

# La Sclerosi Multipla Pediatrica: peculiarità e specificità

Roberta Lanzillo  
Ricercatrice dipartimento NSRO, Università Federico II di Napoli

## Eziopatogenesi

L'insorgenza della sclerosi multipla si verifica prima dei 18 anni in circa il 10% dei casi. La malattia negli adulti sembra derivare da un'interazione complessa di fattori genetici e ambientali. Uno dei principali fattori genetici di rischio, confermato anche nella SM pediatrica, è il HLA DRB1\*1501.

Oltre ai fattori genetici, anche i fattori ambientali contribuiscono in modo significativo ad aumentare il rischio di una persona di contrarre la SM: fra questi, bassi livelli di vitamina D, esposizione al fumo di sigaretta e virus di Epstein-Barr latente.

Nei bambini sia l'esposizione al fumo di sigaretta che un'infezione precedente da EBV sono stati segnalati in modo consistente come fattori di rischio per la SM. Inoltre la familiarità e l'obesità sono particolarmente importanti nella predisposizione alla SM pediatrica.

## Difficoltà diagnostiche

La difficoltà diagnostica nei bambini è legata al più ampio ventaglio di possibili presentazioni cliniche atipiche rispetto agli adulti. A differenza degli adulti, gli eventi demielinizzanti post-infettivi e post-vaccinali sono spesso osservati nei bambini, comunemente associati ad una presentazione clinica e radiologica tipo ADEM. Inoltre le malattie da Ab anti-MOG colpiscono principalmente la popolazione pediatrica rispetto agli adulti e malattie genetiche e neurometaboliche devono essere considerate più spesso nei bambini.

## Definizione della SM pediatrica e differenze da altre malattie infiammatorie simili

Nel 2012, l'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSSG), gruppo di studio internazionale per la sclerosi multipla pediatrica, ha pubblicato le definizioni della sclerosi multipla pediatrica e disturbi correlati. Queste definizioni sono state usate e valutate su gruppi ampi di bambini in tutto il mondo e hanno portato a diagnosi più precoci e un più rapido inizio delle terapie.

Il gran numero di malattie i cui sintomi rispecchiano un episodio acuto infiammatorio demielinizzante, comprese altre malattie infiammatorie della sostanza bianca e soprattutto tumori del sistema nervoso centrale e malattie neurometaboliche, può rendere molto difficile la diagnosi di malattie pediatriche infiammatorie demielinizzanti. È quindi necessario che i medici possano fare diagnosi differenziale per arrivare a riconoscere la malattia e indirizzare il paziente alle giuste raccomandazioni terapeutiche.

## Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) e la sclerosi multipla sono al momento considerate due malattie dif-

### CLASSIFICAZIONE DELLE SDA

#### Monofasiche

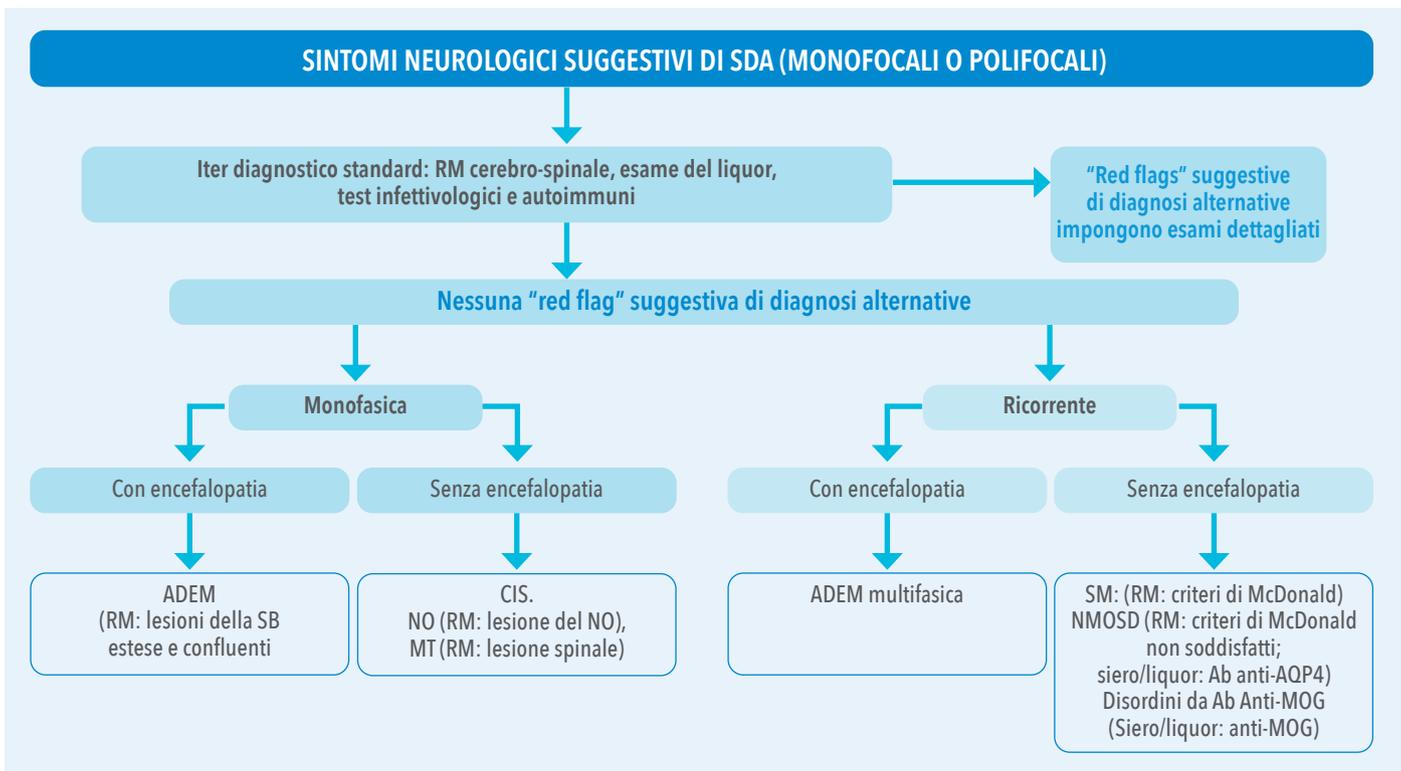
- CIS: deficit monofocale o polifocale senza encefalopatia
  - Neurite ottica (NO)
  - Mielite trasversa (MT)
  - Altre SDA

- Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)

#### Ricorrenti

- Neuromielite ottica (NMO)
- Anticorpi sierici verso la glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG)
- SM pediatrica

Tab. 1 - SDA: sindromi demielinizzanti acute



**Fig. 1**

ferenti che si possono distinguere molto spesso all'insorgenza dei primi sintomi. L'incidenza dell'ADEM è di 0.3-0.6/100.000 bambini/anno, con un'età media all'esordio di 5.8 anni e una lieve predominanza maschile. Un precedente evento *trigger* è riportato nella maggioranza dei bambini (69%). Inoltre, è stata riportata dopo vaccinazione per morbillo/parotite/rosolia (encefalomielite post immunizzazione) ed è monofasica nel 70-90% dei casi, con un episodio singolo seguito da una buona ripresa.

L'encefalopatia viene definita come un'alterazione della coscienza o del comportamento non spiegato da febbre, malattie sistemiche o sintomi postictali e i sintomi clinici e le caratteristiche radiologiche possono fluttuare nella severità ed evolvere nei primi 3 mesi. Può capitare, anche se meno frequentemente, che i bambini con diagnosi di ADEM sperimentino ulteriori ricadute, che portano quindi a definire una diagnosi di un'altra patologia immunitaria. Un «secondo evento» è definito come la comparsa di nuovi sintomi almeno 3 mesi dopo (indipendentemente dall'uso di steroidi). Una malattia del genere, descritta di recente, è la ADEM seguita da un episodio di neurite ottica. Questa malattia è chiamata ADEM-ON.

Nei bambini con ADEM nei quali la presenza di multiple lesioni può soddisfare i criteri per la DIS e la presenza di lesioni che prendono e non prendono mdc potrebbe

soddisfare i criteri di DIT, i criteri per diagnosi di SM non sono appropriati. Un attacco ADEM *like* è il primo evento in solo il 5-15% dei bambini con SM. La conferma di un'ADEM monofasica è retrospettiva e richiede un'osservazione prolungata. Le RM seriate giocano un ruolo importante per confermare la diagnosi di ADEM. L'ADEM monofasica non è associata allo sviluppo di nuove lesioni più di 3 mesi dopo l'esordio. Nella maggior parte dei pazienti inoltre è stata descritta completa o parziale risoluzione delle anomalie alla RM, quindi la frequenza e la tempistica del *re-imaging* dovrebbe essere stabilito tenendo conto dell'età e delle caratteristiche cliniche dei pazienti. È stato suggerito che i pazienti dovrebbero effettuare almeno 2 RM (ad esempio 3 e 9-12 mesi dopo l'esordio). Oggi si stanno esplorando nuovi biomarcatori, per migliorare la precisione della diagnosi e la prognosi di malattia.

### Spettro delle malattie MOG-related in età pediatrica

Le indagini sugli anticorpi diretti contro la glicoproteina oligodendrocitaria associata alla mielina (MOG) si concentrano solitamente sulle sindromi demielinizzanti, ma non è noto l'intero spettro delle sindromi associate agli anticorpi MOG nei bambini. Poiché questo gruppo di disturbi del sistema nervoso centrale può imitare condizioni

simili, come la sclerosi multipla, sono difficili da diagnosticare correttamente. Fino a circa dieci anni fa, i pazienti con queste malattie demielinizzanti erano considerati con forme atipiche di sclerosi multipla e la prognosi e le migliori opzioni terapeutiche erano sconosciute. Nell'ultimo decennio numerosi studi hanno dimostrato che diverse malattie demielinizzanti, tra cui la neurite ottica, la mielite e l'encefalomielite acuta disseminata, si associano al biomarcatore MOG-anticorpo e i pazienti affetti da questo gruppo di malattie spesso migliorano con l'immunoterapia.

Lo spettro delle sindromi associate all'anticorpo MOG pediatrico è più ampio di quanto precedentemente riportato e comprende sindromi demielinizzanti ed encefalite. Il riconoscimento di questi disturbi ha importanti implicazioni cliniche e prognostiche.

I risultati suggeriscono che anche i bambini più piccoli con sindromi associate ad anticorpi MOG tendono a presentare le caratteristiche cliniche dall'encefalite acuta disseminata, mentre i bambini più grandi hanno maggiori probabilità di avere segni di neurite ottica o mielite.

La prevalenza degli Ab anti-MOG tra bambini con sindromi demielinizzanti acute è del 31-42%. Sono quasi esclusivamente riscontrabili in bambini con eventi monofasici o ricorrenti diversi dalla SM. Sono inoltre transitori nelle patologie monofasiche, e spesso persistenti in quelle ricorrenti. Le sindromi correlate ad anticorpi anti MOG includono ADEM (68%), encefalite diversa da ADEM (19%), neurite ottica (17%), mielite (11%), disturbi dello spettro della neuromielite ottica (0,5%) e altri disturbi (8%). Il Rituximab è stato utilizzato principalmente nelle forme recidivanti con un recupero sostanziale ma in una certa quota di pazienti (15%) persistenza di deficit da mo-

derati a gravi. I fenotipi di prognosi sfavorevole includevano recidive simili all'encefalomielite acuta disseminata che progredivano verso caratteristiche simili alla leucodistrofia e un'ampia encefalite corticale che si evolveva in atrofia.

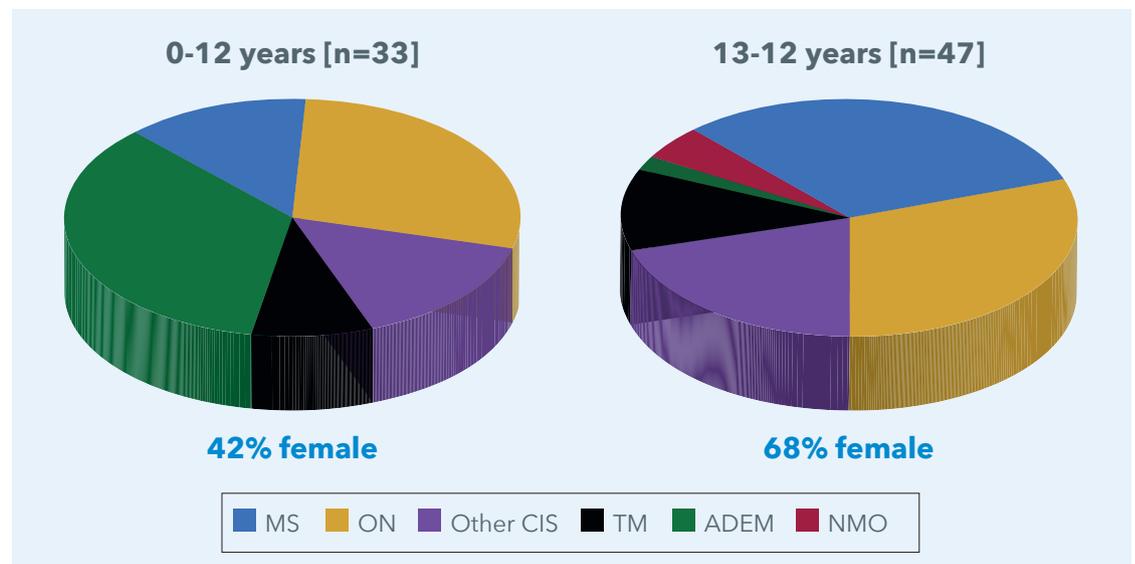
### Caratteristiche cliniche della SM pediatrica ed esiti della malattia

La sclerosi multipla nei bambini si presenta quasi esclusivamente con un decorso recidivante/remittente (RRMS). Nella SM pediatrica le recidive sono più frequenti rispetto agli adulti con SM, ma la maggior parte dei bambini con SM recupera meglio dopo le ricadute e l'accumulo di disabilità nel tempo così come la conversione a forma secondariamente progressiva (SP) sono molto più lente, ma si instaurano ad un'età più giovane.

Gli attacchi accompagnati da lesioni al tronco dell'encefalo, uno scarso recupero dopo un attacco e un'altra frequenza di attacchi indicano una maggiore probabilità di disabilità futura.

Ad un primo episodio demielinizzante possiamo ancora trovarci nell'ambito di una CIS pediatrica, che condivide gli stessi criteri diagnostici degli adulti: è una sindrome molto eterogenea per quanto riguarda la sua manifestazione clinica.

Studi longitudinali hanno chiaramente dimostrato che la possibilità di diagnosi di SM dopo un evento CIS è estremamente bassa nei bambini con una RM basale normale. L'età d'esordio e lesioni alla RM sono i fattori predittivi più importanti di conversione a SM. Tuttavia il periodo di FU di tali studi è relativamente ridotto rispetto a quelli sugli adulti con CIS. Ulteriori studi con FU più lungo sono necessari per determinare meglio tali risultati.



**Fig.2** - Distribuzione relativa dei fenotipi clinici in base all'età  
Bambini tra a 0-12 anni e adolescenti tra 13 ai 18 anni.  
(Langer-Gould Neurology 2011)

Ancora non è noto, inoltre, se la prognosi di SM è migliorata grazie alle terapie per la SM o l'ampio uso di terapie *off-label* (non ancora approvate).

La necessità di misure standardizzate, validate e con esito solido scientificamente, è sottolineato da un maggior riconoscimento nel mondo della SM come malattia pediatrica, dal recente lancio degli studi clinici Fase III per nuovi trattamenti per la SM pediatrica e dall'urgenza di raggiungere una maggiore conoscenza dell'impatto della SM pediatrica sul benessere e la qualità di vita, fino all'età adulta.

### Funzioni cognitive e umore

Le difficoltà relative al funzionamento cognitivo e all'umore sono comuni nella sclerosi multipla pediatrica. Difficoltà di memoria, nell'attenzione complessa e nella velocità di elaborazione cognitiva oltre che, a volte, nel linguaggio, sono presenti in quasi il 30% dei bambini che con SM. Disturbi dell'umore, in particolare sintomi depressivi e problemi comportamentali, possono essere associati a difficoltà cognitive e sono riconosciuti in misura sempre maggiore nei bambini con SM. La qualità della vita però, anche grazie a meccanismi di resilienza, sembra migliore nei casi ad esordio più precoce.

Come negli adulti con SM, i problemi cognitivi possono essere individuati fin dalle fasi iniziali della malattia, indipendentemente dal livello di disabilità fisica, e possono avere un impatto negativo sullo stile di vita, sui risultati scolastici presenti e futuri, oltre che sulla qualità della vita. Inoltre un'alterazione cognitiva precoce può predire aumento della disabilità e rischio di ricadute nel *follow-up*.

La ricerca di approcci terapeutici efficaci, in particolare la riabilitazione cognitiva per aumentare la plasticità del cervello nei bambini, dovrebbe essere un *focus* di attenzione specifico per la ricerca scientifica.

### Risonanza magnetica e caratteristiche rilevate

La capacità di ottenere immagini ad alta qualità del cervello con la risonanza magnetica ha notevolmente migliorato la capacità di diagnosticare la sclerosi multipla sia nei bambini che negli adulti. Gli studi con RM hanno dimostrato che i bambini con SM hanno molte, se non più, lesioni da SM rispetto agli adulti. Molto interessante però la presenza di "*vanishing lesions*", con capacità di remielinizzazione più marcate e componente edematosa che rientra senza lasciare, a volte, esiti. La SM ha anche un impatto sulla normale crescita del cervello durante l'infanzia e compromette le normali interconnessioni neuronali, e questo spiega perché alcuni bambini e *teenager* con SM hanno difficoltà nell'apprendimento e in altri compiti di tipo cognitivo.

### Terapie di prima linea e gestione generale

Nessun farmaco al momento approvato per gli adulti con SM recidivante-remittente è stato testato per la SM pediatrica, con l'eccezione del fingolimod, approvato dai 10 anni di età con uno studio registrativo *ad hoc*. Pertanto l'approvazione dei farmaci nella SM pediatrica si è basata su casistiche a volte anche esigue da studi post registrativi, di *real life*. Molti studi osservazionali di fase 4 hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di Interferone beta – IFNB – e Glatiramer acetato – GA – nella SM pediatrica, mentre al momento non sono disponibili informazioni paragonabili sul teriflunomide, il dimetilfumarato, che andrebbero usati nei bambini solo all'interno di studi controllati o in casi selezionati, con estrema attenzione.

Sono anche raccomandati controlli regolari per:

- verificare la risposta clinica con valutazioni cliniche regolari e RM cerebrale
- controllare tollerabilità/sicurezza
- interagire con il pediatra per valutazioni di carattere generale e auxologiche

Ad oggi comunque le prime linee iniettive ed il natalizumab vengono usate ampiamente, nelle forme più lievi ed in quelle aggressive rispettivamente, con buoni risultati e senza particolari effetti avversi. Intanto sono in corso altri studi clinici per la SM pediatrica, con farmaci di prima e di seconda linea. I neurologi che si occupano di SM devono trattare i giovani con SM precocemente, per prevenire recidive, proteggere il Sistema nervoso da nuove lesioni demielinizzanti e danni irreversibili, e rallentare l'accumulo di disabilità – in particolare perché i bambini hanno un tasso di recidive più alto rispetto agli adulti e attraverso la RM mostrano infiammazioni più significative. L'esperienza sugli adulti con SM, confermata da alcune casistiche anche Italiane pediatriche, suggerisce inoltre che le terapie che modificano il corso della malattia (DMT) sono più efficaci se somministrate nelle prime fasi del decorso della malattia recidivante e impediscono l'accumulo di disabilità se usate precocemente.

Istruire i bambini e i loro genitori all'inizio della cura è importante perché abbiano aspettative realistiche e perché imparino come effettuare correttamente un'iniezione o come tenere sotto controllo gli effetti collaterali. In caso di risposta inadeguata o non ottimale, si dovrebbe considerare anche un eventuale cambio di terapia.

Inoltre è molto importante la comunicazione della diagnosi ed il "contratto" terapeutico col giovane paziente, per migliorare aderenza e persistenza in terapia.

## Bibliografia

- A multicenter, observational, prospective study of self- and parent-reported quality of life in adolescent multiple sclerosis patients self-administering interferon-β1a using RebiSmart™ the FUTURE study. Ghezzi A, Bianchi A, Baroncini D, et al FUTURE Study Group. *Neurol Sci.* 2017 Nov;38(11):1999-2005.
- Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term prospective study and meta-analysis. Pavone P et al. *Neuropediatrics.* 2014; 41 (6):246.
- Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome D. Pohl, G. Alper, K. Van Haren, A.J. Kornberg, C.F. Lucchini i, S. Tenenbaum, A.L. Belman
- Associations between cognitive impairment at onset and disability accrual in young people with multiple sclerosis. Carotenuto A, Moccia M, Costabile T, et al. *Sci Rep.* 2019 Dec 2;9(1):18074.doi: 0.1038/s41598-019-54153-7. PMID: 31792347; PMCID: PMC6889418.
- Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. Crossref DOI link: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30488-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30488-0)
- Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. M. Tardieu, B. Banwell, J.S. Wolinsky, D. Pohl, L.B. Krupp
- Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. K. Rostasy, B. Bajer-Kornek, S. Venkateswaran, C. Hemingway, M. Tardieu
- Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. E. Waubant, A.-L. Ponsoy, M. Puglia i, H. Hanwell, E.M. Mowry, R.Q. Hintzen
- Immunopathophysiology of pediatric CNS inflammatory demyelinating disease. A. Bar-Or, R.Q. Hintzen, R.C. Dale, K. Rostasy, W. Brück, T. Chitnis
- MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. B. Banwell, D.L. Arnold, J.-M. Tillema, M.A. Rocca, M. Filippi, B. Weinstock-Gu man, R. Zivadinov, M.P. Sormani
- Verhey LH et al, MRI parameters for prediction of MS diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1065 1073.
- Ghezzi A, et al, Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler.* 2013 Jul;19(8):1106-12.
- Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. S. Tenenbaum, T. Chitnis, I. Nakashima, N. Collongues, A. McKeon, M. Levy, K. Rostasy
- Normative values of the Rao's Brief Repeatable Battery in an Italian young adolescent population: the influence of age, gender, and education. Falco F, Moccia M, Chiodi A et al *Neurol Sci.* 2019 Apr;40(4):713-717.
- Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. R.Q. Hintzen, R.C. Dale, R.F. Neuteboom, S. Mar, B. Banwell
- Pediatric multiple sclerosis: Clinical features and outcome. A. Waldman, J. Ness, D. Pohl, I.L. Simone, B. Anlar, M.P. Amato, A. Ghezzi
- Pediatric multiple sclerosis: Cognition and mood. M.P. Amato, L.B. Krupp, L.E. Charvet, I. Penner, C. Till
- Pediatric multiple sclerosis: Conventional rst-line treatment and general management. A. Ghezzi, M.P. Amato, N. Makhani, T. Shreiner, J. Gärtner, S. Tenenbaum
- Pediatric multiple sclerosis: Escalation and emerging treatments. T. Chitnis, A. Ghezzi, B. Bajer-Kornek, A. Boyko, G. Giovannoni, D. Pohl
- Pediatric optic neuritis. E.A. Yeh, J.S. Graves, L.A. Benson, E. Wassmer, A. Waldman
- Pediatric transverse myelitis. M. Absoud, B.M. Greenberg, M. Lim, T. Lotze, T. Thomas, K. Deiva Published: 2020-03
- Lanzillo R, Chiodi A, Carotenuto A et al, Quality of life and cognitive functions in early onset multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016 Jan;20(1):158-63..