

## Multipel skleros hos barn och ungdomar

### Epidemiologi

Multipel skleros (MS) debuterar hos ungefär 5% av alla patienter innan 18 års ålder.<sup>1,2</sup> Förekomsten är mycket ovanlig hos små barn, men ökar med stigande ålder. Efter puberteten ser man en tydlig skillnad där MS är vanligare hos flickor.<sup>3</sup> I Sverige är incidensen ungefär 1/100.000 person-år vilket motsvarar ungefär 20 nya patienter per år. Prevalensen ligger på ungefär 2,5/100,000 vilket motsvarar ca 50 prevalenta fall i Sverige.<sup>4</sup>

Riskfaktorerna anses vara desamma som hos vuxna, innefattande ett samspel mellan genetisk predisponering och miljöfaktorer såsom tidigare EBV-infektion, rökning (passiv), d-vitaminbrist samt obesitas.<sup>5-8</sup>

### Diagnos och differentialdiagnostik

MS diagnosticeras med hjälp av McDonaldkriterierna på ett liknande vis som hos vuxna. Om symtombilden utgörs av akut disseminerad encefalomyelit (ADEM) krävs dock för MS-diagnos ytterligare ett icke-ADEM skov samt påvisande av spridning i rum och tid.<sup>9</sup> Hos barn och ungdomar utgörs emellertid ca 40% av alla skovvis förlöpande demyeliniserande syndrom av annat än MS.<sup>10</sup> Således är det av stor vikt att tänka differentialdiagnostiskt. På senare år har myelin-oligodendrocytglykoprotein-antikroppssjukdom (MOGAD) blivit alltmer uppmärksammat och denna diagnos bör alltid övervägas, framför allt hos yngre patienter med en ADEM-liknande presentation.<sup>11</sup>

### Sjukdomsförlopp

Symtombilden liknar den hos vuxna med till exempel påverkan på sensorik, motorik och syn. Sjukdomsförloppet är nästan uteslutande skovvis förlöpande.<sup>1</sup> Återhämtningen mellan skov är ofta god, med endast lindriga eller inga sequele, men däremot ses en tidig kognitiv påverkan.<sup>12,13</sup> Jämfört med vuxna har barn och ungdomar en mer uttalad inflammation med tätare skov och snabbare ansamling av lesioner.<sup>14,15</sup> Trots detta är sjukdomsprogressen långsammare, men då barn och ungdomar insjuknar tidigare i livet når denna patientgrupp ändå så kallade ”disability milestones” vid en yngre ålder.<sup>1,16</sup>

**Behandling**

Skov handläggs beroende på allvarlighetsgrad. Vid behandling ges ofta intravenös metylprednisolon 30 mg/kg/dag (dock max 1 g/dag) i 3–5 dagar. Ekvivalent peroral dos har hos vuxna föreslagits ha liknande effekt.<sup>11</sup>

Avseende sjukdomsmodifierande behandling har barn och ungdomar traditionellt sett behandlats med injektionspreparat där behandlingen eskalerats först vid sjukdomsgenombrott. Då sjukdomen är så höginflammatorisk i denna patientgrupp rekommenderas dock numer en tidig start med högeffektiv behandling.<sup>17</sup> Det finns mer än 20 godkända preparat för att behandla vuxna med MS. Observationella studier tyder på att dessa preparat även är effektiva och säkra hos barn och ungdomar, men tyvärr har de flesta preparat inte studerats i den utsträckning som krävs för formellt godkännande.<sup>18</sup> Under de senaste åren har dock de första tre kliniska studierna slutförts vilket resulterat i att fingolimod nu är godkänt från 10 års ålder både i USA och i Europa<sup>19</sup>, teriflunomid godkänt från 10 års ålder i både USA och i Europa<sup>20</sup> och dimetyl fumarat godkänt från 13 års ålder i Europa.<sup>21</sup> Flera studier pågår såsom till exempel OPERETTA 2 där ocrelizumab jämförs mot fingolimod.<sup>22</sup> Baserat på klinisk erfarenhet i kombination med data från vuxna patienter behandlas dock en hög andel barn och ungdomar med MS fortsatt off-label med t.ex. anti-CD20 preparat.<sup>23-26</sup> Vid val av behandling bör man beakta att tonåren ofta är en extra problematisk tid för patienter med kroniska sjukdomar. Vid MS har man påvisat en bristande följsamhet hos upp till 70%.<sup>27</sup>

Behandling bör skötas i samråd med barnneurolog eller vuxenneurolog. Vi har inom Svensk Neuropediatrik Förening månatliga neuroinflammationsronder där man gärna kan delta och diskutera patienter. Om möjligt bör dessa patienter även erbjudas hjälp av ett multiprofessionellt team som utöver barnneurolog/neurolog även innehåller sjuksköterska, neuropsykolog, arbetsterapeut samt fysioterapeut.

**Referenser**

1. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 2603-2613. DOI: 10.1056/nejmoa067597.
2. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 1922-1928. DOI: 10.1212/01.wnl.0000036907.37650.8e.
3. Jeong A, Oleske DM and Holman J. Epidemiology of Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review of the Literature. *J Child Neurol* 2019; 34: 705-712. DOI: 10.1177/0883073819845827.
4. Sandesjö F, Tremlett H, Fink K, et al. Incidence rate and prevalence of pediatric-onset multiple sclerosis in Sweden: A population-based register study. *European Journal of Neurology* 2024. DOI: 10.1111/ene.16253.
5. Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
6. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018; 4. DOI: 10.1038/s41572-018-0041-4.
7. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019; 6: 1905-1922. DOI: 10.1002/acn3.50862.
8. Banwell B. Pediatric multiple sclerosis: The 2022ECTRIMS lecture. *Mult Scler* 2023; 29: 13524585231171047. DOI: 10.1177/13524585231171047.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17: 162-173. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30470-2.
10. Hacoheh Y, Mankad K, Chong WK, et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology* 2017; 89: 269-278. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004117.
11. Fadda G, Armangue T, Hacoheh Y, et al. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *The Lancet Neurology* 2021; 20: 136-149. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30432-4.
12. Amato MP, Krupp LB, Charvet LE, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 87: S82-S87. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002883.
13. Otallah S and Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 76. DOI: 10.1007/s11910-018-0886-7.
14. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, et al. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology* 2009; 66. DOI: 10.1001/archneurol.2008.505.
15. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, et al. Difference in Disease Burden and Activity in Pediatric Patients on Brain Magnetic Resonance Imaging at Time of Multiple Sclerosis Onset vs Adults. *Archives of Neurology* 2009; 66. DOI: 10.1001/archneurol.2009.135.
16. McKay KA, Hillert J and Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2019; 92: e2764-e2773. DOI: 10.1212/wnl.0000000000007647.

17. McGinley M and Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 985-998. DOI: 10.1007/s13311-017-0568-1.
18. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: 116-127. DOI: 10.1177/1352458511430704.
19. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 1017-1027. DOI: 10.1056/nejmoa1800149.
20. Chitnis T, Banwell B, Kappos L, et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 1001-1011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.
21. Vermersch P, Scaramozza M, Levin S, et al. Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon  $\beta$ -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Network Open* 2022; 5: e2230439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30439.
22. ClinicalTrials.gov. A Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Ocrelizumab In Comparison With Fingolimod In Children And Adolescents With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (Operetta 2), <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05123703?distance=50&cond=Multiple%20Sclerosis%20children&page=2&rank=11> (accessed 230203).
23. Malani Shukla N, Casper TC, Ness J, et al. Demographic Features and Clinical Course of Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis on Newer Disease-Modifying Treatments. *Pediatr Neurol* 2023; 145: 125-131. 20230428. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.04.020.
24. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, et al. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 2020; 88: 42-55. DOI: 10.1002/ana.25737.
25. Sandesjö F, Wassmer E, Deiva K, et al. Current international trends in the treatment of multiple sclerosis in children—Impact of the COVID-19 pandemic. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 56: 103277. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103277.
26. Breu M, Sandesjö F, Milos RI, et al. Rituximab treatment in <scp>pediatric-onset</scp> multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2024. DOI: 10.1111/ene.16228.
27. Yeh EA, Grover SA, Powell VE, et al. Impact of an electronic monitoring device and behavioral feedback on adherence to multiple sclerosis therapies in youth: results of a randomized trial. *Quality of Life Research* 2017; 26: 2333-2349. DOI: 10.1007/s11136-017-1571-z.