

LE MALATTIE DEMIELINIZZANTI NEL BAMBINO E NELL'ADOLESCENTE: NON SOLO SCLEROSI MULTIPLA

I contributi di Carrozzi e coll.¹ e Dal Bo e coll.² pubblicati nel Focus di questo numero di *Medico e Bambino* affrontano il problema delle malattie demielinizzanti in età evolutiva. Si tratta di un ambito di patologie di grande interesse per il quale negli ultimi anni si è assistito a importanti avanzamenti in termini di comprensione della patogenesi (basti pensare al ruolo dei difetti della plasticità sinaptica nella progressione della sclerosi multipla o al riconoscimento dei microRNA come *marker* della malattia, o alla identificazione degli anticorpi anti-glicoproteina oligodendrocita della mielina (anti-MOG) e anti-acquaporina-4 (anti-AQP4), descrizione di nuove entità nosografiche, identificazione di *marker* di prognosi e opzioni terapeutiche.

Il contributo di Carrozzi e coll.¹ ci guida nell'inquadramento della sclerosi multipla (SM) che ancora oggi, a distanza di oltre 150 anni dalla sua definizione clinica (Jean Martin Charcot, 1869) è in grado di ingannare nella sua presentazione il clinico più esperto. Questo è vero soprattutto in età pediatrica, dove la malattia è assai meno frequente che nell'adulto, con un esordio prima dei 16 anni nel 3-10% dei casi e sotto i 10 anni solo nell'1%. Come gli Autori puntualizzano bene nell'articolo, la diagnosi di SM si avvale di criteri precisi: clinici, laboratoristici e radiologici. Tuttavia, dall'esperienza dei Centri di riferimento, è noto come sia concreto il rischio di ricondurre qualunque lesione che coinvolga la sostanza bianca cerebrale o midollare a questa patologia. Lo si fa spesso per l'ansia dei dottori di dare un nome a una malattia e di darne uno che porti verso una terra conosciuta e a una patologia trattabile. Non è però infrequente rendersi conto, magari a distanza di tempo e di trattamenti, che la diagnosi non era quella corretta. L'errore è secondario alla permissività dei criteri di definizione della SM, i quali hanno numerosi punti in comune con altre patologie, infiammatorie e non, del sistema nervoso centrale (SNC). Per esempio, le caratteristiche radiologiche possono apparire analoghe a quelle di alcune patologie lesionali (quando in presenza di lesioni "pseudotumorali"), disimmuni (linfocitocitosi emofagocitica, vasculiti), infettive (in particolare virali) o persino di malattie metaboliche (alcune leucoencefalopatie).

Anche gli esami di laboratorio su liquor cefalorachidiano possono essere indicativi ma non patognomonic: la pleiocitosi liquorale, la presenza di iperproteinorachia e anche le bande oligoclonali, sebbene siano tutti elementi che di frequente si riscontrano nei pazienti, possono mancare del tutto. L'aggiornamento dei criteri diagnostici di McDonald nel 2017³, l'identificazione di anticorpi associati a entità nosografiche distinte, quali la NMOSD (spettro dei disordini della neuro-mielite ottica, associata ad anticorpi anti-AQP4), e le MOGAD (forme demielinizzanti con positività degli anticorpi anti-MOG), insieme agli studi di risonanza magnetica, consentono oggi una miglior diagnostica differenziale nell'ambito delle malattie demielinizzanti, utile in termini di proposta terapeutica e soprattutto nella formulazione della prognosi.

In termini pragmatici partiamo dalla prima manifestazione di una malattia demielinizzante (ADS, secondo l'acronimo anglosassone: *Acquired Demyelinating Syndrome*), e diamo

per acquisito che un neuroradiologo esperto abbia correttamente identificato la presenza di un processo demielinizzante ed escluso le diagnosi differenziali sopra citate. Sappiamo che il primo evento demielinizzante può essere identificato come CIS (*Clinically Isolated Syndrome*) e rimanere unico o evolvere verso una SM, può rappresentare la manifestazione di ADEM, o di MOGAD o, molto più raramente nel bambino, di NMOSD associata ad anticorpi anti-AQP4.

Dopo un episodio di ADS, la proporzione di pazienti pediatriche che evolve in SM varia, a seconda degli studi, fra il 15% e il 45%.

Secondo uno studio prospettico condotto su 324 bambini e adolescenti con ADS⁴ i criteri di McDonald 2017 consentono di predire la diagnosi di SM con una sensibilità del 71% e una specificità del 95% anche in età pediatrica. L'aggiornamento dei criteri diagnostici ha dunque comportato un importante aumento della capacità di diagnosi, essendo la sensibilità del test cresciuta dal 53% (criteri 2010) al 71% (criteri 2017). Secondo lo stesso studio, i dati paraclinici più importanti nel predire correttamente la diagnosi di SM sono: la presenza di lesioni ipointense in T1, di lesioni captanti gadolinio, la presenza di lesioni in sede periventricolare, la presenza di bande oligoclonali e l'assenza di anticorpi anti-MOG.

Il problema diagnostico maggiore riguarda i bambini sotto gli undici anni di età, dove i criteri di riferimento a disposizione del 2013 dell'*International Pediatric Multiple Sclerosis Group*⁵ sono meno efficaci. Considerati gli avanzamenti recenti nelle tecniche di indagine immunologiche e di *imaging*, è auspicabile che anche i criteri per l'età pediatrica vengano aggiornati.

La diagnosi di SM, come ben riassunto nell'articolo di Dal Bo e coll.² implica la diagnosi differenziale con altre entità che possono esordire con una ADS fra cui le MOGAD, di recente definizione.

Lo spettro di presentazioni delle MOGAD è assai ampio: dalle neuriti ottiche isolate alle mieliti trasverse, a una forma di encefalopatia acuta con stato di male epilettico refrattario. Il dosaggio degli anticorpi anti-MOG sul siero è raccomandato nei pazienti con sospetta patologia demielinizzante, possibilmente titolando tali anticorpi in modo da poterne monitorare l'andamento nel tempo e prevedere eventuali recidive di malattia.

Ci si potrebbe domandare se distinguere una malattia dall'altra sia davvero così importante, visto che il trattamento d'attacco si risolve costantemente in steroide ad alte dosi più o meno immunoglobuline e/o plasmateresi. In realtà il fatto che entità diverse rispondano alla stessa terapia in acuto ci dà il vantaggio temporale per effettuare tutte le indagini utili a una diagnosi precisa cui potranno fare seguito trattamenti specifici, e una più accurata formulazione della prognosi.

Stiamo inoltre imparando che alcune terapie croniche sono efficaci in alcune malattie demielinizzanti, ma inefficaci o addirittura dannose in altre (ad esempio l'interferone è controindicato nelle forme associate ad anticorpi anti-AQP4).

Tornando alla SM, l'importanza di una diagnosi precoce è oggi più che mai necessaria, visto il costante incremento di trattamenti già disponibili o di *trial* in corso e futuri. Anche in età pediatrica sono infatti ormai considerate sicure ed efficaci terapie di prima linea come l'interferone, il glatiramer aceta-

to che però non conserva efficacia nel medio lungo termine (anche per la difficoltà a mantenere l'aderenza al trattamento trattandosi di somministrazioni per via sottocutanea); sono allo studio farmaci orali come il metilfumarato e la teriflunomide. La seconda linea vede prima di tutto il natalizumab e il fingolimod, entrambi ancora però non utilizzabili, se non dopo il superamento di un lungo iter burocratico per ottenere l'autorizzazione al trattamento sotto i 12 e i 10 anni di età, rispettivamente. Anche nell'ambito terapeutico, dunque, la fascia più scoperta rimane quella dei bambini in età pre-pubere. L'accesso ad altre terapie immunosoppressive di seconda linea, già in uso o in fase sperimentate nell'adulto, comporta rischi aggiuntivi, quali la riduzione della fertilità o (per la disregolazione indotta dalla immunomodulazione) il rischio di sviluppare altre malattie autoimmuni o neoplasie.

I due articoli ben evidenziano le differenze di presentazione clinica ed evoluzione della SM in età pediatrica (POMS), sottolineano l'importanza di un approccio multidisciplinare e, come per tutte le malattie croniche a esordio infantile, la necessità di pianificare il processo di transizione della cura in età adulta.

I pazienti con POMS sperimentano in genere un esordio di malattia più aggressivo e disabilitante rispetto all'adulto, con un alto tasso di ricadute di malattia, verosimilmente in conseguenza della più rilevante componente infiammatoria della malattia rispetto alla forma adulta. Fortunatamente però le capacità di recupero sono migliori, e questo spiega la più lenta progressione della malattia verso un quadro di disabilità permanente. Uno studio del 2007 pubblicato sul *New England Journal of Medicine*⁶ riportava una evoluzione verso una forma progressiva con disabilità permanente dopo un periodo medio di 28 anni, mentre negli adulti questo avviene in media dopo 18 anni. Nonostante il lungo intervallo di tempo tra esordio e disabilità, la precocità di esordio comporta che la disabilità venga raggiunta a una età media di 41 anni, cioè 11 anni prima della media (52 anni) osservata nei pazienti con malattia a esordio adulto.

Questi dati sull'evoluzione della malattia sono destinati ad avere importanti progressi in seguito al miglioramento delle cure, alla disponibilità di trattamenti nuovi, in particolare dei farmaci *disease modifying*. Diversi studi hanno dimostrato la riduzione del rischio di raggiungere una disabilità moderata/grave nei pazienti con esordio di SM in età adulta. Dati incoraggianti anche per i pazienti pediatrici ci provengono da uno studio italiano pubblicato recentemente su *JAMA Neurology*⁷. Gli Autori hanno comparato l'evoluzione a lungo termine di 3198 pazienti con POMS in cui la diagnosi era stata posta in 4 epoche diverse (prima del 1993, tra il 1993 e il 1999, tra il 2000 e il 2006, e tra 2007 e 2013). Il rischio cumulativo di raggiungere una disabilità medio-grave (valutata in modo standardizzato con la scala per disabilità EDSS) è progressivamente diminuito fino al 50-70% nelle epoche più recenti. È verosimile che ulteriori miglioramenti si possano realizzare con il più diffuso impiego di farmaci di seconda linea altamente efficaci e specifici.

Un aspetto importante della POMS è l'impatto della malattia sulle funzioni cognitive. Questo aspetto è stato a lungo trascurato. La SM è stata tradizionalmente considerata una malattia esclusiva della sostanza bianca senza impatto sulle fun-

zioni superiori, e nella forma a esordio adulto il declino cognitivo è in effetti lento e probabilmente anche nelle fasi più avanzate ritenuto meno invalidante della disabilità motoria. La maggior parte degli studi sull'evoluzione a lungo termine riporta come indice di disabilità il punteggio della scala DESS, che valuta essenzialmente le funzioni e l'autonomia motoria. In realtà anche la SM, come la maggior parte delle malattie neurologiche a esordio in età evolutiva interferisce con i processi cognitivi. Negli ultimi anni alcuni studi hanno documentato la comparsa di deterioramento cognitivo con maggior compromissione dell'attenzione e delle funzioni esecutive in una percentuale elevata di pazienti, con un tasso di progressione decisamente più rapido di quanto osservato nelle forme dell'adulto. Questo si traduce in difficoltà nella carriera scolastica e, più a lungo termine, nell'attività lavorativa e nella vita sociale. I meccanismi sottostanti al più rapido declino cognitivo non sono noti: l'ipotesi che la neuroinfiammazione interferisca con il neurosviluppo alterando la plasticità cerebrale più di quanto non avvenga nell'adulto rappresenta un interessante campo di studio. L'insieme dei dati a disposizione impone la raccomandazione di un accurato e adeguato follow-up delle funzioni cognitive e dell'adattamento psicosociale nei bambini e negli adolescenti e che questi aspetti debbano rientrare nella valutazione di efficacia delle terapie, sia nella pratica clinica che nei trial, con nuovi farmaci.

Bibliografia

1. Carrozzi M, Iacono A, Gortani G, Piscaglia MG, Marchetti F, Barbi E. La sclerosi multipla in età pediatrica e adolescenziale. *Medico e Bambino* 2023;42(4):220-30. doi: 10.53126/MEB42220.
2. Dal Bo S, Ruscelli M, Cenni P, Piscaglia MG, D'eliseo D, Marchetti F. Disturbi demielinizzanti nel bambino e nell'adolescente: ADEM, neurite ottica e MOGAD. *Medico e Bambino* 2023;42(4):231-6. doi: 10.53126/MEB42231.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
4. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(3):191-204. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30026-9.
5. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. 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. doi: 10.1177/1352458513484547.
6. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356(25):2603-13. doi: 10.1056/NEJMoa067597.
7. Baroncini D, Simone M, Iaffaldano P, et al; Italian MS registry. Risk of Persistent Disability in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2021;78(6):726-35. doi: 10.1001/jama-neurol.2021.1008.

Tiziana Granata

Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche,
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano