

Η θεραπευτική προσέγγιση της νόσου

στην παιδική και εφηβική ηλικία

Παιδική και εφηβική πολλαπλή σκλήρυνση



της **Μαρίας Αναγνωστούλη,**

Επίκουρης Καθηγήτριας
Νευρολογίας, Τμήμα
Απομυελινωτικών Νοσημάτων,
και Υπεύθυνης Εργαστηρίου
Ανοσογενετικής, Α' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Αιγινήτειο
Νοσοκομείο

**Στην Ελλάδα περίπου
700 παιδιά και έφηβοι
πάσχουν από τη νόσο**

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) ή σκλήρυνση κατά πλάκας, με την παλαιότερη ορολογία, είναι η πιο συχνή επίκτητη απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), αυτοάνοσης αλλά και νευροεκφυλιστικής αιτιολογίας, στην οποία προσβάλλεται η μυελίνη, το εξωτερικό περίβλημα των νευραξόνων.

Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Charcot τον 19ο αιώνα, ο οποίος πολύ καλά είχε προβλέψει ότι θα χρειαζόνταν πολλά χρόνια μέχρι να ανακαλυφθεί κάποια θεραπεία για τη νόσο. Τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν ρόλο στην έναρξη και στην εξέλιξη της νόσου. Μέχρι σιγμής, έχουν ανακαλυφθεί το 50% των γονιδίων που συμβάλλουν στην εμφάνισή της, ενώ

από πολλές δεκαετίες πριν είναι γνωστό ότι τα γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και τα παράγωγά του (HLA) αποτελούν την κύρια γενετική συνιστώσα.

Το αλληλίο του MHC, το HLA-DRB1*15:01, είναι ο πιο συχνός γενετικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου, σε όλες τις ηλικίες, όπως τον μελετάμε και εμείς στο Εργαστήριο Ανοσογενετικής της Α' Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Το στρες, η ηλιοφάνεια, το μικροβίωμα του εντέρου και το φύλο είναι επίσης κύριοι παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου. Η ηλικιακή αιχμή προσβολής είναι τα 30 έτη περίπου, ενώ νοσούν και άτομα όλου του ηλικιακού φάσματος. Η νόσος είναι σπάνια στα παιδιά και τους εφήβους,



Η παιδιατρική μορφή της νόσου (παιδιών και εφήβων) αναγνωρίστηκε αργότερα ως νοσολογική οντότητα από αυτήν των ενηλίκων.



που πάσχουν σε ποσοστό 3-5% περίπου του συνόλου των πασχόντων.

Ειδικά η νόσος στα παιδιά κάτω των 10 ετών είναι εξαιρετικά σπάνια, αλλά όχι ανύπαρκτη. Με δεδομένο το ότι στην Ελλάδα πάσχουν περίπου 14.000 ενήλικες, το σύνολο των πασχόντων παιδιών και εφήβων υπολογίζεται στα 700 άτομα περίπου. Ασθενεί καθ' υπερσχόνη το γυναικείο φύλο, σε αναλογία με τους άνδρες 2,5:1 περίπου, μια αναλογία όμως που μετριάζεται όσο μετακινούμαστε από την ενήλικη και εφηβική προς την παιδιατρική μορφή της νόσου. Ειδικά στην εφηβική ηλικία, και για τα κορίτσια, σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι και η παχυσαρκία.

Η νόσος έχει πολυποίκιλη συμπτωματολογία και συνήθη συμπτώματα είναι η εμφάνιση οπτικής νευρίτιδας με θάμπωμα από το ένα ή και τα δύο μάτια, μούδιασμα, αδυναμία σε ένα ή και περισσότερα άκρα, διαταραχές από την κύστη και το ορθό, με συχνουρία ή/και απώλειες ούρων και κοπράνων, αστάθεια, ίλιγγος, διαταραχές στην ομιλία και άλλα, σπανιότερα συμπτώματα. Οι επιληπτικές κρίσεις, οι γνωσιακές διαταραχές, με διαταραχή της συγκέντρωσης, της προσοχής και του λόγου, και η κόπωση είναι τα συμπτώματα που συχνότερα εμφανίζονται στα παιδιά και δύσκολα αναγνωρίζονται από το οικογενειακό και σχολικό περιβάλλον. Γι' αυτόν τον λόγο χρειάζεται ευαισθητοποίηση.

Η παιδιατρική μορφή της νόσου (παιδιών και εφήβων) αναγνωρίστηκε αργότερα ως νοσολογική οντότητα από αυτήν των ενηλίκων, ενώ τα κριτήρια θεσπίστηκαν αρχικά

το 2007, ενώ αναθεωρήθηκαν το 2012 και το 2013 από τη Διεθνή Ομάδα Μελέτης της Παιδιατρικής ΠΣ (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group, IPMSSG). Η κυριότερη επίκτητη απομυελινοειδής νόσος, από την οποία πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί η παιδιατρική ΠΣ, είναι η οξεία διάσπαρτη εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Disseminated Encephalomyelitis, ADEM), ενώ πρόσφατα με την ανακάλυψη των αυτοαντισωμάτων κατά της ακουαπορίνης-4 και της MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), το φάσμα των επίκτητων απομυελινοειδών νοσημάτων διευρύνθηκε σε όλες τις ηλικίες ασθενών και η διαφοροδιάγνωση επίσης.

Προ 25 ετών, στη δεκαετία του '90, εμφανίστηκαν για πρώτη φορά οι ιντερφερόνες, ως ενέσιμες θεραπείες για τη νόσο και ακολούθησε η οξική γκλατιραμέρη, η νταλιζουμάμπη και προ οκταετίας το πρώτο χάπι από το στόματος, η φινγκολιμόδη. Την τελευταία τετραετία, υπήρξε μία «έκρηξη» νεοεμφανιζόμενων φαρμάκων, διαφορετικού μηχανισμού δράσης και διαφορετικής στόχευσης, αλλά και διαφορετικής οδού χορήγησης και αποτελεσματικότητας (αλεμτουζουμάμπη, τεριφλουνομίδη, φουμαρικός διμεθυλεστέρας), ενώ επίκειται και η κυκλοφορία δύο ακόμη νέων φαρμακευτικών ουσιών, της οκρελιζουμάμπης και της κλαδριμπίνης.

Μέχρι πέρσι καμία από τις προαναφερθείσες θεραπευτικές ουσίες δεν είχε επίσημη έγκριση για την παιδική και εφηβική μορφή της νόσου. Πέρσι, το 2018, ήταν μια-χρονια όρση, αφού τον περασμένο Μάιο είχαμε τα αρχικά αποτελέσματα



από την πρώτη πολυκεντρική διπλή-τυφλή μελέτη (PARADIGMS), που αφορούσε τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της φινγκολιμόδης έναντι της ιντερφερόνης-βήτα-1α στα παιδιά και στους εφήβους με ΠΣ, που μελετήθηκαν επί διετία. Ο αριθμός των εγκεκριμένων DMTs (Disease Modifying Treatments) για παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένος και καμία από αυτές δεν είχε μελετηθεί σε τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή ή ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη.

Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων είχαμε και την επίσημη έγκριση της φινγκολιμόδης για αυτήν την ηλικιακή ομάδα από τον αμερικανικό οργανισμό FDA (Food and Drug Administration). Τον περασμένο Σεπτέμβριο δημοσιεύθηκαν ολοκληρωμένα τα αποτελέσματα στη διεθνή επιθεώρηση NEJM (New England Journal of Medicine), ενώ συζητήθηκαν εκτεταμένα και επιτυχώς στην επίσημη, PRE-ECTRIMS συνάντηση της IPMSSG, στο Βερολίνο, όπου υπήρξε και η προσωπική μου συμμετοχή, ως μέλος. Συγκεκριμένα, η φινγκολιμόδη αναδείχθηκε ανώτερη από την IFN β-1α IM στη μείωση του επιοσοποιημένου αριθμού των υποτροπιών, ARR (Annualized Relapse Rate), ενώ το 85,7% των ασθενών υπό φινγκολιμόδη έναντι του 38,8% με IFN β-1α IM ήταν ελεύθεροι υποτροπιών στα 2 χρόνια. Επίσης, η φινγκολιμόδη μείωσε, στατιστικά, σημαντικά την απεικονιστική ενεργότητα της νόσου έναντι της IFN β-1α IM, στους 24 μήνες. Επίσης, ο ρυθμός απώλειας εγκεφαλικού όγκου με τη φινγκολιμόδη ήταν –έναντι 0,48– 0,80 με την IFN β-1α IM, πράγμα εξαιρετικά σημαντικό για ένα παιδί ή έφηβο με αναπυσσόμενο εγκεφαλό.

Επίσης, ο χρόνος της τρίμηνης επιβεβαιωμένης εξέλιξης αναπηρίας καθυστέρησε, στατιστικά, σημαντικά με τη φινγκολιμόδη έναντι της IFN β-1α IM (μείωση σχετικού ρίσκου: 77,2%).

Από πλευράς ασφάλειας, τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν, συνολικά, λιγότερα (88,8%) με τη φινγκολιμόδη σε σχέση με την IFNβ-1α IM (95,3%), αλλά περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν τουλάχιστον 1 Σοβαρό Ανεπιθύμητο Συμβάν στην ομάδα της φινγκολιμόδης (n=18, 16,8%) από ό,τι στην ομάδα της IFN β-1α IM (n=7, 6,5%). Επειδή ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν θεωρήθηκαν, κατά κύριο λόγο, οι επιληπτικές κρίσεις, που ούτως ή άλλως είναι συχνότερα εμφανιζόμενες στα παιδιά, ως σύμπτωμα της νόσου. Το τελευταίο στοιχείο χρίζει περαιτέρω μελέτης.

Συνολικά:

Η φινγκολιμόδη, συγκριτικά με την IFN β-1α IM, μείωσε, στατιστικά, σημαντικά το ARR στους 24 μήνες σε παιδιατρικούς ασθενείς με MS (μείωση σχετικού ρίσκου: 82%).

Ο χρόνος της πρώτης υποτροπής καθυστέρησε, στατιστικά, σημαντικά με τη φινγκολιμόδη έναντι IFN β-1α IM.

Η φινγκολιμόδη μείωσε, στατιστικά, σημαντικά την απεικονιστική ενεργότητα συγκριτικά με την IFN β-1α, όπως και τον ρυθμό απώλειας εγκεφαλικού όγκου στους παιδιατρικούς ασθενείς με MS στους 24 μήνες.

Πρόσφατα, και ο EMA (European Medicines Agency) έδωσε τη θετική γνωμοδότησή του για την εγκεκριμένη χορήγηση της φινγκολιμόδης στα παιδιά και τους εφήβους, γεγονός που σίγουρα θα αυξήσει τη συμμόρφωση και την ποιότητα ζωής στους ασθενείς αυτού του ιδιαίτερου ηλικιακού φάσματος. Λόγω των ιδιαιτεροτήτων της παιδικής και εφηβικής ηλικίας και της ευαισθητοποίησης που θα θέλαμε να υπάρξει στους συναδέλφους, στο κοινό και ειδικά στο σχολικό περιβάλλον, διοργανώσαμε τον περσινό Νοέμβριο 2018 το 3ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο για την Παιδική και Εφηβική ΠΣ, με θέμα Διάλογοι Ελλήνων Νευροεπιστημόνων-«Από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στη στοχευμένη και εξατομικευμένη θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης, παιδιών, εφήβων και νεαρών ενήλικων», με τη συμμετοχή των διακεκριμένων καθηγητών της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κ. Χρούσου και κ. Δαλάκα στα πεδία της Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας και Νευρολογίας-Νευροανοσολογίας, αντίστοιχα. •••

Who is who

Η Μαρία Αναγνωστούλη εργάζεται ως μόνιμη επίκουρη καθηγήτρια Νευρολογίας στην Α' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

Τα πεδία των επιστημονικών ενδιαφερόντων της είναι, από ετών, η πολλαπλή σκλήρυνση, τα απομυελινωτικά νοσήματα, η Νευροανοσολογία και η Ανοσογενετική.

Πρόσφατα, ανέδειξε τα ιδιαίτερα ενδιαφέροντά της στον χώρο της παιδικής και εφηβικής ΠΣ, με συμμετοχή, ως ενεργό μέλος, στην IPMSSG και με τη διοργάνωση έξι πανελλήνιων διεπιστημονικών συνεδρίων, εκ των οποίων τρία ήταν αφιερωμένα αποκλειστικά στην παιδική και εφηβική ΠΣ.