.2	-0.8 ± 1.9	<b>0.036</b>	-0.9 ± 1.7	0.999	-0.6 ± 1.1	0.999	-0.9	- 0.5

Legenda: p<sup>1</sup>= 2 anni vs baseline; p<sup>2</sup>= 5 anni vs 2 anni; p<sup>3</sup>= 12 anni vs 5 anni; SD = Deviazione Standard; IPS = velocità di processazione delle informazioni.

**Tabella 12. Predittori di variazione longitudinale dell'intero campione.**

	Effetto (95% DC)	p
<b>Overall</b>		
IQ > 90 points	0.3 (0.1 - 0.5)	<b>0.017</b>
N° of relapses in the 2 years before baseline	- 0.1 (-0.1 - 0.1)	<b>0.025</b>
<b>Memoria verbale</b>		
Female sex	-0.4 (-0.8 - 0.001)	<b>0.047</b>
N° of relapses in the 2 years before baseline	-0.2 (-0.4; -0.1)	<b>0.006</b>
<b>Linguaggio/funzioni esecutive</b>		
IQ > 90 points	0.3 (0.002-0.6)	<b>0.038</b>
Baseline EDSS score < 2.0	-0.4 (-0.7; -0.2)	<b>0.004</b>

Legenda: IQ = intelligence quotient; EDSS= expanded disability status scale; DC = intervallo di confidenza.

**Tabella 13. Predittori di variazione cognitiva dei pazienti inclusi al baseline**

	Effetto (95% DC)	p
<b>Overall</b>		
IQ > 90 points	0.4 (0.2 - 0.7)	<b>0.001</b>
Higher n° of relapses in the 2 years before baseline	- 0.1 (-0.2 - 0.001)	0.054
IPS		
<b>Visuospatial learning</b>		
Female sex	-0.5 (-0.9; -0.2)	<b>0.008</b>
N° of relapses in the 2 years before baseline	-0.2 (-0.3; -0.03)	<b>0.017</b>
<b>Expressive language/executive functions</b>		
IQ > 90 points	0.3 (-0.005 - 0.7)	0.054
Baseline EDSS score < 2.0	-0.4 (-0.8; -0.1)	<b>0.021</b>

Legenda: *QI* = quoziente intellettivo; *EDSS* = expanded disability status scale; *DC* = intervallo di confidenza

**Tabella 14. Predittori dello score WSAS a 12 anni**

	$\beta$ (95% DC)	p
Durata di malattia	-0.5 (-1.1; -0.1)	<b>0.045</b>
Deficit cognitivo	4.8 (1.4 - 8.2)	<b>0.008</b>

Legenda: *DC* = Intervallo di confidenza.

**Tabella 15. Predittori dello score WSAS a 12 anni ottenuti al baseline**

	$\beta$ (95% DC)	p
Durata di malattia	-0.9 (-1.7; -0.5)	<b>0.039</b>
EDSS	1.9 (-0.1 - 4.1)	0.065
Trattamento con DMT	-5.4 (-11.5 - 0.9)	0.087

Legenda: *DC* = Intervallo di confidenza; *EDSS* = Expanded Disability Status Scale; *DMT* = Disease Modifying Treatments.

**Tabella 16. Punteggi FSS, MADRS, WSAS in pazienti con e senza DC.**

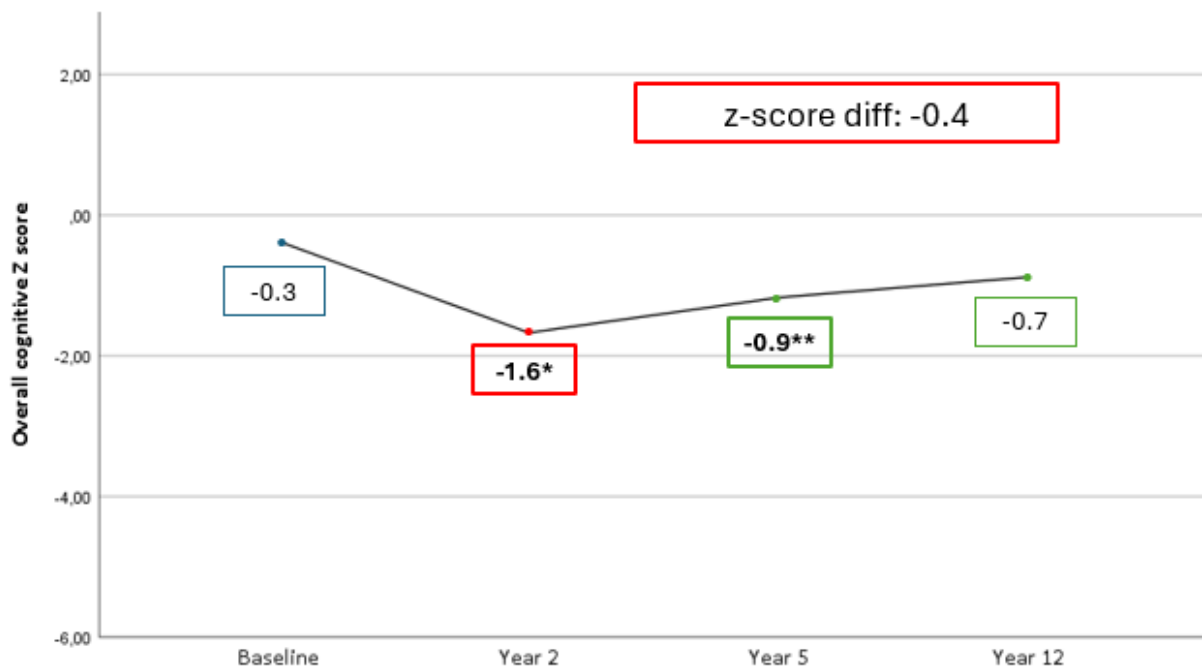
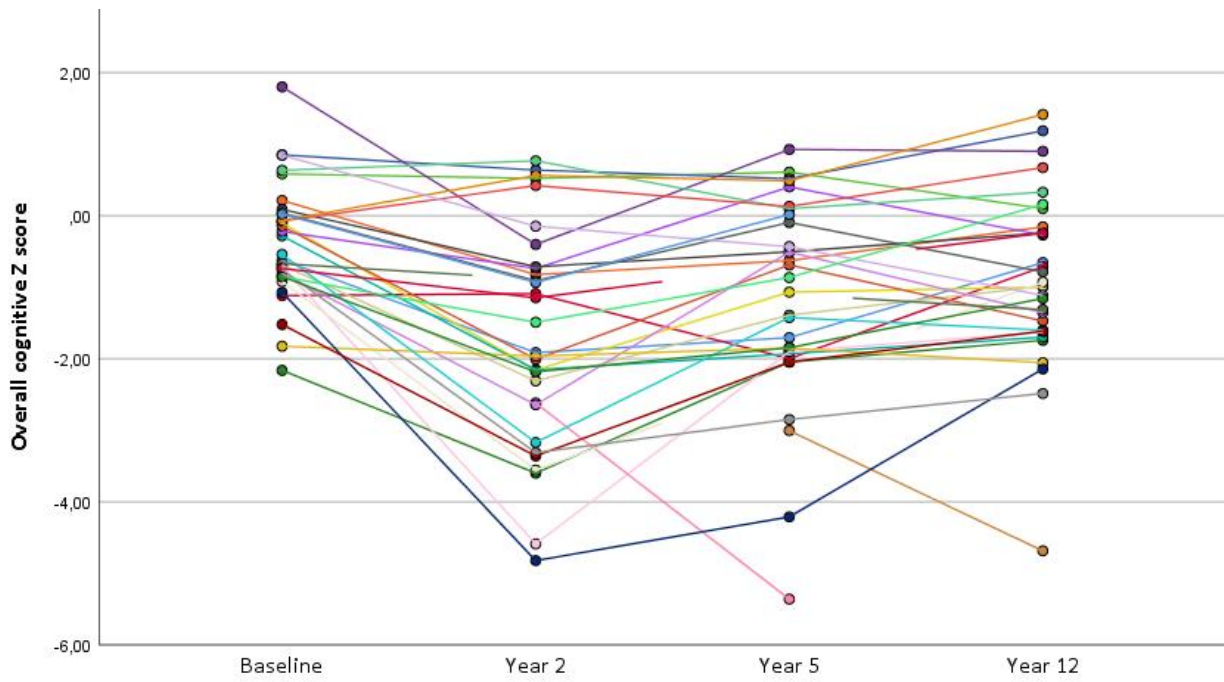
	Intero campione (n=21)	DC (n=10)	Preservati (n=11)	p
FSS, media $\pm$ SD	22.1 $\pm$ 10.8	24.4 $\pm$ 8.8	19.9 $\pm$ 12.3	0.352
MADRS, media $\pm$ SD	5.4 $\pm$ 3.8	6 $\pm$ 3.1	4.8 $\pm$ 4.4	0.488
WSAS, media $\pm$ SD	3.3 $\pm$ 4.4	5.5 $\pm$ 5.4	1.4 $\pm$ 1.7	<b>0.026</b>

Legenda: *FSS* = Fatigue Severity Scale; *MADRS* = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; *WSAS* = Work and Social Adjustments Scale; *SD* = Deviazione Standard.

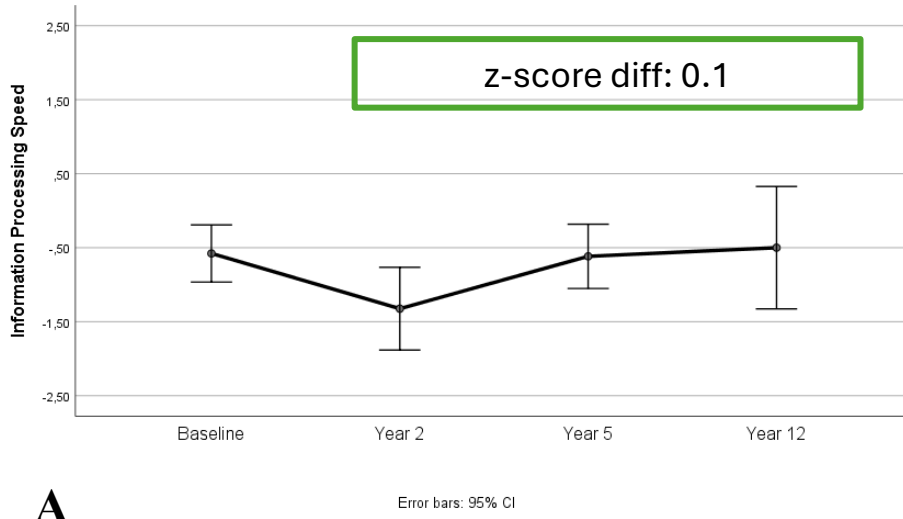
**\*Disponibili per 21 pazienti**



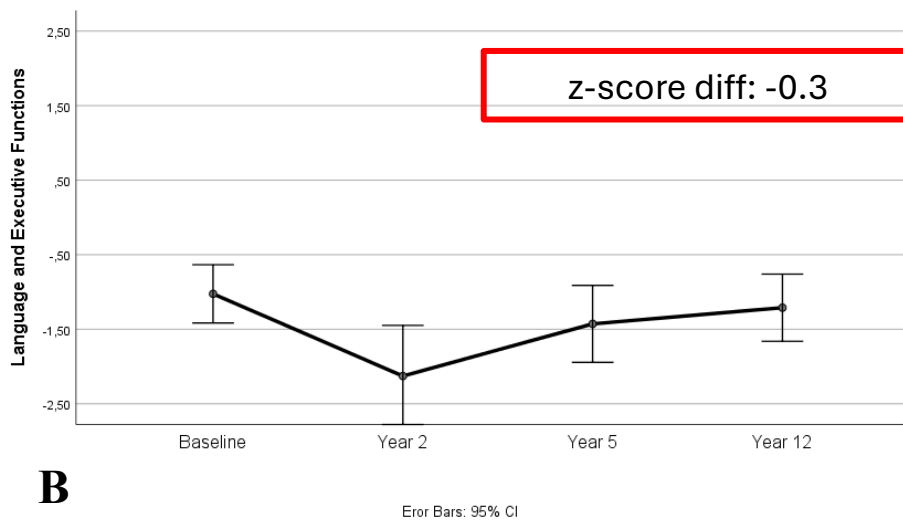
Figure 1. Variazione di gruppo degli z-score dei singoli pazienti nel tempo, media, per singolo paziente, per singolo dominio cognitivo.



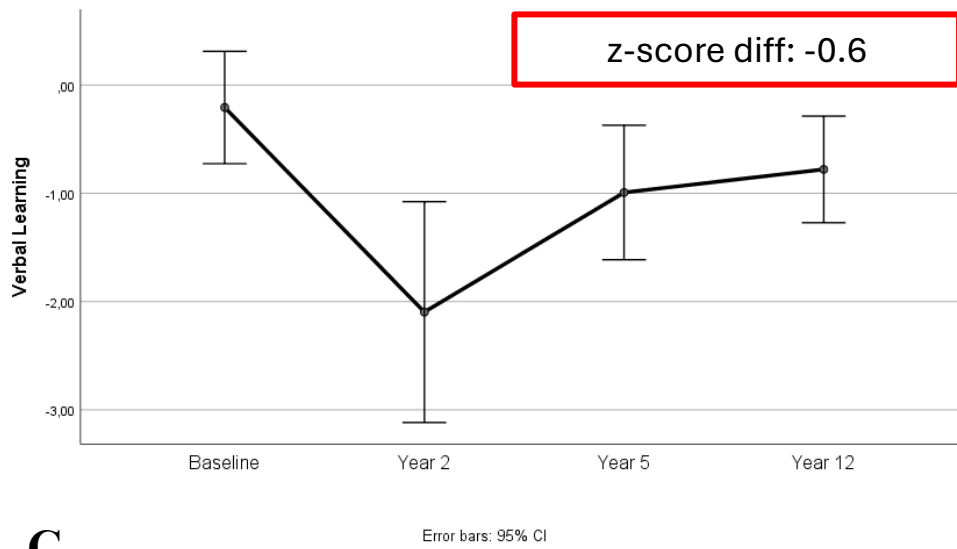
\*= p<0.005



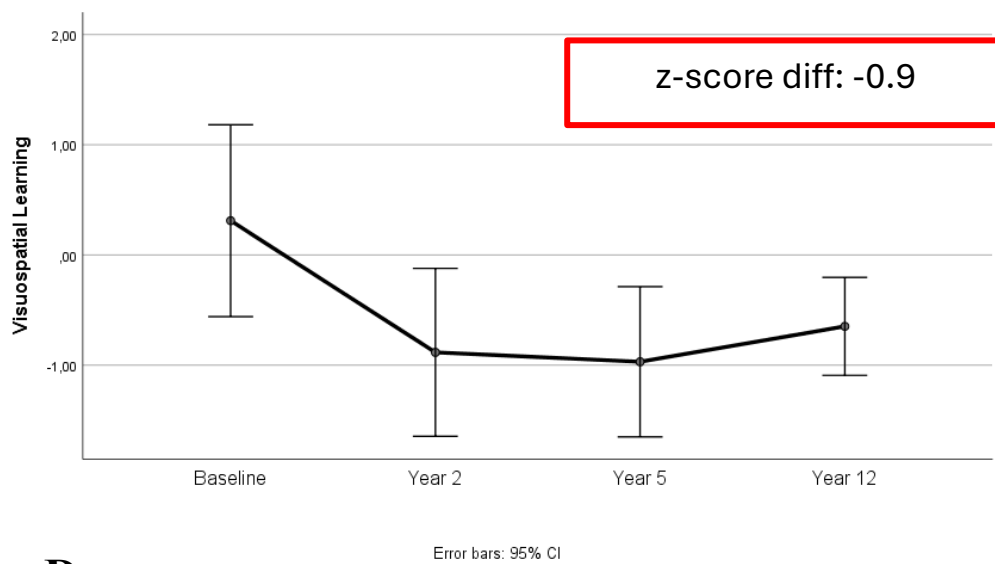
**A**



**B**



**C**



**D**

Legenda: A= Velocità di processazione delle informazioni (IPS); B= Linguaggio/funzioni esecutive; C= Memoria Verbale; D= Memoria visuo-spaziale.

## Discussione

Come dimostrato in questo studio, i pazienti POMS possono essere particolarmente suscettibili a deficit cognitivi, già nelle prime fasi della malattia e, successivamente, nel corso della stessa rispetto a quelli con esordio in età adulta (Benedict et al., 2020; Ruano et al., 2017b). Questo potrebbe essere dovuto al manifestarsi della SM in un periodo cruciale per la crescita e la maturazione neuronale, così come per il processo di apprendimento e il percorso scolastico dei soggetti, oltre alla maggiore attività della malattia nei pazienti pediatrici rispetto ai loro omologhi adulti (Amato et al., 2016). Dall'altra parte, come è noto, i soggetti POMS hanno capacità di recupero da tali deficit più elevate rispetto ai soggetti adulti, probabilmente legate a una maggiore capacità di riparazione della mielina e alla neuroplasticità. Questa caratteristica distintiva della popolazione pediatrica potrebbe spiegare il rallentamento dell'accumulo di disabilità, osservato in diversi studi su bambini e adolescenti rispetto agli adulti con SM (Gorman et al., 2009; McKay, Hillert, et al., 2019; Wallach et al., 2020). In questo complesso contesto di interazione tra danno cerebrale e capacità compensatorie, solo un'osservazione longitudinale prolungata può rivelare le conseguenze a lungo termine sulle funzioni cognitive della SM in pazienti pediatrici.

Fino ad ora, pochi studi hanno esplorato le variazioni cognitive longitudinali nei soggetti con POMS, e i risultati sono stati eterogenei, a causa delle diverse durate degli studi, degli intervalli di valutazione e delle misure degli esiti (Portaccio et al., 2021). Uno di questi studi ha rilevato cambiamenti minimi nelle prestazioni cognitive (L. Charvet et al., 2014), mentre altri hanno riportato un deterioramento cognitivo in fino al 42% dei pazienti (MacAllister, Christodoulou, et al., 2007; Marin et al., 2013; Till et al., 2013; Wallach et al., 2020).

Per quanto riguarda le prestazioni di gruppo, espresse tramite lo z-score globale, il peggioramento iniziale tra il baseline e il secondo anno, seguito da un parziale miglioramento nel quinto anno, è stato ulteriormente compensato dopo 12 anni, quando le prestazioni cognitive globali non erano più significativamente differenti da quelle osservate al baseline. Da sottolineare, tuttavia, che la differenza era negativa (-0.4) con una dimensione dell'effetto moderata (Cohen's  $d = -0.5$ ), indicando un recupero incompleto. È possibile che l'assenza di significatività statistica sia dovuta alle dimensioni relativamente ridotte del campione.

Questa tendenza generale al recupero, osservata dopo il secondo anno, potrebbe essere dovuta, almeno in parte, alle già citate elevate capacità compensatorie legate alla notevole plasticità cerebrale presenti in età pediatrica.

È anche plausibile che i POMS inizialmente sperimentino una curva di apprendimento ritardata rispetto ai coetanei sani, con un parziale recupero a lungo termine. Inoltre, essendo il processo di

apprendimento dipendente dall'adeguata coordinazione tra l'attività corticale e l'ippocampo, ed essendo tale omeostasi verosimilmente alterata dall'infiammazione, è possibile ipotizzare come la presenza di deficit in particolare della memoria visuospatiale, associati a scarso recupero nel tempo, possa essere prominente in questi pazienti come osservato nella nostra coorte.

Infine, va considerato che durante il periodo di follow-up tutti i POMS hanno ricevuto almeno un DMT, in poco più della metà della coorte (16 pazienti) si trattava altresì di DMT ad elevata efficacia. Un trattamento efficace ha verosimilmente soppresso l'attività infiammatoria – come dimostrato dalla stabilità dell'EDSS nel tempo – consentendo ai meccanismi compensatori di operare per mantenere un'adeguata omeostasi e consentire un adeguato sviluppo delle abilità cognitive, o comunque un loro mantenimento. A tal proposito, è importante notare che l'intervallo medio tra l'esordio clinico della malattia e l'inizio del DMT nella nostra coorte è stato di  $2.7 \pm 3.4$  anni. Nelle coorti più moderne, e dato il cambiamento di approccio al trattamento che vede una superiorità di un "induction approach" in termini soprattutto di disabilità a lungo termine (Amato et al., 2020; Sharmin et al., 2024), un trattamento DMT più precoce e l'uso più diffuso di farmaci altamente efficaci potrebbero influire positivamente anche sulle traiettorie cognitive dei pazienti.

La traiettoria delle prestazioni cognitive globali e dei diversi domini cognitivi è risultata simile, ad eccezione della memoria visuospatiale, dove, dopo un iniziale declino, le prestazioni sono rimaste stabili. Tuttavia, va notato che la differenza tra le valutazioni iniziali e finali non era significativa. Nonostante ciò, il peggioramento assoluto si avvicinava a una deviazione standard, con una dimensione dell'effetto media (Cohen's  $d = -0.5$ ). Pertanto, i compiti di memoria visuospatiale possono essere considerati validi candidati per monitorare i cambiamenti cognitivi nel tempo nelle POMS. Coerentemente, in un precedente studio trasversale, la memoria visuospatiale è stata colpita in maniera sproporzionata nei pazienti pediatrici con SM ed è risultata superiore all'IPS nel rilevare e monitorare il deterioramento cognitivo in questa popolazione (Smerbeck et al., 2011).

Avere un QI superiore a 90 punti al basale è stato associato a un miglioramento cognitivo complessivo nel tempo. Questo miglioramento potrebbe essere spiegato da una maggiore riserva cognitiva, stimata attraverso un QI di base più elevato (Stern, 2012). Una RC maggiore è stata infatti collegata a migliori prestazioni cognitive nel tempo anche in pazienti pediatrici con disturbi neurologici diversi dalla SM (Farmer et al., 2002; Kesler et al., 2010; Masten, 2001). La teoria della RC è stata inizialmente applicata alle demenze su base neurodegenerativa e negli adulti con SM, con diversi studi che suggeriscono che una maggiore RC possa proteggere dal declino cognitivo, entro un certo limite di atrofia corticale (Amato, Razzolini, Goretti, Stromillo, Rossi, Giorgio, Hakiki, Giannini, Pastò, et al., 2013; Amato, Razzolini, Goretti, Stromillo, Rossi, Giorgio, Hakiki, Giannini, Pasto, et al., 2013; E et al., 2020; Pastò et al., 2016; Santangelo et al., 2018; Sumowski, 2015). Successivamente, la teoria è stata

estesa anche ai POMS, con risultati variabili. Questo potrebbe essere dovuto al numero limitato di studi che includono piccole coorti di pazienti e ai diversi indicatori utilizzati per valutare la RC (ad es. QI pre-morboso, istruzione dei genitori, istruzione del bambino)(De Meo et al., 2019; Hosseini et al., 2014; Till et al., 2013). Till e colleghi hanno dimostrato che i soggetti con migliori prestazioni cognitive in un periodo di un anno avevano genitori altamente istruiti(Till et al., 2013). Tuttavia, in un altro studio, la RC stimata utilizzando vari indicatori (QI di base, status sociale) non ha mostrato effetti protettivi contro il deterioramento cognitivo(Hosseini et al., 2014). In tale studio, l'unico predittore significativo di declino cognitivo è risultata l'età più giovane all'esordio. Infine, uno studio di risonanza magnetica sui soggetti pediatrici con SM ha mostrato che un QI più elevato era associato a una progressione ridotta dell'atrofia della sostanza grigia(De Meo et al., 2019).

Nella nostra coorte, gli effetti positivi di una RC maggiore sono emersi dopo 12 anni dalla valutazione iniziale e sono stati più evidenti quando si andavano a valutare pazienti non compromessi al baseline. Questi risultati sottolineano l'importanza di promuovere l'arricchimento intellettuale sin dalle prime fasi della malattia anche nei POMS che non mostrano deficit cognitivi, per potenzialmente prevenire o ridurre un ulteriore declino cognitivo nel tempo.

Una maggiore attività clinica della malattia prima della valutazione iniziale ha predetto un peggioramento cognitivo, come già riportato in un precedente studio di piccole dimensioni con un follow-up di 3 anni(MacAllister, Christodoulou, et al., 2007). Un'attività della malattia più intensa può provocare danni più diffusi al SNC, superando le capacità di riparazione, con conseguente coinvolgimento più grave delle abilità cognitive. Infine, al contrario di altri autori, non abbiamo riscontrato alcun impatto della durata della malattia o dell'età all'esordio sul DC, (B. L. Banwell & Anderson, 2005; Hosseini et al., 2014; Julian et al., 2013; MacAllister, Christodoulou, et al., 2007; Wallach et al., 2020) probabilmente per le ridotte dimensioni del campione.

Per quanto riguarda i predittori delle traiettorie cognitive in diversi domini cognitivi, il sesso femminile e un numero maggiore di ricadute sono stati associati a un peggioramento della memoria visuospatiale. Come osservato per le abilità cognitive globali, una maggiore RC al baseline è stata associata a migliori prestazioni longitudinali nell'ambito del linguaggio espressivo/funzioni esecutive. Al contrario, un punteggio EDSS più basso è stato associato a un peggioramento delle prestazioni nello stesso dominio. Nessuna variabile è stata associata alla variazione osservata nella memoria verbale e nell'IPS, anche considerando solo i pazienti non compromessi al baseline e/o al follow-up.

Nonostante il miglioramento generale osservato a livello di gruppo nelle traiettorie cognitive, alla valutazione finale il 54.5% dei pazienti soddisfaceva i criteri per il DC, una percentuale più che raddoppiata rispetto alla proporzione iniziale (21.2%). A livello individuale, questo potrebbe riflettere sia il mancato raggiungimento dei miglioramenti cognitivi attesi in base all'età, sia un vero e proprio

declino rispetto alle prestazioni precedenti. I soggetti compromessi hanno mostrato maggiori difficoltà nei test di memoria verbale e velocità di elaborazione, in linea con il profilo cognitivo dei POMS con esordio in età adulta (Benedict et al., 2020).

Infine, il nostro studio ha evidenziato un impatto negativo del DC sulla soddisfazione sociale e professionale dei soggetti con SM esordita in età pediatrica, quando valutati in età adulta (Mowry et al., 2010). Questo è un aspetto poco esplorato in letteratura. Pochi studi hanno riportato una ridotta qualità della vita nei soggetti pediatrici, e un fallimento nel raggiungere elevati livelli di istruzione rispetto a soggetti sani di pari età; tuttavia, nessuno studio aveva precedentemente valutato longitudinalmente gli esiti socioprofessionali in soggetti seguiti dall'infanzia o dall'adolescenza fino all'età adulta.

Non abbiamo trovato alcuna associazione tra DC e tassi più elevati di depressione o fatica nella nostra coorte. Il tasso di sintomi depressivi clinicamente significativi (33%) nel nostro campione era simile a quello riportato in letteratura per pazienti POMS (20-40%) (Feinstein, 2011; Patten et al., 2017). Al contrario la fatica, che può essere presente fino all'80% dei pazienti con SM (Bakshi, 2003), era riportata come significativa in meno del 10% dei nostri pazienti.

Nel valutare i risultati dello studio, devono essere considerate alcune limitazioni. Innanzitutto, il numero relativamente ridotto di pazienti all'ultima valutazione potrebbe ridurre la forza delle conclusioni sui cambiamenti cognitivi nel tempo. Inoltre, poiché ad ogni valutazione abbiamo arruolato gruppi di controlli sani differenti, non siamo stati in grado di ottenere le traiettorie di sviluppo nei controlli sani e di confrontare queste traiettorie tra pazienti e soggetti sani. Altresì, i dati su fatica, depressione e punteggi WSAS non erano disponibili per l'intero campione di pazienti, anche se comunque disponibili per più del 60% del campione. Infine, non sono stati valutati outcomes di RM all'interno della coorte, eccetto l'attività di malattia. Nonostante ciò, i nostri dati a lungo termine arricchiscono significativamente le conoscenze precedenti nel campo.

## **Conclusioni**

Le prestazioni cognitive dei pazienti pediatrici con SM possono avere un decorso eterogeneo nel tempo, con una tendenza complessiva verso un recupero a livello di gruppo. Tuttavia, quando confrontati con soggetti sani, la proporzione globale di pazienti con DC significativa tende ad aumentare, anche se le loro abilità cognitive non variano significativamente. Questo può riflettere sia un fallimento nel raggiungere i miglioramenti cognitivi attesi per l'età sia un declino cognitivo rispetto alle prestazioni precedenti. All'interno della nostra coorte, un ruolo importante nel mediare tali traiettorie appare giocato dalla RC e dall'attività di malattia.

I nostri dati evidenziano anche la correlazione tra prestazioni cognitive scadenti e una minor soddisfazione socio lavorativa in età adulta. Questo risultato, insieme al ruolo protettivo della RC,

sottolinea la necessità di una valutazione sistematica e di una gestione tempestiva dei problemi cognitivi nei soggetti pediatrici, oltre alla costruzione di strategie focalizzate sul miglioramento dell'arricchimento intellettuale precocemente durante il decorso della malattia, anche e soprattutto nei pazienti con SM preservati cognitivamente al baseline.



## **Ringraziamenti**

Vorrei ringraziare prima di tutto chi mi ha permesso di seguire il percorso di dottorato e completare questo lavoro, la Prof.ssa Maria Pia Amato, mia tutor, che è stata da quando l'ho incontrata un punto di riferimento sia personale che professionale per me. Ringrazio anche Emilio, Lorenzo, Luisa, Sabrina, parte integrante del gruppo e costante supporto.

Nessun grande risultato può essere raggiunto senza l'amore e il supporto della propria famiglia e dei propri amici. Valeria, come sempre sono i tuoi occhi a condurmi verso nuovi traguardi, la tua mano stretta nella mia mentre ci avviamo. Giovanna, Monica, Giuseppe, Damiano, Miriam, Luigi, Rossella, Salvatore e tutti gli altri, grazie per sopportarmi e per darmi la forza di uscire sempre dalla mia usuale negatività.

Chiara, Rita, mamma, papà, nonni tutti, vi ringrazio per il vostro costante supporto emotivo e il vostro affetto, che sento sempre.

*Angelo*

## Bibliografia

- Absinta, M., Rocca, M. A., Moiola, L., Copetti, M., Milani, N., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2011). Cortical lesions in children with multiple sclerosis. *Neurology*, *76*(10), 910–913. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31820F2E69>
- Achiron, A., Givon, U., Magalashvili, D., Dolev, M., Liraz Zaltzman, S., Kalron, A., Stern, Y., Mazor, Z., Ladkani, D., & Barak, Y. (2015). Effect of Alfalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458514554053>
- Age and the Risks of High-Efficacy Disease Modifying Drugs in Multiple Sclerosis, 32 Current Opinion in Neurology 305 (2019). <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000701>
- Aguiar, C., Batista, S., & Pacheco, R. (2015). Cardiovascular effects of fingolimod: Relevance, detection and approach. In *Revista Portuguesa de Cardiologia*. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.11.012>
- Aharony, S. M., Lam, O. & Corcos, J. (2017). Treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can. Urol. Assoc. J.*
- Alroughani, R., Das, R., Penner, N., Pultz, J., Taylor, C., & Eraly, S. (2018). Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatric Neurology*, *83*, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.007>
- Alroughani, R., Huppke, P., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Blaschek, A., Valis, M., Aaen, G., Pultz, J., Peng, X., & Beynon, V. (2021). Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *11*, 606418. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.606418/BIBTEX>
- Alter, M., Halpern, L., Kurland, L. T., Bornstein, B., Leibowitz, U., & Silberstein, J. (1962). Multiple Sclerosis in Israel: Prevalence Among Immigrants and Native Inhabitants. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.1962.04210040005001>
- Amato, M. P., Fonderico, M., Portaccio, E., Pastò, L., Razzolini, L., Prestipino, E., Bellinva, A., Tudisco, L., Fratangelo, R., Comi, G., Patti, F., De Luca, G., Brescia Morra, V., Cocco, E., Pozzilli, C., Sola, P., Bergamaschi, R., Salemi, G., Inglese, M., ... Trojano, M. (2020). Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, *143*(10). <https://doi.org/10.1093/brain/awaa251>
- Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Hakiki, B., Niccolai, C., Lori, S., Moiola, L., Falautano, M., Viterbo, R. G., Patti, F., Cilia, S., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roscio, M., Martinelli, V., Comi, G., Portaccio, E., & Trojano, M. (2014). Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: Five-year follow-up. *Neurology*, *83*(16), 1432–1438. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000885>
- Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Moiola, L., Falautano, M., De Caro, M. F., Viterbo, R., Patti, F., Vecchio, R., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roscio, M., Martinelli, V., Comi, G., Portaccio, E., & Trojano, M. (2010). Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: Two-year follow-up. *Neurology*, *75*(13), 1134–1140. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f4d821>
- Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Portaccio, E., Moiola, L., Falautano, M., De Caro, M. F., Lopez, M., Patti, F., Vecchio, R., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roscio, M., Comi, G., & Trojano, M. (2008). Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, *70*(20), 1891–1897. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000312276.23177.fa>
- Amato, M. P., Krupp, L. B., Charvet, L. E., Penner, I., & Till, C. (2016). Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002883>
- Amato, M. P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H. B., Deluca, J., Krupp, L. B., Thompson, A. J., & Comi, G. (2013a). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. In *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0>
- Amato, M. P., Langdon, D., Montalban, X., Benedict, R. H. B., Deluca, J., Krupp, L. B., Thompson, A. J., & Comi, G. (2013b). Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: Position paper. In *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6678-0>
- Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Ricchiuti, L., De Caro, M. F., Patti, F., Vecchio, R., Sorbi, S., & Trojano, M. (2006). The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population. *Multiple Sclerosis Journal*, *12*(6), 787–793. <https://doi.org/10.1177/1352458506070933>
- Amato, M. P., Razzolini, L., Goretti, B., Stromillo, M. L., Rossi, F., Giorgio, A., Hakiki, B., Giannini, M., Pastò, L., Portaccio, E., & De Stefano, N. (2013). Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*, *80*(19), 1728–1733.
- Amato, M. P., Razzolini, L., Goretti, B., Stromillo, M. L., Rossi, F., Giorgio, A., Hakiki, B., Giannini, M., Pasto, L., Portaccio, E., & De Stefano, N. (2013). Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Neurology*, *80*(19), 1728–1733. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182918c6f>
- Amtmann, D., Bamer, A. M., Kim, J., Chung, H., & Salem, R. (2018). People with multiple sclerosis report significantly worse symptoms and health related quality of life than the US general population as measured by PROMIS and NeuroQoL outcome measures. *Disability and Health Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2017.04.008>

- Arnold, D. L., Banwell, B., Bar-Or, A., Ghezzi, A., Greenberg, B. M., Waubant, E., Giovannoni, G., Wolinsky, J. S., Gärtner, J., Rostásy, K., Krupp, L., Tardieu, M., Brück, W., Stites, T. E., Pearce, G. L., Häring, D. A., Merschhemke, M., & Chitnis, T. (2020). Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(5), 483–492. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2019-322138>
- Arrambide, G., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tur, C., Castelló, J., Ríó, J., Vidal-Jordana, A., Galán, I., Rodríguez-Acevedo, B., Midaglia, L., Nos, C., Mulero, P., Arévalo, M. J., Comabella, M., Huerga, E., Auger, C., Montalban, X., & Tintore, M. (2018). Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458517697830>
- Arrambide, G., Tintore, M., Espejo, C., Auger, C., Castillo, M., Ríó, J., Castelló, J., Vidal-Jordana, A., Galán, I., Nos, C., Mitjana, R., Mulero, P., De Barros, A., Rodríguez-Acevedo, B., Midaglia, L., Sastre-Garriga, J., Rovira, A., Comabella, M., & Montalban, X. (2018). The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awy006>
- Asano, M., & Finlayson, M. L. (2014). Meta-Analysis of Three Different Types of Fatigue Management Interventions for People with Multiple Sclerosis: Exercise, Education, and Medication. *Multiple Sclerosis International*. <https://doi.org/10.1155/2014/798285>
- Aubert-Broche, B., Fonov, V., Ghassemi, R., Narayanan, S., Arnold, D. L., Banwell, B., Sled, J. G., & Collins, D. L. (2011). Regional brain atrophy in children with multiple sclerosis. *NeuroImage*, *58*(2), 409–415. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.03.025>
- Azevedo, C. J., Cen, S. Y., Khadka, S., Liu, S., Kornak, J., Shi, Y., Zheng, L., Hauser, S. L., & Pelletier, D. (2018). Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Annals of Neurology*, *83*(2), 223–234. <https://doi.org/10.1002/ANA.25150>
- Baecher-Allan, C., Kaskow, B. J., & Weiner, H. L. (2018). Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. In *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
- Baharnoori, M., Lyons, J., Dastagir, A., Koralknik, I., & Stankiewicz, J. M. (2016). Nonfatal PML in a patient with multiple sclerosis treated with dimethyl fumarate. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000274>
- Bakshi, R. (2003). Fatigue associated with multiple sclerosis: Diagnosis, impact and management. In *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms904oa>
- Banwell, B. L., & Anderson, P. E. (2005). The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*, *64*(5), 891–894. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152896.35341.51>
- Banwell, B., Reder, A. T., Krupp, L., Tenenbaum, S., Eraksoy, M., Alexey, B., Pohl, D., Freedman, M., Schelensky, L., & Antonijevic, I. (2006). Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, *66*(4), 472–476. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000198257.52512.1A>
- Bar-Or, A., Grove, R. A., Austin, D. J., Tolson, J. M., Vanmeter, S. A., Lewis, E. W., Derosier, F. J., Lopez, M. C., Kavanagh, S. T., Miller, A. E., Sorensen, P. S., & Org/Coe, N. (2018). Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis The MIRROR study Class of Evidence Criteria for rating therapeutic and diagnostic studies. *Neurosciences Clinical Statistics*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005516>
- Barratt, W. (2006). The Barratt simplified measure of social status (BSMSS). *Indiana State University*.
- Baruch, N. F., O'Donnell, E. H., Glanz, B. I., Benedict, R. H. B., Musallam, A. J., Healy, B. C., Rintell, D., & Chitnis, T. (2016). Cognitive and patient-reported outcomes in adults with pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458515588781>
- Benedict, R. H. B., Amato, M. P., DeLuca, J., & Geurts, J. J. G. (2020). Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *The Lancet Neurology*, *19*(10), 860–871. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30277-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30277-5)
- Bertolotto, A., Deisenhammer, F., Gallo, P., & Sørensen, P. S. (2004). Immunogenicity of interferon beta: Differences among products. *Journal of Neurology, Supplement*.
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, *375*(6578), 296–301. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABJ8222>
- Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D., & Mørk, S. J. (2003). Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.7.723>
- Brosseau, M. S. G., Stobbe, G., & Wundes, A. (2016). Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antibody assay. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002330>
- Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F., & Miller, D. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. In *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
- Burman, J., Kirgizov, K., Carlson, K., Badoglio, M., Mancardi, G. L., De Luca, G., Casanova, B., Ouyang, J., Bembeeva, R., Haas, J., Bader, P., Snowden, J., & Farge, D. (2017). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: a registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party

- (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 2017 52:8, 52(8), 1133–1137. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.40>
- Buttmann, M., Seuffert, L., Mader, U., & Toyka, K. V. (2016). Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis: A retrospective cohort study. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002745>
- Calabrese, M., Seppi, D., Romualdi, C., Rinaldi, F., Alessio, S., Perini, P., & Gallo, P. (2012). Gray matter pathology in MS: a 3-year longitudinal study in a pediatric population. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 33(8), 1507–1511. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A3011>
- Calabresi, P. A., Radue, E. W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., Vollmer, T., Agius, M. A., Kappos, L., Stites, T., Li, B., Cappiello, L., Von Rosenstiel, P., & Lublin, F. D. (2014). Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70049-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70049-3)
- Campbell, J., Rashid, W., Cercignani, M., & Langdon, D. (2017). Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. *Postgraduate Medical Journal*, 93(1097), 143–147. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134071>
- Carter G. M., N. J. ; K. (2010). Glatiramer acetate: A review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs*.
- Charvet, L. E., Beekman, R., Amadiume, N., Belman, A. L., & Krupp, L. B. (2014). The Symbol Digit Modalities Test is an effective cognitive screen in pediatric onset multiple sclerosis (MS). *Journal of the Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.006>
- Charvet, L., O'Donnell, E., Belman, A., Chitnis, T., Ness, J., Parrish, J., Patterson, M., Rodriguez, M., Waubant, E., Weinstock-Guttman, B., & Krupp, L. (2014). Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(11), 1502–1510. <https://doi.org/10.1177/1352458514527862>
- Chiaravallotti N, D. J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. L. *Lancet Neurology*.
- Chitnis, T., Arnold, D. L., Banwell, B., Brück, W., Ghezzi, A., Giovannoni, G., Greenberg, B., Krupp, L., Rostásy, K., Tardieu, M., Waubant, E., Wolinsky, J. S., Bar-Or, A., Stites, T., Chen, Y., Putzki, N., Merschhemke, M., & Gärtner, J. (2018). Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 379(11), 1017–1027. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1800149/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1800149\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1800149/SUPPL_FILE/NEJMOA1800149_DISCLOSURES.PDF)
- Chitnis, T., Banwell, B., Kappos, L., Arnold, D. L., Gücüyener, K., Deiva, K., Saubadu, S., Hu, W., Benamor, M., Le-Halpere, A., Truffinet, P., & Tardieu, M. (2024). Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: Open-label extension of TERIKIDS. *Multiple Sclerosis Journal*, 30(7), 833–842. [https://doi.org/10.1177/13524585241242050/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_13524585241242050-FIG4.JPEG](https://doi.org/10.1177/13524585241242050/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_13524585241242050-FIG4.JPEG)
- Chitnis, T., Banwell, B., Kappos, L., Arnold, D. L., Gücüyener, K., Deiva, K., Skripchenko, N., Cui, L. Y., Saubadu, S., Hu, W., Benamor, M., Le-Halpere, A., Truffinet, P., Tardieu, M., Dubois, B., Verhelst, H., Bojinova-Tchamova, V., Mah, J., Fang, F., ... Scagnelli, J. (2021). Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 20(12), 1001–1011. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00364-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00364-1)
- Chitnis, T., Banwell, B., Krupp, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Brück, W., Giovannoni, G., Greenberg, B., Ghezzi, A., Waubant, E., Rostasy, K., Deiva, K., Huppke, P., Wolinsky, J. S., Zhang, Y., Azmon, A., K-Laflamme, A., Karan, R., & Gärtner, J. (2020). Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy in paediatric patients with multiple sclerosis: Results from the PARADIGMS study. <https://doi.org/10.1177/1352458520936934>, 27(6), 922–932. <https://doi.org/10.1177/1352458520936934>
- Chitnis, T., Tardieu, M., Banwell, B., Gücüyener, K., Deiva, K., Skripchenko, N., Anlar, B., Robinson, M., Deng, R., Dupin, M., Truffinet, P., Jurgensen, S., Chavin, J., & Kappos, L. (2018). Evaluation of Teriflunomide in Children and Adolescents With Relapsing MS: TERIKIDS Phase 3 Study Design, Enrollment Update, and Baseline Data (P4.354). *Neurology*, 90(15\_supplement). [https://doi.org/10.1212/WNL.90.15\\_SUPPLEMENT.P4.354](https://doi.org/10.1212/WNL.90.15_SUPPLEMENT.P4.354)
- Chitnis, T., Tenenbaum, S., Banwell, B., Krupp, L., Pohl, D., Rostasy, K., Yeh, E. A., Bykova, O., Wassmer, E., Tardieu, M., Kornberg, A., & Ghezzi, A. (2011). Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458511430704>, 18(1), 116–127. <https://doi.org/10.1177/1352458511430704>
- Choi, S. R., Howell, O. W., Carassiti, D., Magliozzi, R., Gveric, D., Muraro, P. A., Nicholas, R., Roncaroli, F., & Reynolds, R. (2012). Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/aws189>
- Ciccarelli, O., & Chataway, J. (2015). We can compare the relative efficacy of multiple sclerosis medications by examining the results of independent clinical trials: No. *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458514559866>
- Clinical trials in multiple sclerosis | MedLink Neurology*. (n.d.). Retrieved 23 July 2024, from <https://www.medlink.com/articles/clinical-trials-in-multiple-sclerosis>

- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Fisher, E., Brinar, V. V., Giovannoni, G., Stojanovic, M., Ertik, B. I., Lake, S. L., Margolin, D. H., Panzara, M. A., & Compston, D. A. S. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
- Cohen, J. A., Comi, G., Selmaj, K. W., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Steinman, L., Hartung, H. P., Montalban, X., Kubala Havrdová, E., Cree, B. A. C., Sheffield, J. K., Minton, N., Raghupathi, K., Huang, V., & Kappos, L. (2019). Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, *18*(11), 1021–1033. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30238-8)
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S. L., Margolin, D. H., Oyuela, P., Panzara, M. A., & Compston, D. A. S. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
- Collin, C., Ehler, E., Waberszinek, G., Alsindi, Z., Davies, P., Powell, K., Notcutt, W., O’leary, C., Ratcliffe, S., Nováková, I., Zapletalova, O., Píková, J., & Ambler, Z. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research*. <https://doi.org/10.1179/016164109X12590518685660>
- Colombo, L., Sartori, G., & Brivio, C. (2002). Stima del quoziente intellettivo tramite l’applicazione del TIB (test breve di intelligenza). *Giornale Italiano Di Psicologia*, *3*, 613–638.
- Comi, G., Kappos, L., Selmaj, K. W., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Steinman, L., Hartung, H. P., Montalban, X., Kubala Havrdová, E., Cree, B. A. C., Sheffield, J. K., Minton, N., Raghupathi, K., Ding, N., & Cohen, J. A. (2019). Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, *18*(11), 1009–1020. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30239-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30239-X)
- Compston A, C. A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet*.
- Compston, A., McDonald, I., Noseworthy, J., Lassmann, H., Miller, D., Smith, K., Wekerle, H., & Confavreux, C. (2006). McAlpine’s Multiple Sclerosis. In *McAlpine’s Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07271-0.X5001-0>
- Confavreux, C., O’Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., Wolinsky, J. S., Bagulho, T., Delhay, J. L., Dukovic, D., Truffinet, P., & Kappos, L. (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, *129*(3), 606–616. <https://doi.org/10.1093/brain/aw1007>
- Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awg081>
- Cross, A. H., Stark, J. L., Lauber, J., Ramsbottom, M. J., & Lyons, J. A. (2006). Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.06.029>
- D’Ambrosio, A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., Comi, G., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2017). Cerebellar contribution to motor and cognitive performance in multiple sclerosis: An MRI sub-regional volumetric analysis. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458516674567>
- De Meo, E., Meani, A., Moiola, L., Ghezzi, A., Veggiotti, P., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2019). Dynamic gray matter volume changes in pediatric multiple sclerosis: A 3.5 year MRI study. *Neurology*, *92*(15), e1709–e1723. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007267>
- De Meo, E., Portaccio, E., Giorgio, A., Ruano, L., Goretti, B., Nicolai, C., Patti, F., Chisari, C. G., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Simone, M., Viterbo, R. G., Bonacchi, R., Rocca, M. A., De Stefano, N., ... Amato, M. P. (2021). Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4920>
- De Moulin, D., Boulanger, A., Clark, A. J., Clarke, H., Dao, T., Finley, G. A., Furlan, A., Gilron, I., Gordon, A., Morley-Forster, P. K., Sessle, B. J., Squire, P., Stinson, J., Taenzer, P., Velly, A., Ware, M. A., Weinberg, E. L., & Williamson, O. D. (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*.
- De Stefano, N., Giorgio, A., Tintoré, M., Pia Amato, M., Kappos, L., Palace, J., Yousry, T., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., Enzinger, C., Frederiksen, J., Filippi, M., Vrenken, H., & Rovira, À. (2018). Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458517717808>
- Dean, G., & Kurtzke, J. F. (1971). On the Risk of Multiple Sclerosis According to Age at Immigration to South Africa. *British Medical Journal*. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5777.725>

- Deiva, K., Huppke, P., Banwell, B., Chitnis, T., Gärtner, J., Krupp, L., Waubant, E., Stites, T., Pearce, G. L., & Merschhemke, M. (2020). Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN  $\beta$ -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIGMS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(1), 58–66. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2019-321124>
- Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of MS. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
- Di Pauli, F., Reindl, M., Ehling, R., Schautzer, F., Gneiss, C., Lutterotti, A., O'Reilly, E. J., Munger, K. L., Deisenhammer, F., Ascherio, A., & Berger, T. (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458508093679>
- Dobson, R., Ramagopalan, S., Davis, A., & Giovannoni, G. (2013). Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: A meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304695>
- Dusankova, J. B., Kalincik, T., Havrdova, E., & Benedict, R. H. B. (2012). Cross cultural validation of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) and the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Clinical Neuropsychologist*. <https://doi.org/10.1080/13854046.2012.725101>
- E, P., M, S., E, P., A, B., L, P., M, N., L, R., R, F., L, T., M, F., A, G., L, P., MG, M., E, C., G, F., F, P., C, C., M, F., L, M., ... MP, A. (2020). Cognitive reserve is a determinant of social and occupational attainment in patients with pediatric and adult onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *42*, 102145. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102145>
- Endriz, J., Ho, P. P. & Steinman, L. (2017). Time correlation between mononucleosis and initial symptoms of MS. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*
- Ermis, U., Weis, J., & Schulz, J. B. (2013). PML in a patient treated with fumaric acid. In *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1211805>
- Eshaghi, A., Prados, F., Brownlee, W. J., Altmann, D. R., Tur, C., Cardoso, M. J., De Angelis, F., van de Pavert, S. H., Cawley, N., De Stefano, N., Stromillo, M. L., Battaglini, M., Ruggieri, S., Gasperini, C., Filippi, M., Rocca, M. A., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Vrenken, H., ... Ciccarelli, O. (2018). Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *83*(2), 210–222. <https://doi.org/10.1002/ANA.25145>
- Farmer, J. E., Kanne, S. M., Haut, J. S., Williams, J., Johnstone, B., & Kirk, K. (2002). Memory Functioning Following Traumatic Brain Injury in Children With Premorbid Learning Problems. *Developmental Neuropsychology*, *22*(2), 455–469. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN2202\\_2](https://doi.org/10.1207/S15326942DN2202_2)
- Feinstein, A. (2011). Multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis Journal*, *17*(11), 1276–1281. <https://doi.org/10.1177/1352458511417835>
- Fiest, K. M., Walker, J. R., Bernstein, C. N., Graff, L. A., Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., Patten, S. B., Sareen, J., Bolton, J. M., Marriott, J. J., Fisk, J. D., Singer, A., & Marrie, R. A. (2016). Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. In *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.004>
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, *4*(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>
- Filippi, M., Preziosa, P., Copetti, M., Riccitelli, G., Horsfield, M. A., Martinelli, V., Comi, G., & Rocca, M. A. (2013). Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435551.90824.d0>
- Filippi, M., Preziosa, P., Meani, A., Ciccarelli, O., Mesaros, S., Rovira, A., Frederiksen, J., Enzinger, C., Barkhof, F., Gasperini, C., Brownlee, W., Drulovic, J., Montalban, X., Cramer, S. P., Pichler, A., Hagens, M., Ruggieri, S., Martinelli, V., Miszkiel, K., ... Rocca, M. A. (2018). Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30469-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30469-6)
- Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X., & Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. In *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)
- Fischer, M., Kunkel, A., Bublak, P., Faiss, J. H., Hoffmann, F., Sailer, M., Schwab, M., Zettl, U. K., & Köhler, W. (2014). How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *Journal of the Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.042>
- Ford, C., Goodman, A. D., Johnson, K., Kachuck, N., Lindsey, J. W., Lisak, R., Luzzio, C., Myers, L., Panitch, H., Preinergerova, J., Pruitt, A., Rose, J., Rus, H., & Wolinsky, J. (2010). Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: Results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458509358088>

- Frischer, J. M., Weigand, S. D., Guo, Y., Kale, N., Parisi, J. E., Pirko, I., Mandrekar, J., Bramow, S., Metz, I., Brück, W., Lassmann, H., & Lucchinetti, C. F. (2015). Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24497>
- Frohman, E. M., Racke, M. K., & Raine, C. S. (2006). Medical progress: Multiple sclerosis - The plaque and its pathogenesis. In *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052130>
- Gäartner, J., Brück, W., Weddige, A., Hummel, H., Norenberg, C., & Bugge, J. P. (2017). Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Two-year results from the BETAPAEDIC study. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 3(4), 1–9. [https://doi.org/10.1177/2055217317747623/SUPPL\\_FILE/APPENDIX\\_A.PDF](https://doi.org/10.1177/2055217317747623/SUPPL_FILE/APPENDIX_A.PDF)
- Galetta, S. L., Villoslada, P., Levin, N., Shindler, K., Ishikawa, H., Parr, E., Cadavid, D., & Balcer, L. J. (2015). Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000135>
- Geraldes, R., Ciccarelli, O., Barkhof, F., De Stefano, N., Enzinger, C., Filippi, M., Hofer, M., Paul, F., Preziosa, P., Rovira, A., DeLuca, G. C., Kappos, L., Yousry, T., Fazekas, F., Frederiksen, J., Gasperini, C., Sastre-Garriga, J., Evangelou, N., & Palace, J. (2018). The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. In *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.14>
- Ghassemi, R., Brown, R., Banwell, B., Narayanan, S., & Arnold, D. L. (2015). Quantitative Measurement of tissue damage and recovery within new T2w lesions in pediatric- and adult-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 21(6). <https://doi.org/10.1177/1352458514551594>
- Ghezzi, A., Amato, M. P., Annovazzi, P., Capobianco, M., Gallo, P., La Mantia, L., Marrosu, M. G., Martinelli, V., Milani, N., Moiola, L., Patti, F., Pozzilli, C., Trojano, M., Zaffaroni, M., Comi, G., Simone, I. L., Di Monte, E., Ardito, R., Stecchi, S., ... Cavalla, P. (2009). Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: The Italian experience. *Neurological Sciences*, 30(3), 193–199. <https://doi.org/10.1007/S10072-009-0083-1/FIGURES/5>
- Ghezzi, A., Amato, M. P., Capobianco, M., Gallo, P., Marrosu, M. G., Martinelli, V., Milanese, C., Moiola, L., Milani, N., Mantia, L., Patti, F., Pozzilli, C., Trojano, M., Comi, G., Simone, I. L., Bellacosa, A., Ardito, R., Stecchi, S., Scandellari, C., ... Cavalla, P. (2007). Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-β-1a: Long-term results. *Neurological Sciences*, 28(3), 127–132. <https://doi.org/10.1007/S10072-007-0804-2/METRICS>
- Ghezzi, A., Amato, M. P., Edan, G., Hartung, H. P., Havrdová, E. K., Kappos, L., Montalban, X., Pozzilli, C., Sorensen, P. S., Trojano, M., Vermersch, P., & Comi, G. (2020). The introduction of new medications in pediatric multiple sclerosis: Open issues and challenges. <https://doi.org/10.1177/1352458520930620>, 27(3), 479–482. <https://doi.org/10.1177/1352458520930620>
- Ghezzi, A., Banwell, B., Bar-Or, A., Chitnis, T., Dale, R. C., Gorman, M., Kornek, B., Krupp, L., Krysko, K. M., Nosadini, M., Rostasy, K., Salzer, J., Schreiner, T., Tenenbaum, S., & Waubant, E. (2020). Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: Practical considerations. <https://doi.org/10.1177/1352458520932798>, 27(12), 1814–1822. <https://doi.org/10.1177/1352458520932798>
- Ghezzi, A., Banwell, B., Boyko, A., Amato, M. P., Anlar, B., Blinkenberg, M., Boon, M., Filippi, M., Jozwiak, S., Ketelslegers, I., Kornek, B., Ming Lim, Lindstrom, E., Nadj, C., Neuteboom, R., Rocca, M. A., Rostasy, K., Tardieu, M., Wassmer, E., ... Hintzen, R. (2010). Meeting Review: The management of multiple sclerosis in children: a European view. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510375568>, 16(10), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458510375568>
- Ghezzi, A., Comi, G., Grimaldi, L. M., Moiola, L., Pozzilli, C., Fantaccini, S., & Gallo, P. (2019). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab in pediatric patients with RRMS. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*, 6(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000591/ASSET/604F9697-E798-4908-BED8-917D3D115ECE/ASSETS/GRAPHIC/NXI.0000000000000591TU1.JPEG>
- Ghezzi, A., Moiola, L., Pozzilli, C., Brescia-Morra, V., Gallo, P., Grimaldi, L. M. E., Filippi, M., & G., G. C. (2015). Natalizumab in the pediatric MS population: Results of the Italian registry. *BMC Neurology*, 15(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/S12883-015-0433-Y/FIGURES/1>
- Gianfrancesco, M. A., Acuna, B., Shen, L., Briggs, F. B. S., Quach, H., Bellesis, K. H., Bernstein, A., Hedstrom, A. K., Kockum, I., Alfredsson, L., Olsson, T., Schaefer, C., & Barcellos, L. F. (2014). Obesity during childhood and adolescence increases susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obesity Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.01.002>
- Gilmore, C. P., Donaldson, I., Bö, L., Owens, T., Lowe, J., & Evangelou, N. (2009a). Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: A comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.148767>
- Gilmore, C. P., Donaldson, I., Bö, L., Owens, T., Lowe, J., & Evangelou, N. (2009b). Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: A comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.148767>

- Giovannoni, G. (2018). Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: A new treatment paradigm. *Current Opinion in Neurology*, 31(3), 233–243. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000561>
- Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Sørensen, P. S., Vermersch, P., Chang, P., Hamlett, A., Musch, B., & Greenberg, S. J. (2010). A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902533>
- Giovannoni, G., Tomic, D., Bright, J. R., & Havrdová, E. (2017). ‘No evident disease activity’: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 23(9), 1179–1187. <https://doi.org/10.1177/1352458517703193>
- Giovannoni, G., Turner, B., Gnanapavan, S., Offiah, C., Schmierer, K., & Marta, M. (2015). Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? In *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.04.006>
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., & Dawson, K. T. (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Gonsette, R. E., Demonty, L., & Delmotte, P. (1977). Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis - Follow up of 110 patients for 2-6 Years. *Journal of Neurology*, 214(3), 173–181. <https://doi.org/10.1007/BF00316148/METRICS>
- Goodman, A. D., Brown, T. R., Edwards, K. R., Krupp, L. B., Schapiro, R. T., Cohen, R., Marinucci, L. N., & Blight, A. R. (2010). A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.22240>
- Gorman, M. P., Healy, B. C., Polgar-Turcsanyi, M., & Chitnis, T. (2009). Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 66(1). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.505>
- Granqvist, M., Boremalm, M., Poorghobad, A., Svenningsson, A., Salzer, J., Frisell, T., & Piehl, F. (2018). Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurology*. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4011>
- Green, R., Adler, A., Banwell, B. L., Fabri, T. L., Yeh, E. A., Collins, D. L., Sled, J. G., Narayanan, S., & Till, C. (2018). Involvement of the Amygdala in Memory and Psychosocial Functioning in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Developmental Neuropsychology*, 43(6), 524–534. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1485679>
- Grzegorski, T., & Losy, J. (2017). Cognitive impairment in multiple sclerosis - A review of current knowledge and recent research. In *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>
- Gyang, T. V., Hamel, J., Goodman, A. D., Gross, R. A., & Samkoff, L. (2016). Fingolimod-associated PML in a patient with prior immunosuppression. In *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002654>
- Haider, L., Simeonidou, C., Steinberger, G., Hametner, S., Grigoriadis, N., Deretzi, G., Kovacs, G. G., Kutzelnigg, A., Lassmann, H., & Frischer, J. M. (2014). Multiple sclerosis deep grey matter: The relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307712>
- Harirchian, M. H., Fatehi, F., Sarraf, P., Honarvar, N. M., & Bitarafan, S. (2018). Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. In *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
- Hartung, H. P., Gonsette, R., König, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S. P., Krapf, H., Zwingers, T., Albrecht, H., Basedow-Rajwich, B., Hofmeister, R., Pöllmann, W., Starck, M., Beer, K., Hopf, H. C., Köhler, J., Lensch, E., Besinger, U., Vom Dahl, M., ... Zakrzewska-Pniewska, B. (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)12023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)12023-X)
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Montalban, X., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Wolinsky, J. S., Arnold, D. L., Klingelschmitt, G., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Chin, P., Mairon, N., ... Kappos, L. (2017). Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
- Healy, B. C., Ali, E. N., Guttman, C. R. G., Chitnis, T., Glanz, B. I., Buckle, G., Houtchens, M., Stazzone, L., Moodie, J., Berger, A. M., Duan, Y., Bakshi, R., Houry, S., Weiner, H., & Ascherio, A. (2009). Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.122>
- Hedstrom, A. K. et al. (2014). No TitleInteraction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*.
- Hemmer, B. (2015). Antibodies to the inward rectifying potassium channel 4.1 in multiple sclerosis: different methodologies--conflicting results? In *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. <https://doi.org/10.1177/1352458514564493>
- Honce, J. M., Nagee, L., & Nyberg, E. (2015). Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Multiple Sclerosis International*. <https://doi.org/10.1155/2015/809252>



- Hosseini, B., Flora, D. B., Banwell, B. L., & Till, C. (2014). Age of Onset as a Moderator of Cognitive Decline in Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(8), 796–804. <https://doi.org/10.1017/S1355617714000642>
- Howell, O. W., Reeves, C. A., Nicholas, R., Carassiti, D., Radotra, B., Gentleman, S. M., Serafini, B., Aloisi, F., Roncaroli, F., Magliozzi, R., & Reynolds, R. (2011). Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awr182>
- Istituto nazionale di statistica - ISTAT. (2013). *LA CLASSIFICAZIONE DELLE PROFESSIONI (I)*. [https://www.istat.it/it/files/2013/07/la\\_classificazione\\_delle\\_professioni.pdf](https://www.istat.it/it/files/2013/07/la_classificazione_delle_professioni.pdf)
- Jacobs, L. D., Beck, R. W., Simon, J. H., Kinkel, R. P., Brownschidle, C. M., Murray, T. J., Simonian, N. A., Slasor, P. J., & Sandrock, A. W. (2000). Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(13), 898–904. [https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301/ASSET/B300C3E7-50EF-450F-9980-CB08DECF1E7B/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM200009283431301\\_T2.JPG](https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431301/ASSET/B300C3E7-50EF-450F-9980-CB08DECF1E7B/ASSETS/IMAGES/LARGE/NEJM200009283431301_T2.JPG)
- Julian, L., Serafini, D., Charvet, L., Ackerson, J., Benedict, R., Braaten, E., Brown, T., O'Donnell, E., Parrish, J., Preston, T., Zaccariello, M., Belman, A., Chitnis, T., Gorman, M., Ness, J., Patterson, M., Rodriguez, M., Waubant, E., Weinstock-Guttman, B., ... Krupp, L. B. (2013). Cognitive Impairment Occurs in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *Journal of Child Neurology*, 28(1), 102–107. <https://doi.org/10.1177/0883073812464816>
- Jure Hunt, D., & Traboulsee, A. (2020). Short-term outcomes of pediatric multiple sclerosis patients treated with alemtuzumab at a Canadian University multiple sclerosis clinic. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 6(2). [https://doi.org/10.1177/2055217320926613/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_2055217320926613-FIG1.JPEG](https://doi.org/10.1177/2055217320926613/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2055217320926613-FIG1.JPEG)
- Kalincik, T., Horakova, D., Spelman, T., Jokubaitis, V., Trojano, M., Lugaresi, A., Izquierdo, G., Rozsa, C., Grammond, P., Alroughani, R., Duquette, P., Girard, M., Pucci, E., Lechner-Scott, J., Slee, M., Fernandez-Bolanos, R., Grand'Maison, F., Hupperts, R., Verheul, F., ... Butzkueven, H. (2015). Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24339>
- Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B. A. C., Fox, R. J., Giovannoni, G., Gold, R., Vermersch, P., Arnold, D. L., Arnould, S., Scherz, T., Wolf, C., Wallström, E., Dahlke, F., Achiron, A., Achtnichts, L., Agan, K., Akman-Demir, G., Allen, A. B., Antel, J. P., ... Ziemssen, T. (2018). Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30475-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30475-6)
- Kappos, L., Fox, R. J., Burcklen, M., Freedman, M. S., Havrdová, E. K., Hennessy, B., Hohlfeld, R., Lublin, F., Montalban, X., Pozzilli, C., Scherz, T., D'Ambrosio, D., Linscheid, P., Vaclavkova, A., Pirozek-Lawniczek, M., Kracker, H., & Sprenger, T. (2021). Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 78(5), 558–567. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2021.0405>
- Kappos, L., Freedman, M. S., Polman, C. H., Edan, G., Hartung, H. P., Miller, D. H., Montalbán, X., Barkhof, F., Radü, E. W., Bauer, L., Dahms, S., Lanius, V., Pohl, C., & Sandbrink, R. (2007). Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61194-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61194-5)
- Kappos, L., Li, D., Calabresi, P. A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., & Hauser, S. L. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
- Kaskow, B. J., & Baecher-Allan, C. (2018). Effector t cells in multiple sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029025>
- Kesler, S. R., Tanaka, H., & Koovakkattu, D. (2010). Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain Imaging and Behavior*, 4(3–4), 256–269. <https://doi.org/10.1007/s11682-010-9104-1>
- Koch-Henriksen, N., & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. In *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70064-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70064-8)
- Kornek, B., Bernert, G., Balassy, C., Geldner, J., Prayer, D., & Feucht, M. (2003). Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 34(3), 120–126. <https://doi.org/10.1055/S-2003-41274/ID/16/BIB>
- Krishnan, C., Kaplin, A. I., Brodsky, R. A., Drachman, D. B., Jones, R. J., Pham, D. L., Richert, N. D., Pardo, C. A., Yousem, D. M., Hammond, E., Quigg, M., Trecker, C., McArthur, J. C., Nath, A., Greenberg, B. M., Calabresi, P. A., & Kerr, D. A. (2008). Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneurol.65.8.noc80042>

- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, *46*(10), 1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Krupp, L. B., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Chitnis, T., Dale, R. C., Ghezzi, A., Hintzen, R., Kornberg, A., Pohl, D., Rostasy, K., Tenembaum, S., & Wassmer, E. (2013). International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *19*(10), 1261–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458513484547>
- Krysko, K., Graves, J., Rensel, M., Weinstock-Guttman, B., Aaen, G., Benson, L., Chitnis, T., Gorman, M., Goyal, M., Krupp, L., Lotze, T., Mar, S., Rodriguez, M., Rose, J., Waltz, M., Casper, T. C., & Waubant, E. (2018). Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*, *91*(19), E1778–E1787. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006471>
- Krysko, K. M., Graves, J. S., Rensel, M., Weinstock-Guttman, B., Rutatangwa, A., Aaen, G., Belman, A., Benson, L., Chitnis, T., Gorman, M., Goyal, M. S., Harris, Y., Krupp, L., Lotze, T., Mar, S., Moodley, M., Ness, J., Rodriguez, M., Rose, J., ... Waubant, E. (2020). Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*, *88*(1), 42–55. <https://doi.org/10.1002/ANA.25737>
- Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Adiutori, R., Bianchi, L., Topping, J., Bestwick, J. P., Meier, U. C., Marta, M., Dalla Costa, G., Runia, T., Evdoshenko, E., Lazareva, N., Thouvenot, E., Iaffaldano, P., Drenzo, V., Khademi, M., Piehl, F., Comabella, M., ... Giovannoni, G. (2015a). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- Kuhle, J., Disanto, G., Dobson, R., Adiutori, R., Bianchi, L., Topping, J., Bestwick, J. P., Meier, U. C., Marta, M., Dalla Costa, G., Runia, T., Evdoshenko, E., Lazareva, N., Thouvenot, E., Iaffaldano, P., Drenzo, V., Khademi, M., Piehl, F., Comabella, M., ... Giovannoni, G. (2015b). Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458514568827>
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*.
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., Schmidbauer, M., Parisi, J. E., & Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awh641>
- L Hauser S, Bar-Or, A., Cohen, J., Comi, G., Correale, J., Coyle, P. K., Cross, A., De Seze, J., Montalban, X., Selmaj, K., & al., et. (2017). Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing MS: adaptive design of two Phase 3 studies (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). *Neurology*.
- Lassmann, H., Van Horssen, J., & Mahad, D. (2012). Progressive multiple sclerosis: Pathology and pathogenesis. In *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.168>
- Leavitt, V. M., Tosto, G., & Riley, C. S. (2018). Cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8747-5>
- Lerdal, A., Gulowsen Celiuss, E., Krupp, L., & Dahl, A. A. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x>
- Li, R., Patterson, K. R., & Bar-Or, A. (2018). Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. In *Nature Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0135-x>
- Liu, E., Twilt, M., Tyrrell, P. N., Dropol, A., Sheikh, S., Gorman, M., Kim, S., Cabral, D. A., Forsyth, R., Van Mater, H., Li, S., Huber, A. M., Stringer, E., Muscal, E., Wahezi, D., Toth, M., Dolezalova, P., Kobrova, K., Ristic, G., & Benseler, S. M. (2018). Health-related quality of life in children with inflammatory brain disease. *Pediatric Rheumatology*. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0291-4>
- Longbrake, E. E., Naismith, R. T., Parks, B. J., Wu, G. F., & Cross, A. H. (2015). Dimethyl fumarate-associated lymphopenia: Risk factors and clinical significance. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. <https://doi.org/10.1177/2055217315596994>
- Lublin, F. D. (2014). New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *European Neurology*, *72*(s1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000367614>
- Lublin, F. D. & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, *46*, 907–911.
- Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::AID-ANA3>3.0.CO;2-Q)
- Luchetti, S., Fransen, N. L., van Eden, C. G., Ramaglia, V., Mason, M., & Huitinga, I. (2018). Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1818-y>
- Lundy, S. K., Wu, Q., Wang, Q., Dowling, C. A., Taitano, S. H., Mao, G., & Mao-Draayer, Y. (2016). Dimethyl fumarate treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis influences B-cell subsets. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000211>

- Lünemann, J. D., Tintoré, M., Messmer, B., Strowig, T., Rovira, Á., Perkal, H., Caballero, E., Münz, C., Montalban, X., & Comabella, M. (2010). Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.21886>
- MacAllister, W. S., Belman, A. L., Milazzo, M., Weisbrot, D. M., Christodoulou, C., Scherl, W. F., Preston, T. E., Cianciulli, C., & Krupp, L. B. (2005). Cognitive functioning in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neurology*, *64*(8). <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000158474.24191.BC>
- MacAllister, W. S., Boyd, J. R., Holland, N. J., Milazzo, M. C., & Krupp, L. B. (2007). The psychosocial consequences of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259420.54635.63>
- MacAllister, W. S., Christodoulou, C., Milazzo, M., & Krupp, L. B. (2007). Longitudinal Neuropsychological Assessment in Pediatric Multiple Sclerosis. *Developmental Neuropsychology*, *32*(2), 625–644. <https://doi.org/10.1080/87565640701375872>
- Machado-Santos, J., Saji, E., Tröschler, A. R., Paunovic, M., Liblau, R., Gabriely, G., Bien, C. G., Bauer, J., & Lassmann, H. (2018). The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awy151>
- Mahad, D. H., Trapp, B. D., & Lassmann, H. (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. In *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70256-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70256-X)
- Major, E. O. (2010). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients on Immunomodulatory Therapies. *Annual Review of Medicine*. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.080708.082655>
- Margoni, M., Rinaldi, F., Mianta, S., Franciotta, S., Perini, P., & Gallo, P. (2019). Alemtuzumab following natalizumab in highly active paediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, *5*(3). [https://doi.org/10.1177/2055217319875471/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177\\_2055217319875471-FIG1.JPEG](https://doi.org/10.1177/2055217319875471/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2055217319875471-FIG1.JPEG)
- Marin, S. E., Banwell, B. B., & Till, C. (2013). Cognitive trajectories in 4 patients with pediatric-onset multiple sclerosis: Serial evaluation over a decade. *Journal of Child Neurology*. <https://doi.org/10.1177/0883073812465010>
- Martinelli, V., Dalla Costa, G., Colombo, B., Dalla Libera, D., Rubinacci, A., Filippi, M., Furlan, R., & Comi, G. (2014). Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458513494959>
- Massacesi, L., Parigi, A., Barilaro, A., Repice, A. M., Pellicanò, G., Konze, A., Siracusa, G., Taiuti, R., & Amaducci, L. (2005). Efficacy of azathioprine on multiple sclerosis new brain lesions evaluated using magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.12.1843>
- Masten, A. S. (2001). Ordinary magic: Resilience processes in development. *American Psychologist*, *56*(3), 227–238. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.56.3.227>
- McAdam, L. C., Blaser, S. I., & Banwell, B. L. (2002). Pediatric tumefactive demyelination: Case series and review of the literature. *Pediatric Neurology*, *26*(1), 18–25. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00322-8](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00322-8)
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., McFarland, H. F., Paty, D. W., Polman, C. H., Reingold, S. C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., Van Den Noort, S., Weinschenker, B. Y., & Wolinsky, J. S. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- McKay, K. A., Friberg, E., Razaz, N., Alexanderson, K., & Hillert, J. (2021a). Long-term Socioeconomic Outcomes Associated with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, *78*(4). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.5520>
- McKay, K. A., Friberg, E., Razaz, N., Alexanderson, K., & Hillert, J. (2021b). Long-term Socioeconomic Outcomes Associated with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, *78*(4). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.5520>
- McKay, K. A., Hillert, J., & Manouchehrinia, A. (2019). Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*, *92*(24), e2764–e2773. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007647>
- McKay, K. A., Manouchehrinia, A., Berrigan, L., Fisk, J. D., Olsson, T., & Hillert, J. (2019). Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*, *76*(9), 1028. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1546>
- Mesaros, S., Rocca, M. A., Absinta, M., Ghezzi, A., Milani, N., Moiola, L., Veggiotti, P., Comi, G., & Filippi, M. (2008). Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, *70*(13 Pt 2), 1107–1112. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000291010.54692.85>
- Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., De Seze, J., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Sauter, A., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Garren, H., ... Wolinsky, J. S. (2017). Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, *134*(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>

- Mowry, E. M., Julian, L. J., Im-Wang, S., Chabas, D., Galvin, A. J., Strober, J. B., & Waubant, E. (2010). Health-Related Quality of Life is Reduced in Pediatric Multiple Sclerosis. *Pediatric Neurology*, *43*(2), 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.007>
- Mundt, J. C., Marks, I. M., Shear, M. K., & Greist, J. M. (2002). The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *British Journal of Psychiatry*, *180*(5), 461–464. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.5.461>
- Naismith, R. T., Wundes, A., Ziemssen, T., Jasinska, E., Freedman, M. S., Lembo, A. J., Selmaj, K., Bidollari, I., Chen, H., Hanna, J., Leigh-Pemberton, R., Lopez-Bresnahan, M., Lyons, J., Miller, C., Rezendes, D., & Wolinsky, J. S. (2020). Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*, *34*(2), 185–196. <https://doi.org/10.1007/S40263-020-00700-0>
- Nash, R. A., Hutton, G. J., Racke, M. K., Popat, U., Devine, S. M., Steinmiller, K. C., Griffith, L. M., Muraro, P. A., Openshaw, H., Sayre, P. H., Stuve, O., Arnold, D. L., Wener, M. H., Georges, G. E., Wundes, A., Kraft, G. H., & Bowen, J. D. (2017). High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003660>
- Nielsen, J. M., Pohl, C., Polman, C. H., Barkhof, F., Freedman, M. S., Edan, G., Miller, D. H., Bauer, L., Sandbrink, R., Kappos, L., & Uitdehaag, B. M. J. (2009). MRI characteristics are predictive for CDMS in monofocal, but not in multifocal patients with a clinically isolated syndrome. *BMC Neurology*. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-19>
- No Study Results Posted | A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 (Peginterferon Beta-1a) in Pediatric Participants for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | *ClinicalTrials.gov*. (n.d.). Retrieved 4 August 2024, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03958877?tab=results>
- O'Connor, P., Filippi, M., Arnason, B., Comi, G., Cook, S., Goodin, D., Hartung, H. P., Jeffery, D., Kappos, L., Boateng, F., Filippov, V., Groth, M., Knappertz, V., Kraus, C., Sandbrink, R., Pohl, C., & Bogumil, T. (2009). 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)
- Olsson, T., Barcellos, L. F., & Alfredsson, L. (2016). Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. In *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187>
- Ormerod, I. E. C., Miller, D. H., McDonald, W. I., Boulay, E. P. G. H. D., Rudge, P., Kendall, B. E., Moseley, I. F., Johnson, G., Tofts, P. S., Halliday, A. M., Bronstein, A. M., Scaravilli, F., Harding, A. E., Barnes, D., & Zilkha, K. J. (1987). The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain: A Journal of Neurology*, *110* ( Pt 6)(6), 1579–1616. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/110.6.1579>
- Ortiz, G. G., Pacheco-Moisés, F. P., Macías-Islas, M. Á., Flores-Alvarado, L. J., Mireles-Ramírez, M. A., González-Renovato, E. D., Hernández-Navarro, V. E., Sánchez-López, A. L., & Alatorre-Jiménez, M. A. (2014). Role of the Blood-Brain Barrier in Multiple Sclerosis. In *Archives of Medical Research*. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.013>
- P., O., J.S., W., C., G., C., L., K., T.P., O., H., B., P., T., L., W., A., M., & M.S., F. (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*.
- Palavra, F., Figueiroa, S., Correia, A. S., Tapadinhas, F., Cerqueira, J., Guerreiro, R. P., de Sá, J., Sá, M. J., Almeida, S., Mota, P., & Sousa, L. (2021). TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *51*, 102865. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102865>
- Pastò, L., Portaccio, E., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Hakiki, B., Giannini, M., Righini, I., Razzolini, L., Niccolai, C., Moiola, L., Falautano, M., Simone, M., Viterbo, R. G., Patti, F., Cilia, S., Pozzilli, C., Bianchi, V., Roccio, M., ... Amato, M. P. (2016). The cognitive reserve theory in the setting of pediatric-onset multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458516629559>
- Patten, S. B., Marrie, R. A., & Carta, M. G. (2017). Depression in multiple sclerosis. *International Review of Psychiatry*, *29*(5), 463–472. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1322555>
- Peterson, J. W., Bö, L., Mörk, S., Chang, A., & Trapp, B. D. (2001). Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.1123>
- Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2017). Vitamin D and multiple sclerosis: An update. In *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.014>
- Plavina, T., Subramanyam, M., Bloomgren, G., Richman, S., Pace, A., Lee, S., Schlain, B., Campagnolo, D., Belachew, S., & Ticho, B. (2014). Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.24286>
- Plosker, G. L. (2011). Interferon-β-1b: A review of its use in multiple sclerosis. In *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.2165/11206430-000000000-00000>
- Pohl, D., Rostasy, K., Gärtner, J., & Hanefeld, F. (2005). Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*, *64*(5), 888–890. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000153570.33845.6A>

- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., & Sandrock, A. W. (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Metz, L. M., McFarland, H. F., O'Connor, P. W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Weinshenker, B. G., & Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the 'McDonald Criteria'. In *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.20703>
- Portaccio, E., De Meo, E., Bellinva, A., & Amato, M. P. (2021). Cognitive Issues in Pediatric Multiple Sclerosis. *Brain Sciences*, *11*(4), 442. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040442>
- Portaccio, E., Goretti, B., Lori, S., Zipoli, V., Centorrino, S., Ghezzi, A., Patti, F., Bianchi, V., Comi, G., Trojano, M., Amato, M. P., Falcini, M., Moiola, L., Falautano, M., De Caro, M. F., Lopez, M., Vecchio, R., Grossi, P., Bertotto, A., ... Gallo, P. (2009). The brief neuropsychological battery for children: A screening tool for cognitive impairment in childhood and juvenile multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458508101950>
- Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L., McDonald, W. I., Davis, F. A., Ebers, G. C., Johnson, K. P., Sibley, W. A., Silberberg, D. H., & Tourtellotte, W. W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.410130302>
- Prof Alan J Thompson, MD, Prof Brenda L Banwell, MD, Prof Frederik Barkhof, MD, Prof William M Carroll, MD, Timothy Coetzee, PhD, Prof Giancarlo Comi, MD, Prof Jorge Correale, MD, Prof Franz Fazekas, MD, Prof Massimo Filippi, MD, Prof Mark S Freedman, MD, M. (2018). 2017 revisions to the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*.
- Rae-Grant, A. D., Eckert, N. J., Bartz, S., & Reed, J. F. (1999). Sensory symptoms of multiple sclerosis: A hidden reservoir of morbidity. *Multiple Sclerosis*.
- Rao, S. M. and the C. F. S. G. of the N. M. S. Society. (1990). *A manual for brief repeatable battery of the neuropsychological tests in multiple sclerosis*. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI.
- Razzolini, L., Portaccio, E., Stromillo, M. L., Goretti, B., Niccolai, C., Pastò, L., Righini, I., Prestipino, E., Battaglini, M., Giorgio, A., De Stefano, N., & Amato, M. P. (2018). The dilemma of benign multiple sclerosis: Can we predict the risk of losing the "benign status"? A 12-year follow-up study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *26*. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.011>
- Renoux, C., Vukusic, S., & Confavreux, C. (2008). The natural history of multiple sclerosis with childhood onset. In *Clinical Neurology and Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.04.009>
- Rocca, M. A., Absinta, M., Amato, M. P., Moiola, L., Ghezzi, A., Veggiotti, P., Capra, R., Portaccio, E., Fiorino, A., Pippolo, L., Pera, M. C., Horsfield, M. A., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2014). Posterior brain damage and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, *82*(15), 1314–1321. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000309>
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., Rovira, A., Sumowski, J. F., Valsasina, P., Filippi, M., & MAGNIMS Study Group. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, *14*(3), 302–317.
- Rocca, M. A., Battaglini, M., Benedict, R. H. B., De Stefano, N., Geurts, J. J. G., Henry, R. G., Horsfield, M. A., Jenkinson, M., Pagani, E., & Filippi, M. (2017). Brain MRI atrophy quantification in MS. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003542>
- Rocca, M. A., De Meo, E., Amato, M. P., Copetti, M., Moiola, L., Ghezzi, A., Veggiotti, P., Capra, R., Fiorino, A., Pippolo, L., Pera, M. C., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2015). Cognitive impairment in paediatric multiple sclerosis patients is not related to cortical lesions. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *21*(7), 956–959. <https://doi.org/10.1177/1352458514557303>
- Rocca, M. A., Morelli, M. E., Amato, M. P., Moiola, L., Ghezzi, A., Veggiotti, P., Capra, R., Pagani, E., Portaccio, E., Fiorino, A., Pippolo, L., Pera, M. C., Comi, G., Falini, A., & Filippi, M. (2016). Regional hippocampal involvement and cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *22*(5), 628–640. <https://doi.org/10.1177/1352458515598569>
- Rovira, Á., Wattjes, M. P., Tintoré, M., Tur, C., Yousry, T. A., Sormani, M. P., De Stefano, N., Filippi, M., Auger, C., Rocca, M. A., Barkhof, F., Fazekas, F., Kappos, L., Polman, C., Miller, D., & Montalban, X. (2015). Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.106>
- Ruano, L., Branco, M., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Patti, F., Chisari, C., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Simone, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2018). Patients with

- paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(9), 1234–1242. <https://doi.org/10.1177/1352458517717341>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017a). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., Niccolai, C., Severo, M., Patti, F., Cilia, S., Gallo, P., Grossi, P., Ghezzi, A., Roscio, M., Mattioli, F., Stampatori, C., Trojano, M., Viterbo, R. G., & Amato, M. P. (2017b). Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(9), 1258–1267. <https://doi.org/10.1177/1352458516674367>
- Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E. W., Lublin, F. D., Weinstock-Guttman, B., Wynn, D. R., Lynn, F., Panzara, M. A., & Sandrock, A. W. (2006). Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>
- Salzer, J., Lycke, J., Wickström, R., Naver, H., Piehl, F., & Svenningsson, A. (2016). Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *Journal of Neurology*, 263(2), 322–326. <https://doi.org/10.1007/S00415-015-7979-X/FIGURES/1>
- Sandesjö, F., Wassmer, E., Deiva, K., Amato, M. P., Chitnis, T., Hemingway, C., Krupp, L., Pohl, D., Rostasy, K., Waubant, E., Banwell, B., & Wickström, R. (2021). Current international trends in the treatment of multiple sclerosis in children—Impact of the COVID-19 pandemic. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 56, 103277. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103277>
- Santangelo, G., Bisecco, A., Trojano, L., Sacco, R., Siciliano, M., D'Ambrosio, A., Della Corte, M., Lavorgna, L., Bonavita, S., Tedeschi, G., & Gallo, A. (2018). Cognitive performance in multiple sclerosis: the contribution of intellectual enrichment and brain MRI measures. *Journal of Neurology*, 265(8), 1772–1779. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8905-9>
- Schumacher, G. A., Beebe, G., Kibler, R. F., Kurland, L. T., Kurtzke, J. F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W. A., Tourtellotte, W. W., & Willmon, T. L. (1965). PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x>
- Schwab, N., Schneider-Hohendorf, T., Pignolet, B., Breuer, J., Gross, C. C., Göbel, K., Brassat, D., & Wiendl, H. (2016). Therapy with natalizumab is associated with high JCV seroconversion and rising JCV index values. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000195>
- Scolding, N. J., Pasquini, M., Reingold, S. C., & Cohen, J. A. (2017). Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. In *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awx154>
- Selmaj, K., Li, D. K. B., Hartung, H. P., Hemmer, B., Kappos, L., Freedman, M. S., Stüve, O., Rieckmann, P., Montalban, X., Ziemssen, T., Auberson, L. Z., Pohlmann, H., Mercier, F., Dahlke, F., & Wallström, E. (2013). Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): An adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70102-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70102-9)
- Sharmin, S., Roos, I., Malpas, C. B., Iaffaldano, P., Simone, M., Filippi, M., Kubala Havrdova, E., Ozakbas, S., Brescia Morra, V., Alroughani, R., Zaffaroni, M., Patti, F., Eichau, S., Salemi, G., Di Sapio, A., Inglese, M., Portaccio, E., Trojano, M., Amato, M. P., ... Vukusic, S. (2024). Disease-modifying therapies in managing disability worsening in paediatric-onset multiple sclerosis: a longitudinal analysis of global and national registries. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 8(5), 348–357. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(24\)00047-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)00047-6)
- Singer, B. A., Arnold, D. L., Drulovic, J., Freedman, M. S., Gold, R., Gudesblatt, M., Jasinska, E., LaGanke, C. C., Naismith, R. T., Negroski, D., Oh, J., Hernandez Perez, M. A., Selmaj, K., Then Bergh, F., Wundes, A., Ziemssen, T., Castro-Borrero, W., Chen, H., Levin, S., ... Wray, S. (2023). Diroximel fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 29(14), 1795–1807. <https://doi.org/10.1177/13524585231205708>
- Siva, A. (2018). Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. In *Neurologic Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.014>
- Smerbeck, A., Parrish, J., Serafin, D., Yeh, E., Weinstock-Guttman, B., Hoogs, M., Krupp, L., & Benedict, R. (2011). Visual-cognitive processing deficits in pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 17(4), 449–456. <https://doi.org/10.1177/1352458510391689>
- Sormani, M. P., & Bruzzi, P. (2013). MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70103-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70103-0)
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 46(7), 831–844. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2009.11.008>
- Storm van's Gravesande, K., Calabrese, P., Blaschek, A., Rostásy, K., Huppke, P., Rothe, L., Mall, V., Kessler, J., Kalbe, E., Kraus, V., Dornfeld, E., Elpers, C., Lohmann, H., Weddige, A., Hagspiel, S., Kirschner, J., Brehm, M., Blank, C., Schubert, J., ... Novak, A. (2019). The Multiple Sclerosis Inventory of Cognition for Adolescents (MUSICADO): A brief screening instrument to assess cognitive dysfunction, fatigue and loss of health-related quality of life in pediatric-onset multiple sclerosis. *European Journal of Paediatric Neurology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.08.006>
- Study Details | A Study of Ocrelizumab in Children and Adolescents With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | *ClinicalTrials.gov*. (n.d.). Retrieved 4 August 2024, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04075266>
- Study Details | Efficacy and Safety of Ofatumumab and Siponimod Compared to Fingolimod in Pediatric Patients With Multiple Sclerosis | *ClinicalTrials.gov*. (n.d.). Retrieved 4 August 2024, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926818>
- Sumowski, J. F. (2015). Cognitive reserve as a useful concept for early intervention research in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00176>
- Sundqvist, E., Sundström, P., Lindén, M., Hedström, A. K., Aloisi, F., Hillert, J., Kockum, I., Alfredsson, L., & Olsson, T. (2012). Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Interaction with HLA. *Genes and Immunity*. <https://doi.org/10.1038/gene.2011.42>
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., ... Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet. Neurology*, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- Till, C., Deotto, A., Tipu, V., Sled, J. G., Bethune, A., Narayanan, S., Arnold, D. L., & Banwell, B. L. (2011). White matter integrity and math performance in pediatric multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 22(18), 1005–1009. <https://doi.org/10.1097/WNR.0B013E32834DC301>
- Till, C., Ghassemi, R., Aubert-Broche, B., Kerbrat, A., Collins, D. L., Narayanan, S., Arnold, D. L., Desrocher, M., Sled, J. G., & Banwell, B. L. (2011). MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 25(3), 319–332. <https://doi.org/10.1037/A0022051>
- Till, C., Racine, N., Araujo, D., Narayanan, S., Collins, D. L., Aubert-Broche, B., Arnold, D. L., & Banwell, B. (2013). Changes in cognitive performance over a 1-year period in children and adolescents with multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 27(2), 210–219. <https://doi.org/10.1037/a0031665>
- Trojano, M., Bergamaschi, R., Amato, M. P., Comi, G., Ghezzi, A., Lepore, V., Marrosu, M. G., Mosconi, P., Patti, F., Ponzio, M., Zaratini, P., Battaglia, M. A., Acquistapace, D., Aguglia, U., Amato, M. P., Annunziata, P., Ardito, B., Avolio, C., Balgera, R., ... Zaffaroni, M. (2018). The Italian multiple sclerosis register. *Neurological Sciences*, 40(1), 155–165. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3610-0>
- Vermersch, P., Czlonkowska, A., Grimaldi, L. M., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Benamor, M., Bauer, D., Truffinet, P., Church, M., Miller, A. E., Wolinsky, J. S., Freedman, M. S., & O'Connor, P. (2014). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis Journal*. <https://doi.org/10.1177/1352458513507821>
- Vermersch, P., Scaramozza, M., Levin, S., Alroughani, R., Deiva, K., Pozzilli, C., Lyons, J., Mokliatchouk, O., Pultz, J., N'Dure, F., Liu, S., Badwan, R., Branco, F., Hood-Humphrey, V., Franchimont, N., Hanna, J., & Maghzi, A. H. (2022). Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: The CONNECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 5(9), E2230439. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.30439>
- Vukusic, S., & Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis: Risk factors and prognostic indicators. In *Current Opinion in Neurology*. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32812583ad>
- Wallach, A. I., Waltz, M., Casper, T. C., Aaen, G., Belman, A., Benson, L., Chitnis, T., Gorman, M., Graves, J., Harris, Y., Lotze, T. E., Mar, S., Moodley, M., Ness, J. M., Rensel, M., Rodriguez, M., Rose, J. W., Schreiner, T., Tillema, J.-M., ... Krupp, L. B. (2020). Cognitive processing speed in pediatric-onset multiple sclerosis: Baseline characteristics of impairment and prediction of decline. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1938–1947. <https://doi.org/10.1177/1352458519891984>
- Waubant, E., Banwell, B., Wassmer, E., Sormani, M. P., Amato, M. P., Hintzen, R., Krupp, L., Rostásy, K., Tenenbaum, S., & Chitnis, T. (2019). Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology*, 92(22), E2538–E2549. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007572/ASSET/A4A78FB5-16F6-4DBD-AD2A-47A46601AD18/ASSETS/GRAPHIC/10TTU1D.JPEG>
- Wechsler, D. (2003). WISC-IV Wechsler Intelligence Scale for Children—Fourth Edition. Technical and interpretive manual. *San Antonio, TX: The Psychological Corporation*.

- Weier, K., Penner, I. K., Magon, S., Amann, M., Naegelin, Y., Anelova, M., Derfuss, T., Stippich, C., Radue, E. W., Kappos, L., & Sprenger, T. (2014). Cerebellar abnormalities contribute to disability including cognitive impairment in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086916>
- Weier, K., Till, C., Fonov, V., Yeh, E. A., Arnold, D. L., Banwell, B., & Collins, D. L. (2016). Contribution of the cerebellum to cognitive performance in children and adolescents with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458515595132>
- Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., & Zivadinov, R. (2008). Interferon- $\beta$  treatment for relapsing multiple sclerosis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.9.1435>
- Wiendl, H., Bourdette, D., & Ciccarelli, O. (2017). Can immune reprogramming with alemtuzumab induce permanent remission in multiple sclerosis? In *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004381>
- Yan, K., Balijepalli, C., Desai, K., Gullapalli, L., & Druyts, E. (2020). Epidemiology of pediatric multiple sclerosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44. <https://doi.org/10.1016/J.MSARD.2020.102260>
- Yeh, E. A., & Weinstock Guttman, B. (2010). Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. [Http://Dx.Doi.Org/10.1177/1756285610381526](http://Dx.Doi.Org/10.1177/1756285610381526), 3(5), 293–299. <https://doi.org/10.1177/1756285610381526>
- Yeh, E. A., Weinstock-Guttman, B., Ramanathan, M., Ramasamy, D. P., Willis, L., Cox, J. L., & Zivadinov, R. (2009). Magnetic resonance imaging characteristics of children and adults with paediatric-onset multiple sclerosis. *Brain : A Journal of Neurology*, 132(Pt 12), 3392–3400. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWP278>
- Yousry, T. A., Major, E. O., Ryschewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., Curfman, B., Miszkiel, K., Mueller-Lenke, N., Sanchez, E., Barkhof, F., Radue, E. W., Jäger, H. R., & Clifford, D. B. (2006). Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054693>
- Zhang, J., Shi, S., Zhang, Y., Luo, J., Xiao, Y., Meng, L., & Yang, X. (2017). Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010968.pub2>
- Zipoli, V., Goretti, B., Hakiki, B., Siracusa, G., Sorbi, S., Portaccio, E., & Amato, M. P. (2010). Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis*. <https://doi.org/10.1177/1352458509350311>