

**I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI**

**UN DUBBIOSO ESORDIO DI SCLEROSI MULTIPLA**

Prisca Largo<sup>1</sup>, Francesca Greco<sup>2</sup>, Emanuela Claudia Turco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università di Parma

<sup>3</sup>MD Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, AOU di Parma

**Indirizzo per corrispondenza:** priscalar@live.it

A. è una bambina senegalese di 8 anni che giungeva alla nostra attenzione inviata dallo specialista ortopedico per difficoltà a mantenere la stazione eretta durante una visita eseguita per dolore alla spalla destra e al ginocchio sinistro, manifestatisi in seguito a una caduta accidentale. Presso la nostra Accettazione, all'obiettività neurologica, la paziente appariva vigile e reattiva, e presentava strabismo convergente all'occhio sinistro, lieve asimmetria della rima orale in dinamica, restanti nervi cranici indenni. Si evidenziava inoltre ipostenia e ipotonia dell'emilato destro con Babinski positivo bilateralmente, difficoltà a mantenere la posizione eretta e marcia possibile solo con sostegno. La restante obiettività clinica generale era nei limiti. Dall'anamnesi emergeva che la bambina aveva iniziato a manifestare già dal primo anno di età ptosi, strabismo e nistagmo unilaterali sinistri, per i quali aveva eseguito una valutazione neuroradiologica riferita negativa in un quadro di mielinizzazione compatibile con l'età. Successivamente la bambina aveva vissuto in Senegal e al ritorno in Italia, 6 anni dopo, era stata eseguita, presso un altro Centro, una valutazione oculistica con riscontro di subatrofia ottica sinistra e controllo neuroradiologico che evidenziava molteplici alterazioni della sostanza bianca sovra- e sotto-tentoriale in un quadro ancora in corso di definizione diagnostica.

Negli ultimi 15 giorni A. riferiva frequenti cadute e difficoltà a tenere gli oggetti. Visto il reperto clinico e la mancanza di documentazione pregressa, si decideva di ricoverare la bambina per proseguire le cure e gli accertamenti del caso.

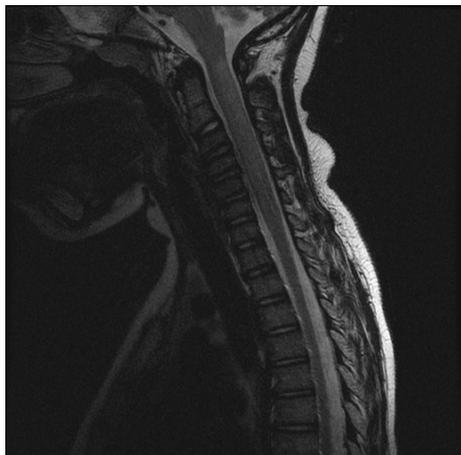
Durante il ricovero è stata eseguita RM di encefalo e midollo con mezzo di contrasto, che confermava la presenza di aree di alterato segnale già note a livello sovra- e sotto-tentoriale e il coinvolgimento midollare a livello di C1-C2, C4-C5, D10-D11, queste ultime con *enhancement* al contrasto, alterazioni compatibili con lesioni demielinizzanti ad andamento recidivante-remittente in fase attiva (Figure 1-3).



**Figura 1.** RM, sequenza flair assiale: focolai di demielinizzazione in sede sovra-tentoriale a sinistra a livello del giro frontale medio, corticale-iuxtacorticale in corrispondenza della corona radiata con estensione al centro semiovale.



**Figura 2.** RM, sequenza sagittale.



**Figura 3.** RM: rigonfiamento del midollo cervicale e confluenza delle lesioni midollari in un'unica estesa placca di demielinizzazione che si estende dalla giunzione bulbo-midollare sino a C6.

Successivamente è stata eseguita rachicentesi con determinazione delle bande oligoclonali, con riscontro di 35.000 leucociti/mm<sup>3</sup>, presenza di n > 6 bande oligoclonali liquorali (criterio interpretativo 2). Ad approfondimento diagnostico sono state eseguite: ricerca di anticorpi anti EBV (con riscontro di infezione pregressa), anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG risultati negativi, potenziali motori evocati che evidenziavano un aumento del tempo di conduzione motorio centrale e potenziali evocati somatosensoriali, con riscontro di aumento della latenza e riduzione dell'ampiezza di conduzione dello stimolo nervoso. Si intraprendeva quindi terapia con metilprednisolone 750 mg/die per 5 giorni. Data la permanenza di importanti deficit funzionali si eseguiva secondo ciclo di terapia cortisonica ev. Al controllo radiologico eseguito a un mese di distanza si registrava la comparsa di nuove lesioni demielinizzanti e si decideva quindi di intraprendere terapia endovenosa con immunoglobuline. Successivamente si è assistito a un netto miglioramento delle condizioni generali con persistenza solo di minime note atassiche. È stata inoltre intrapresa valutazione neurocognitiva che ha evidenziato QI verbale nella norma per età (QI 96 scala WISC III). Non è stato invece possibile valutare il quoziente intellettivo di *performance* a causa della compromissione motoria in atto.

### Discussione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica che colpisce le strutture cerebrali, il midollo spinale e il nervo ottico; si manifesta con episodi acuti a carattere neurologico separati nel tempo e nelle sedi fisiche di danno. La SM colpisce in età pediatrica (sotto i 16 anni) nello

0,4-10,5% dei casi, con una maggior incidenza nei maschi tra i 6 e i 12 anni e nelle femmine sopra i 12 anni, in maniera paragonabile all'incidenza nell'età adulta.

La patogenesi non è del tutto chiara; l'ipotesi genetica non è sostenuta da alcuna evidenza, anche se si presume che fattori ambientali e infettivi possano influire sulla base di predisposizioni a carico di alterazioni o ipersensibilità della risposta immune. In particolare si è visto che i pazienti affetti da SM presentano un'alterazione nella risposta cellulo-mediata sia della linea T (con iperattività dei Th1 rispetto ai Th2) che della linea B (con iperproduzione di immunoglobuline a livello tecale e produzione di autoanticorpi diretti contro componenti della mielina) riconducendo a un quadro pro-infiammatorio che risulta in demielinizzazione assonale, perdita assonale e rigenerazione, sia della sostanza grigia che della sostanza bianca.

L'andamento della patologia è quindi caratterizzato dal manifestarsi di queste lesioni e dal loro andamento nel tempo. I criteri diagnostici per la SM pediatrica sono gli stessi di quelli della SM nell'adulto (ovvero evidenza di lesioni diagnosticate clinicamente, radiologicamente, tramite potenziali evocati o analisi del liquor, occorse in tempi e sedi diverse).

Da diversi studi di casistica emergono alcune differenze tra la SM a esordio pediatrico e quella a esordio dopo i 18 anni. In particolare, i sintomi iniziali nel bambino sono caratterizzati soprattutto da neurite ottica isolata e disfunzioni cerebrali focali isolate, mentre segni di lesioni dei lunghi tratti neuronali sono più frequenti nell'adulto. Inoltre nel bambino tali sintomi sono spesso accompagnati da quadri simil-encefalitici che possono porre problemi di diagnosi differenziale con forme infettive o autoimmuni *ADEM-like*.

Nel bambino inoltre si è visto che l'andamento è tipicamente di tipo recidivante-remittente, e la conversione nella forma progressiva impiega circa 10 anni di più a manifestarsi che non nelle forme a esordio nell'età adulta. Considerando però la precoce età di esordio nel bambino, il raggiungimento di un livello di disabilità avanzato è anticipato di circa 10 anni rispetto all'adulto, nonostante la maggior lentezza nella progressione della malattia.

Il livello di disabilità e quindi la progressione della malattia viene stabilita da scale di valutazione di cui la più utilizzata è la EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) che valuta sostanzialmente la capacità di mantenere la deambulazione autonoma senza sostegno per una certa distanza e la riduzione progressiva di tale abilità. Il livello di disabilità può manifestarsi con un certo punteggio all'esordio e successivamente risolversi dopo la fase acuta, per poi nuovamente progredire in una nuova riascerbazione. Nel bambino, inoltre, è stato visto che vi può essere, in associazione ai sintomi neurologici più specifici, un deterioramento cognitivo precoce e altrettanto progressivo, che sottolinea come la SM non sia una patologia be-

nigna e che necessita di un rapido provvedimento terapeutico già al suo esordio.

Dal punto di vista terapeutico non esistono farmaci che portino a una completa guarigione dalla patologia; l'intento del trattamento è quello di modificare l'andamento della stessa ritardandone le complicanze. A tale scopo vengono utilizzati farmaci corticosteroidi ad alte dosi e/o Ig ev nelle ricadute e terapie immunomodulanti di prima e seconda linea nei periodi intercritici.

Tra i farmaci di prima linea in Europa è attualmente autorizzato l'uso di interferone beta-1a e glatiramer acetato (polimero composto da 4 aminoacidi presenti nella proteina basica della mielina), i quali presentano lo stesso profilo di sicurezza e di efficacia dimostrati nella popolazione adulta. In caso di mancata risposta dopo 6 mesi o intolleranza al farmaco (tra gli effetti collaterali dell'interferone ricordiamo febbre, mialgia, cefalea, sintomi gastrointestinali, epatotossicità, alterazioni tiroidee e dell'ematopoiesi) è consigliato passare a farmaci di seconda linea. Nessuno dei farmaci di seconda linea utilizzati nell'adulto è però stato controllato con *trial* randomizzati nella popolazione pediatrica. Tra questi farmaci ricordiamo il natalizumab, anticorpo monoclonale legante la subunità alfa4 delle integrine alfa4beta1; il mitoxantrone, chemioterapico inibitore della topoisomerasi II; la ciclofosfamide; il rituximab e il fingolimod, modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato. Attualmente sono in studio *trial* per terapia orale con fingolimod, dimetil fumarato e teriflunomide.

### Conclusioni

La sclerosi multipla è una malattia che raramente si manifesta in età pediatrica, e ancor meno sotto l'anno di età (casi aneddotici riportati in letteratura). Nel particolare caso della nostra piccola paziente, l'insorgenza del sintomo of-

talmologico nel primo anno di vita, pur in assenza di chiare alterazioni neuroradiologiche in un'epoca in cui la mielinizzazione non è ancora completa, non ci ha portato a escludere che si sia trattato di un esordio precoce di SM.

### Bibliografia di riferimento

- Angeli C, Battisin L. Neurologia Clinica. Società editrice esculapio, prima edizione, 2014.
- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, Devonshire V, Sadvovnick D; University of British Columbia MS Clinic Neurologists. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59(7):1006-10.
- Ferreira ML, Machado MI, Dantas MJ, Moreira AJ, Souza AM. Pediatric multiple sclerosis analysis of clinical and epidemiological aspects according to National MS Society Consensus 2007. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(3B):665-70.
- Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: conventional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S97-S102.
- Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, et al. Multiple sclerosis in Pediatrics: current concepts and treatment options. *Neurol Ther* 2016;5(2):131-43.
- Kliegman R, Stanton B, et al. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Elsevier, 19th edition.
- Renoux C1, Vukusic S, Confavreux C. The natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(9):897-904.
- Verhelst H, De Waele L, Deconinck N, Ceulemans B, Willekens B, Van Coster R. Multiple sclerosis in Belgian children: a multicentre retrospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(2):358-66.