

La sclerosi multipla pediatrica: *management* generale

Vincenzo Busillo

U.O. Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Maria SS. Addolorata Eboli (SA) – ASL Salerno

Nosologia

La sclerosi multipla (SM) in età pediatrica rappresenta circa il 10% dei casi di sclerosi multipla, definendo come **forma infantile** quella ad esordio prima dei 10 anni d'età, e **forma adolescenziale** quella ad esordio tra 10 e 18 anni ⁽¹⁾. Gli attuali criteri diagnostici di McDonald per la SM in età adulta (Tab.1) possono essere applicati all'età pediatrica se la presentazione iniziale della patologia non è una encefalopatia

acuta. In questo caso (in rapporto alle linee guida del gruppo internazionale di studio della SM pediatrica – IPMSSG 2013) è inquadrata l'encefalite acuta disseminata (ADEM, *acute disseminated encephalomyelitis*), per definizione monofasica, che può durare fino a 3 mesi a differenza della sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), che può essere monofocale o plurifocale ⁽²⁾ (Tab.2 e Fig. 1).

Meccanismi eziopatogenetici

Come per gli adulti, il fattore scatenante del processo infiammatorio a carico del SNC è in rapporto ad una alterazione immunologica alla cui base si ritiene che le cellule T svolgano un ruolo fondamentale, in particolare in rapporto a vari stimoli antigenici. Nei bambini più piccoli si è osservato una ridotta produzione di Bande Oligoclonali (BO) nel liquor con una maggiore percentuale di neutrofilo ri-

In presenza di sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*) la presenza di Bande Oligoclonali (BO) insieme a criteri clinici e neuroradiologici (MRI) di "diffusione nello spazio" consente di effettuare una diagnosi di sclerosi multipla anche senza la diffusione nel tempo precedentemente richiesta

La presenza di lesioni RM (sintomatiche o asintomatiche) è tale da soddisfare i criteri RM per la diffusione nello spazio e nel tempo

La diffusione nello spazio delle lesioni può essere dimostrata anche dalle lesioni corticali e non solo dalle lesioni juxtacorticali

La diagnosi di forma primaria progressiva non prevede più la distinzione fra lesioni sintomatiche ed asintomatiche e può essere effettuata anche tenendo conto delle lesioni corticali

All'atto della diagnosi possiamo solo ipotizzare in via provvisoria il tipo di decorso che verrà successivamente rivalutato in base alle caratteristiche della patologia

Tabella 1. Proposta di revisione dei criteri diagnostici di McDonald 2010 per la sclerosi multipla (ottobre 2017) *The Lancet Neurology* - Volume 17, No. 2, p162-173, February 2018.

Un primo evento clinico polifocale del SNC con presunta causa demielinizante infiammatoria

Encefalopatia che non può essere spiegata dalla febbre

RM e stato clinico invariati dopo tre mesi

Anomalie alla RM durante la fase acuta

Risultati tipici sulla RM cerebrale che comprendono:

- lesioni diffuse e scarsamente demarcate che coinvolgono la sostanza bianca cerebrale
- lesioni T1 ipodense della sostanza bianca (rare)
- possibile presenza di lesioni della sostanza grigia profonda

Tabella 2. Criteri clinici per l'ADEM (IPMSSG (International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group) - 2013.

CARATTERISTICHE TIPICHE	ADEM	SM
Demografiche	Più frequentemente gruppi di età più giovane (<10 anni); nessuna predilezione di genere	Più frequentemente adolescenti; ragazze predisposte più dei ragazzi
Pregressa malattia simil-influenzale	Molto frequente	Variabile
Encefalopatia	Richiesta nella definizione	Rara all'inizio della patologia
Convulsioni	Variabili	Rare
Evento discreto	Un singolo evento può variare nel corso di 12 settimane	Eventi discreti separati da almeno 4 settimane
La RM mostra lesioni di grandi dimensioni che coinvolgono la sostanza grigia e la sostanza bianca	Frequente	Raro
La risonanza magnetica mostra <i>enhancement</i>	Frequente	Frequente
Reperti longitudinali alla RM	Le lesioni di solito o si risolvono o mostrano solo risultati residuali*	Tipicamente associati con lo sviluppo di nuove lesioni
Pleiocitosi del liquor	Variabile	Estremamente rara, con conta leucocitaria quasi sempre <50
Bande oligoclonali	Variabili	Frequenti
Risposta agli steroidi	Sembra favorevole	Favorevole

* Un sottogruppo di pazienti con ADEM non riesce ad avere un decorso di patologia auto-limitantesi e invece sperimenta ulteriori ricadute accumulando lesioni al neuroimaging. Successivamente, questi pazienti vengono riclassificati come pazienti SM.

Figura 1. ADEM vs sclerosi multipla pediatrica (LB Krupp - Neurology 2007).

petto ai bambini più grandi (> 11 anni) ed agli adulti, indice di prevalente e massiva risposta immunitaria innata al primo evento clinico. Nelle forme all'esordio in età pediatrica è presente spesso positività della MOG (glicoproteina oligodendrocita anti-mielina) e della MBP (proteina basica anti-mielina) ⁽³⁾.

I fattori ambientali senza alcun dubbio rappresentano condizioni fonda-

mentali per lo sviluppo della malattia. Diversi studi hanno evidenziato aumento della sieropositività dell'EBV nei pazienti affetti da SM (in maniera indipendente dallo stato HLA-DRB1). Si è osservato invece che l'infezione a distanza di CMV e HSV-1 in individui HLA-DRB1 positivi riduce il rischio di SM di oltre il 70%, mentre tale rischio è aumentato di oltre 4 volte negli individui HLA-DRB1 negativi ⁽⁴⁾.

In riferimento alle vaccinazioni non è stata trovata alcuna correlazione fra il vaccino anti-epatite B e successivo sviluppo di SM, mentre l'esposizione al fumo passivo rappresenta un elemento di rischio rilevante per l'insorgenza della patologia (circa il doppio rispetto alla popolazione di controllo) ^(5,6).

A differenza dell'adulto non è noto l'effetto della vitamina D per lo svi-

luppo della malattia, mentre si è osservata una correlazione diretta con i rischi di ricaduta.

Il fattore di rischio genetico più studiato è l'HLA-DRB1 che, se presente, aumenta la probabilità di sviluppo della malattia da 2 a 4 volte come nell'adulto ⁽⁷⁾.

Epidemiologia

I tassi di prevalenza di insorgenza della SM pediatrica variano dal 2,2% al 4,4 % di tutti i casi di SM (in alcuni Centri tale percentuale arriva fino al 10%). In generale l'insorgenza prima dei 10 anni è rara e costituisce circa il 20% dei casi pediatrici ^(7,8).

L'incidenza della SM pediatrica è di 0,51/100.000/anno, mentre per le altre forme di demielinizzazione acuta è di 1,66/100.000/anno (neurite ottica, ADEM, mielite trasversa). Prima dei 6 anni il rapporto maschi-femmine è di 0,8:1; mentre negli anni successivi è simile alle forme dell'adulto ^(9,10).

Caratteristiche cliniche e approccio diagnostico

La SM in età pediatrica comporta molteplici problematiche sociali e personali. In particolare disturbi dell'umore, preoccupazione per il futuro, disturbi relazionali, deterioramento cognitivo (presente in circa il 30-70% dei bambini) soprattutto nei domini riguardanti la memoria, l'attenzione, il funzionamento esecutivo ed evidenziandosi principalmente con scarsa prestazione scolastica ⁽¹⁾.

Il punteggio EDSS, indice di disabilità, nelle forme pediatriche è di solito più basso rispetto agli adulti. In genere, il valore di 4 viene raggiunto dopo circa 20 anni nella SM pediatrica contro i 10 anni della forma adulta.

È da considerare comunque che tale punteggio, indice di specifici deficit neurologici particolarmente disabili-

tanti, è raggiunto in genere in un'età di circa 10 anni più giovane che nell'adulto con maggiori ripercussioni dannose sulla famiglia e sul lavoro ⁽¹⁰⁾.

I sintomi iniziali della sclerosi multipla variano in modo significativo, spesso con difficoltà nell'individuare sintomi modesti come alterazioni delle sensibilità. Frequentemente il sintomo iniziale può essere una encefalopatia (tipo l'ADEM) o una neuropatia ottica ad esordio con un episodio convulsivo.

Il decorso è in genere recidivante-remittente con tasso di recidive variabile fra lo 0,38% e lo 0,87% nei primi 10 anni ⁽¹¹⁾. In generale, la sclerosi multipla pediatrica, in particolare nel paziente più piccolo, presenta caratteristiche atipiche quali febbre, encefalopatia, assenza di BO, aumento di leucociti liquorali. La valutazione diagnostica è basata su anamnesi, esame fisico, esami ematochimici, liquorali e di *neuroimaging* ⁽¹²⁾. La diagnosi differenziale deve essere fatta con:

- **patologie endocrine:** disturbi della tiroide, diabete mellito;
- **malattie autoimmunitarie:** lupus eritematoso sistemico (LES), neurosarcoide, sindrome di Sjögren, sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APLS, *antiphospholipid antibody syndrome*), malattia di Behçet, angioite isolata;
- **malattie mitocondriali:** sindrome MERRF (epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate, *Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers*), encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi tipo ictus (MELAS, *mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON, *Leber's Hereditary Optic Neuropathy*), sindrome di Leigh, sindrome di Kearns-Sayre;

- **leucodistrofie:** leucodistrofia metacromatica, adrenoleucodistrofia, malattia di Krabbe, malattia di Pelizaeus-Merzbacher, malattia di Refsum, leucoencefalopatia con coinvolgimento del tronco cerebrale e del midollo spinale e livelli elevati di lattato, malattia di Wilson, malattia di Fabry, malattia di Alexander;
- **malattie genetico-metaboliche:** errori del metabolismo, aminoacidurie;
- **patologia infettive:** neuroborreliosi (malattia di Lyme), encefalite da HSV, infezione da HIV, neurocisticercosi, infezione post-streptococcica, ascesso, neurosifilide, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), malattia di Whipple;
- **patologie vascolari:** arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL, *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), malattia di Moyamoya, dissezione carotidea;
- **altre malattie demielinizzanti:** sindrome clinicamente isolata, ADEM, neurite ottica, mielite trasversa, neuromielite ottica (NMO) post-vaccinazione, encefalopatia necrotizzante acuta;
- **deficit nutrizionali:** carenza di vitamina B12, vitamina E o folati; celiachia;
- **neoplasie:** linfoma, astrocitoma, medulloblastoma, metastasi;
- **Alterazioni tossiche:** radiazioni, chemioterapia (metotrexato, ciclosporina, citosina-araboside), mielinosi extrapontina;
- **altro:** istiocitosi a cellule di Langerhans, linfoistiocitosi emofagocitica.

L'esame del liquor nella SM pediatrica varia in base all'età. In genere prima

degli 11 anni è presente una neutrofilia, successivamente si evidenzia un aumento dei linfociti.

Le BO sono in genere presenti nei bambini più grandi o negli adolescenti (a differenza dell'ADEM dove la positività delle BO varia dallo 0% al 29%)^(13, 14). L'indice IgG è elevato nel 68% dei pazienti di età superiore a 11 anni^(9, 15). Nella SM pediatrica le lesioni alla RM (iperintensità T2) possono essere più rare che nell'adulto, mentre sono più frequenti le altre lesioni (T1) in particolare a livello del tronco e del cervelletto. Le lesioni della sostanza bianca periventricolare non sono specifiche per la SM, poiché sono osservate anche in altre malattie demielinizzanti del SNC come la NMO. Altre indagini strumentali nella SM pediatrica sono i potenziali evocati vi-

sivi (PEV) e la tomografia a coerenza ottica o OCT (*Optical Coherence Tomography*). I potenziali evocati visivi indicano spesso una lesione pregressa ed asintomatica dei nervi ottici.

Approccio terapeutico

Nonostante le terapie di I e II linea approvate per il trattamento della SM siano largamente impiegate nelle fasce di età che comprendono bambini e adolescenti, la gran parte di esse viene usata *off-label*, poiché mai formalmente valutate in queste fasce di età. L'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* (IPMSS), al riguardo, ha prodotto il seguente documento (Fig. 2):

- I pazienti con SM in età pediatrica dovrebbero essere considerati per il trattamento sia con interferone beta (IFN β), sia con glatiramer acetato

(GA), quali farmaci di prima linea, a meno che non esista una specifica controindicazione all'uso dei due farmaci

- Se la decisione di iniziare DMT (*Disease Modifying Therapy*) è stata presa, la terapia deve essere iniziata il più rapidamente possibile, persino se si è di fronte a recenti riesacerbazioni o in corso di riesacerbazione e concomitante trattamento con steroidi.

Per quanto concerne il monitoraggio clinico, bisogna:

- valutare lo stato di salute, la tollerabilità, l'aderenza al trattamento (neurologo, pediatra, altro operatore sanitario) ogni 4 mesi circa;
- eseguire valutazione neurologica ogni 6 mesi;
- eseguire valutazione neurologica in

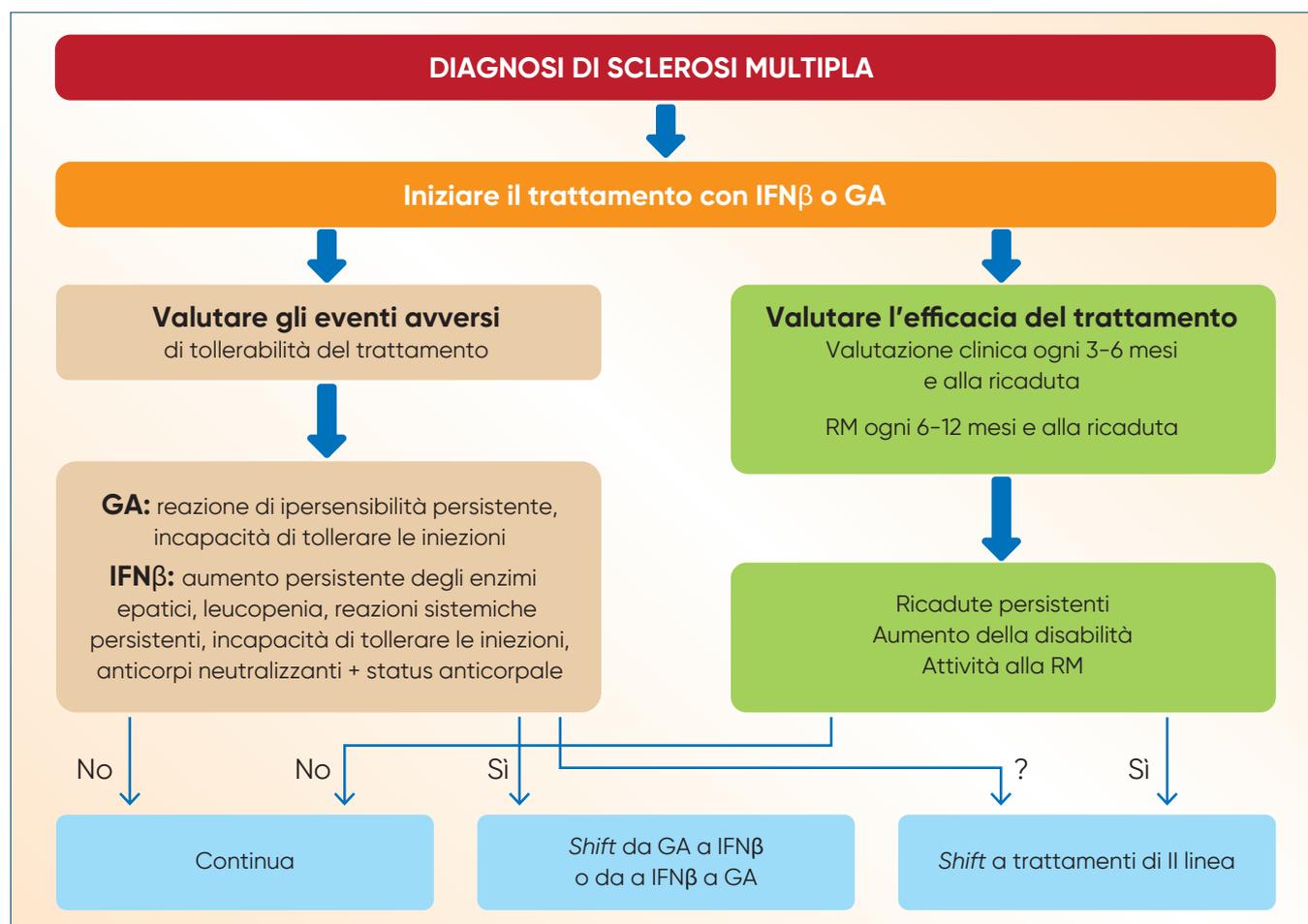


Figura 2. Diagramma che mostra i principali step nel trattamento della SM pediatrica (ref. 18).

caso di riesacerbazione;

- eseguire Risonanza Magnetica almeno su base annua;
- eseguire Risonanza Magnetica del midollo spinale al basale e successivamente in base all'evoluzione clinica.

In caso di inadeguata risposta alla terapia, le varie opzioni prevedono il passaggio a farmaci di II linea, piuttosto che passare da interferone a copolimero o viceversa. Il natalizumab, sulla base dei dati disponibili (classe IV) nei bambini con SM si

è dimostrato efficace nel ridurre ricadute cliniche e di RM nella gran parte dei casi, al punto che questo farmaco può rappresentare una valida alternativa per i pazienti che in età pediatrica soddisfino i criteri della malattia attiva in corso di trattamento^(16, 17). In conclusione, bambini e adolescenti con SM sono ad elevato rischio di sviluppare gravi sequele fisiche ed accumulare deterioramento cognitivo. Le conoscenze maturate sull'uso delle DMTs negli adulti (fase preco-

ce e lungo termine) sono a favore di un loro impiego precoce anche in età pediatrica. Dalle considerazioni ampiamente espresse, emerge sempre più chiara la posizione di un maggiore riguardo agli aspetti di sicurezza specie con i nuovi farmaci in età pediatrica. Dei trattamenti sopra descritti, gli studi pubblicati hanno fornito la maggior parte delle informazioni per gli interferoni beta. I dati relativi alle altre terapie sono limitati o inesistenti nei bambini⁽¹⁸⁾ ■

Bibliografia

1. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S7-12.
2. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7.
3. Chitnis T. Pediatric multiple sclerosis. *Neurologist*. 2006;12(6):299-310
4. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2011;76(23):1989-95.
5. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology*. 2009;72(10):873-80.
6. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, et al. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2589-95.
7. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 May. 67(5):618-24
8. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997;3(1):43-6.
9. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
10. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, et al. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology*. 2011;77(12):1143-8.
11. Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010;75(13):1134-40.
12. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology*. 2005;64(5):891-4.
13. Hahn JS, Pohl D, Rensel M, et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(16 Suppl 2):S13-22.
14. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallée L, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr*. 2004;144(2):246-52.
15. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002;59(12):1922-8.
16. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):911-23.
17. Ghezzi A, Goretti B, Portaccio E, et al. Cognitive impairment in pediatric multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 2):S215-8.
18. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, et al. Pediatric multiple sclerosis: conventional first-line treatment and general management. *Neurology*. 2016;87(9 Suppl 2):S97-S102.