

## **Dai dati clinici al nomogramma per predire l'evoluzione della sclerosi multipla in pazienti con Sindrome Clinicamente Isolata (CIS)**

Ferraro Ottavia Eleonora<sup>1</sup>, Bergamaschi Roberto<sup>2</sup>, Mallucci Giulia<sup>3</sup>, Colombo Elena<sup>2</sup>, Trojano Maria<sup>4</sup>, Amato Maria Pia<sup>5,6</sup>, Zaffaroni Mauro<sup>7</sup>, Iaffaldano Pietro<sup>4</sup>, Razzolini Lorenzo<sup>5</sup>, Prestipino Elio<sup>5</sup>, Saraceno Lorenzo<sup>7</sup>, Montomoli Cristina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità of Biostatistica e Epidemiologia Clinica, Dipartimento di Sanità Pubblica Medicina Sperimentale e Forese, Università di Pavia

<sup>2</sup>Centro di Sclerosi Multipla, Fondazione IRCCS Mondino, Pavia

<sup>3</sup>Multiple Sclerosis Center, Neurocenter of Southern Switzerland, EOC, Lugano, Switzerland;

<sup>4</sup>Dipartimento di Neurologia, Università di Bari

<sup>5</sup>Dipartimento NEUROFARBA, Università di Firenze

<sup>6</sup>IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Firenze

<sup>7</sup>Centro di Sclerosi Multipla, ASST della Valle Olona, Ospedale di Gallarate

### **Introduzione**

Prevedere l'evoluzione della sclerosi multipla (SM) in modo precoce e affidabile sarebbe molto utile nella pratica clinica per sostenere decisioni terapeutiche personalizzate. Sebbene il rischio di conversione dalla sindrome clinicamente isolata (CIS) alla diagnosi di SM definita sia già stato analizzato, solo pochi studi si sono occupati di costruire un modello prognostico focalizzato sulla perdita della condizione di NEDA (No Evidence of Disease Activity) e costruito su un ampio numero di variabili demografiche, cliniche e strumentali.

### **Obiettivo**

L'obiettivo di questo studio è definire un modello che predica la probabilità di perdere lo stato NEDA entro un anno dalla prima manifestazione clinica suggestiva di SM, analizzando quali fattori clinici, demografici e strumentali, raccolti all'inizio della malattia, incidono sul decorso della stessa.

### **Metodi**

Sono stati inclusi i pazienti CIS afferenti a 4 centri SM Italiani con valutazione neurologica e risonanza magnetica eseguiti entro tre mesi dall'onset clinico. Sono stati analizzati parametri demografici (genere ed età), clinici (sistemi funzionali neurologici interessati, presenza di sequele, gravità di malattia quantificata con la expanded disability status scale – EDSS), neuroradiologici (numero e sedi di lesioni alla RM encefalica), laboratoristici (presenza di bande oligoclonali - BO) e neurofisiologici (potenziali evocati visivi - PEV, acustici - BAEP, somatosensitivi - SEP).

### *Analisi Statistica*

Tutte le variabili sono state sintetizzate tramite i relativi indici: media, deviazione standard (DS) o mediane e intervalli interquartili (IQR) se quantitative, frequenze assolute e percentuali se qualitative. Quattro

differenti modelli di regressione multivariabile sono stati implementati utilizzando le variabili significative alle analisi univariata.

I modelli statistici che sono stati implementati e valutati sono: 1) una regressione logistica con approccio stepwise 2) un modello di regressione logistica Lasso con un approccio di cross-validation 3) un modello di regressione logistica Lasso con approccio adattativo 4) un modello di regressione logistica Lasso con approccio plug-in.

La bontà di adattamento di ciascun modello è stata valutata tramite il rapporto di devianze, la calibrazione e un'analisi discriminante.

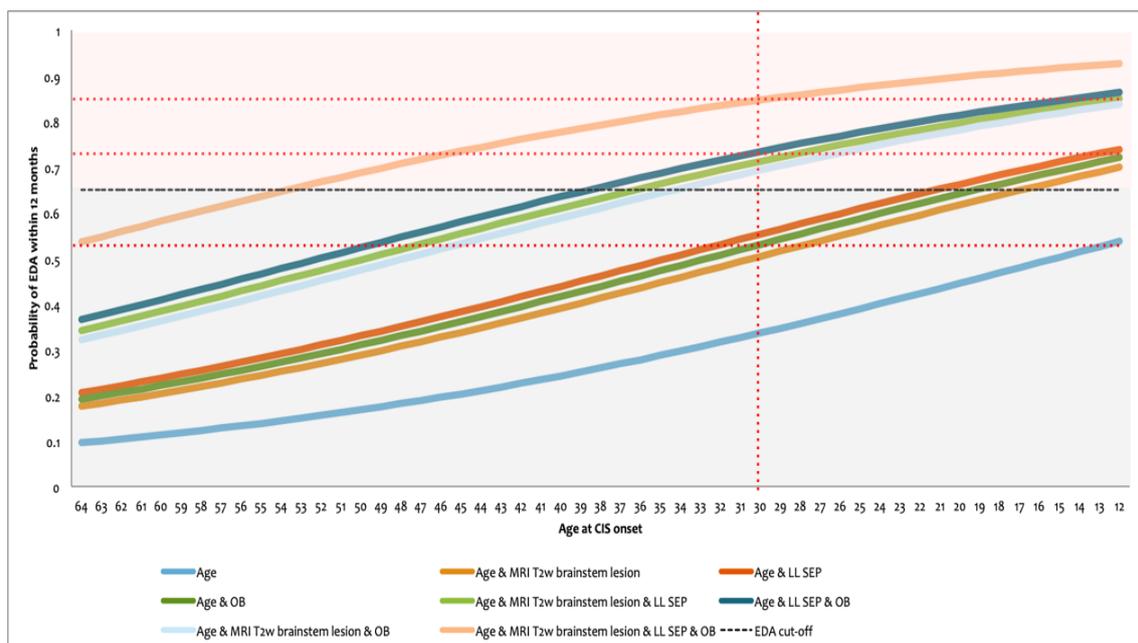
Lo score finale, implementato utilizzando il modello con i migliori indici di bontà di adattamento, è stato utilizzato per produrre un nomogramma da utilizzare nella pratica clinica

## Risultati

Sono stati analizzati i dati di 221 CIS seguiti in 4 centri SM. Ad un anno dalla prima manifestazione clinica suggestiva per SM, il 38% ha conservato la condizione di NEDA. Dall'analisi univariata sono risultati essere dei predittori di conversione da CIS alla diagnosi di SM: l'età all'onset di malattia, le lesioni infratentoriali documentate dalla RM encefalica, la presenza di BO nel liquor, l'anormalità dei SEP degli arti inferiori e superiori.

Il miglior modello è risultato quello logistico multivariabile con approccio stepwise (sensibilità 63% e specificità 72%) e, scegliendo come soglia un valore pari o superiore a 0.65 (tale valore esprime la probabilità predetta dal modello di essere un possibile caso di SM in un anno), il 66.1% di pazienti è stato correttamente classificato, avendo effettivamente sviluppato la SM.

## Nomogramma utilizzando tutti i predittori del modello logistico multivariabile



## **Conclusioni**

Lo studio ha permesso di implementare uno strumento che può essere utilizzato al primo episodio clinico di SM per prevederne l'evoluzione attraverso il calcolo della probabilità di perdere la condizione di NEDA entro 12 mesi dall'insorgenza clinica. Il modello ha evidenziato l'importante ruolo predittivo delle lesioni MRI infratentoriali e della presenza di BO liquorali nell'aumentare il rischio di peggioramento della malattia, risultato in linea con studi precedenti, ma ha anche mostrato il peso dato dalla compromissione delle "vie lunghe" neurologiche (rappresentata dalla alterazione dei SEP).