

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE PEDIATRICHE
XXII Ciclo**

CATERINA MARIA LUCIA NUCIFORA

**STUDIO SULLA SCLEROSI MULTIPLA
IN ETÀ INFANTILE
CON DISAMINA DI AMPIA CASISTICA NAZIONALE**

**Coordinatore del Dottorato di Ricerca
Chiar.mo prof. GIOVANNI SORGE**

**Relatore
Chiar.mo prof. LORENZO PAVONE**

SUDIO SULLA SCLEROSI MULTIPLA IN ETÀ INFANTILE CON DISAMINA DI AMPIA CASISTICA NAZIONALE

Abstract

Pediatric multiple sclerosis (MS) accounts for up to 5% of all MS cases (early onset multiple sclerosis, EOMS). An onset before 10 years of age is considered exceptional, and the reported figures range from 0.2% to 0.7% of total scores (very early onset multiple sclerosis, VEOMS). In actual fact, MS cases in the pediatric age group may have been underestimated due to the heterogeneity of clinical patterns seen at onset and especially in patients with very early onset MS because of some clinical syndromes resembling MS (e.g., ADEM, etc.) which make the diagnosis extremely difficult. We have built a database with information from more than 110 patients with pediatric onset multiple sclerosis coming from different Italian centers for demyelinating diseases (the database is still expanding and new patients continue to be added). So far we analyzed data from 62 patients, which we divided into two groups to separate those for whom the onset of the disease was before 8 years of age (22 patients) from the others (40 patients). We

examined key features of each group, focusing on: main clinical features, natural history, outcome, laboratory findings, neurophysiology results, and neuroimaging data. We also investigated the relevance of other features such as gender, age at onset, family history, developmental milestones before onset and associated diseases, initial diagnosis other than MS, symptoms of relapses, treatment etc. In line with the few previous studies on pediatric MS, the data we collected suggests that pediatric MS presents some peculiarities which make it differ from the adult onset form. Notably, it emerges that: the male/female ratio is lower in the group of patients with onset < 8 years; pediatric onset MS patients, especially those with onset < 8 years, are more likely to have seizures and brainstem and cerebellar symptoms than adults, and are less likely to have spinal cord symptoms than adults; often the initial diagnosis in patients with onset < 8 years is that of cerebellar ataxia or ADEM; patients with pediatric onset multiple sclerosis mostly experience a relapsing-remitting course, a higher relapse rate and a faster recovery from exacerbations compared to patients with adult onset MS; pediatric onset MS seems to have a slower progression of disability than adult onset MS, but after 16-20 years the disease leads to invalidity and becomes progressive. Most of

the patients we studied were treated with steroids and had a faster recovery from exacerbations; however even those who did not receive treatment had a fast recovery which suggests that pediatric onset MS may be more benign than adult onset during the first decade from onset.

SCLEROSI MULTIPLA IN ETÀ INFANTILE

Definizione

La Sclerosi multipla è la più frequente malattia demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale (SNC) del giovane adulto. E' caratterizzata da aree disseminate di demielinizzazione di tipo infiammatorio - non-vasculitico - a carico della sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale e da danno assonale (1).

Epidemiologia

La malattia colpisce soprattutto i soggetti di età compresa tra 20 e 40 anni (*adult onset multiple sclerosis, AOMS*) con una prevalenza pari allo 0,12% (circa 1:800-1000 individui nella popolazione generale) (2).

Solo nel 2,7 % - 5 % la malattia ha esordio tra gli 11 ed i 16 anni di vita (*early onset multiple sclerosis, EOMS*) (3,4) e solo nello 0,2 % - 0,7% dei casi si manifesta prima dei 10 anni di età (*very early onset multiple sclerosis, VEOMS*). In effetti, l'esordio prima dei 10 anni di età è attualmente ritenuto eccezionale (2,5,6) probabilmente perché la SM viene sottostimata in questa fascia di età a causa dell'esistenza di un ampio spettro di patologie congenite ed acquisite il cui quadro clinico e strumentale è spesso sovrapponibile a quello della SM (2,7).

La malattia interessa ambedue i sessi, ma prevalentemente il sesso femminile (rapporto maschi/femmine pari a 0/1.5-2), soprattutto nei pazienti con esordio ai 13 ed ai 14 anni di età.

La più alta preponderanza femminile in questa fascia di età avvalorizzerebbe l'ipotesi che gli ormoni sessuali possano avere un ruolo importante nell'esordio della SM (5,8).

La prevalenza della sclerosi multipla (SM) è più alta negli Stati Uniti e nel Canada (0.6%) mentre tende a ridursi nelle regioni tropicali. In Italia è stimata intorno allo 0.03%, con cluster di soggetti affetti in particolari regioni (es. Sardegna).

Geni e suscettibilità

Nonostante la esplosione di conoscenze in campo clinico ma soprattutto sperimentale della neuroimmunologia, della genetica, della virologia e della neuroradiologia la causa della SM rimane a tutt'oggi elusiva.

La sclerosi multipla è una malattia multifattoriale causata dall'interdipendenza tra fattori ambientali e suscettibilità genetica (2).

Tra i diversi fattori ambientali che sembrano influenzare la suscettibilità ad ammalare nella SM e quindi la sua patogenesi vi sono alcuni microorganismi, in particolare Chlamydia Pneumoniae (9) ed Herpes virus 6 (10). il riscontro di specifici anticorpi diretti contro questi agenti patogeni nel siero e nel liquor di individui affetti da SM ha fatto ipotizzare un loro ruolo patogenetico importante, specie nell'iniziare la risposta autoimmune secondo meccanismi di reattività

crociata e di mimetismo molecolare (11). Anche il virus di EBV sembra possa influenzare la suscettibilità ad ammalare nella SM (12).

Diversi studi familiari e su modelli animali hanno evidenziato una forte componente genetica nella patogenesi della SM dimostrata dalla maggiore concordanza della malattia nei gemelli omozigoti (35% circa). Il rischio generale complessivo di ricorrenza familiare è pari al 15 %, è maggiore per i parenti di primo grado rispetto a parenti di secondo o di terzo grado ed è maggiore nei bambini con entrambi i genitori affetti (circa il 20-30 %) rispetto a quelli con un solo genitore affetto (circa il 2 %) (13).

La maggiore o minore familiarità per SM varierebbe inoltre a seconda dell'età di esordio della SM ed è stato riscontrato che una familiarità positiva per SM è meno frequente nei bambini con SM ad

esordio < ai 10 anni di età (10 %) piuttosto che nei bambini con SM ad esordio più tardivo (20 %- 26 %) o nei pazienti adulti (15 %).

Come per altre affezioni autoimmuni si ritiene che la SM sia una malattia poligenica i cui geni non sono portatori di mutazioni che codificano per proteine aberranti bensì esprimono normali set di polimorfismi. Questi possono agire indipendentemente o attraverso fenomeni epistatici (11).

Ciascun polimorfismo potrebbe determinare un effetto parziale su una ipotetica struttura cellulare o recettoriale o su una certa funzione fisiologica. A tale proposito è noto che la suscettibilità ad ammalare di SM, così come per altre malattie autoimmuni, è in parte controllata dai geni di classe I e di classe II del sistema HLA (11).

E' stata di fatto accertata l'associazione fra determinati antigeni MHC II (HLA-DR2, Dw2, DRw15, DQw6, DRB1*1501, DQA1*01012, DQB1*0602) e S.M.

E' stata dimostrata una significativa associazione con l'allele DR 15 e DQ 6 e nelle popolazioni del mediterraneo con l'allele DR 4 (14).

Per quanto riguarda invece l'identificazione di possibili geni candidati diversi studi hanno focalizzato sullo screening di geni relativi al TNF α , al recettore linfocitario T cellulare (TCR), al trasforming growth factor (TGF), alla proteina basica della mielina, alle chemochine, interleuchine ed enzimi proteolitici quali la calpaina (1). Nell'insieme però ad eccezione dell' HLA ed in alcuni studi del TNF α , nessuno di questi ha fornito conclusioni significative (15, 16). Recentemente lo screening dell'intero genoma condotto su un vasto campione di soggetti con SM, sui loro familiari e su controlli ha permesso di identificare

alcune regioni genomiche localizzate sul cr 6p, 17q, 19q ed 1p (17),
codificanti per i geni che influenzerebbero la suscettibilità alla SM.

In età pediatrica gli studi di genetica non sono numerosi. In due recenti studi condotti su gruppi di bambini affetti da SM, sono stati analizzati i polimorfismi della mielina oligodendrocitaria e del tumor necrosis factor alfa (TNF α) senza tuttavia riscontro di alcuna correlazione tra particolari polimorfismi e suscettibilità ad ammalare (18, 19). Inoltre, la tipizzazione HLA di gruppi relativamente piccoli di bambini con SM non ha permesso di evidenziare una significativa associazione con particolari aplotipi. In ogni caso, allo stato attuale, non è ancora possibile stimare il cosiddetto “rischio relativo” di ammalare di SM in presenza di determinati alleli HLA nè è possibile attribuire ad un determinato allele HLA un valore predittivo per quanto riguarda la storia naturale della malattia o la prognosi (11).

Esistono, tuttavia studi che evidenziano un'associazione tra l'allele HLA-DR15 e HLA DR2 ed esordio precoce della SM (20, 21).

In particolare Masterman et al., in uno studio su 948 pazienti svizzeri con SM, hanno evidenziato che i soggetti con HLA DR15 presentavano un esordio più precoce di SM rispetto ai soggetti senza HLA DR15 (20).

Patogenesi

Geni ed ambiente sarebbero dunque responsabili nella SM dell'attivazione di una cascata di eventi che conduce a: 1) coinvolgimento del sistema immunitario; 2) danno infiammatorio acuto della glia e dell'assone; 3) riparazione del danno strutturale e ripristino funzionale; 4) gliosi post-infiammatoria; e 5) in fasi successive, degenerazione assonale. La sequenza di tali eventi determina l'andamento clinico della malattia che è tipicamente caratterizzato da episodi acuti alternati a fasi di recupero funzionale e/o di persistenza del deficit neurologico e da forme recidivanti-remittenti con andamento progressivo (11).

Le maggiori fonti di dati sulla patogenesi della SM derivano dalla realizzazione di modelli sperimentali animali che mimano la SM nell'uomo e da studi di neuropatologia.

L'immunizzazione di topi, ratti o cavie con antigeni proteici della mielina (proteina basica della mielina, myelin basic protein MBP) - costituisce circa il 30% del contenuto proteico totale della mielina ed è estratta da omogenati di tessuto cerebrale autologo o eterologo - è in grado di provocare l'encefalomielite allergica sperimentale (EAS) che ha un quadro clinico e neuropatologico sovrapponibile a quello della SM. La creazione del modello murino di SM (EAS) e gli studi di anatomia patologica delle lesioni demielinizzanti nell'uomo hanno consentito di mettere a punto vari modelli volti a comprendere meglio l'eziopatogenesi della malattia (11).

Nella EAS, l'immunizzazione provoca una risposta autoimmune T-linfocitaria nei confronti della mielina con distruzione della stessa. Infatti, circa 1 o 2 settimane dopo l'immunizzazione gli animali sviluppano estese aree di demielinizzazione cerebrale e spinale con

infiltrati perivascolari di linfociti e macrofagi. Il deficit neurologico che ne consegue è di entità variabile e può avere un decorso acuto, cronico o caratterizzato da ricadute successive. L'EAS non viene indotta in animali depleti di linfociti T, può essere riprodotta in animali sani mediante trasferimento di linfociti T-helper 1 (Th1) CD4+ specifici per gli antigeni della mielina e può essere sperimentalmente bloccata dalla somministrazione di anticorpi contro le molecole MCH di classe II o il CD4. E' noto che i linfociti Th1 producono IL-2, IFN- γ e TNF- β tra le funzioni di questi ultimi si annovera la capacità di attivare i macrofagi e di indurre l'espressione di molecole di adesione a livello delle cellule endoteliali della barriera emato-encefalica (BEE). Queste ed altre evidenze hanno permesso di definire che i linfociti Th1 CD4+ ristretti per la classe II svolgono un ruolo determinante nella patogenesi della SM. Tuttavia, altri esperimenti hanno altresì evidenziato il ruolo

patogenetico svolto dai linfociti B e dagli autoanticorpi nell'indurre demielinizzazione. (11).

Le conoscenze attuali sulla patogenesi della SM evidenziano che la risposta T-cellulare è responsabile per la componente infiammatoria delle lesioni, mentre la risposta B-cellulare che può coinvolgere autoanticorpi rivolti contro specifici componenti della mielina, è responsabile della formazione di placche di demielinizzazione. Di fatto, autoanticorpi contro la MBP, la fosfodiesterasi 3'nucleotide, 2',3'ciclica (CNP) e la glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG) sono stati riscontrati nel contesto di placche di demielinizzazione (1).

Un deficit di regolazione dei linfociti T reattivi diretti contro la mielina ne determinerebbe la proliferazione e l'attivazione. L'attivazione dei linfociti T con conseguente espressione di molecole di

adesione (VCAM-1, ICAM-1/2, LFA 3), i cui livelli sono elevati nel siero e nel liquor di soggetti con SM in fase attiva, permetterebbe l'adesione dei linfociti T attivati all'endotelio vascolare della barriera emato-encefalica (BEE) e quindi la loro penetrazione all'interno del SNC (22). Elevati livelli di VCAM e ICAM inoltre sarebbero correlati con le ricadute della malattia e con il numero di lesioni attive alla risonanza magnetica. All'interno del SNC, il rilascio di mediatori tossici dell'infiammazione (ad esempio l'ossido nitrico) determina le lesioni focali della glia e dell'assone con formazione di infiltrato infiammatorio che è prevalentemente disposto in regione perivenulare in corrispondenza della sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale. I principali componenti dell'infiltrato infiammatorio sono i linfociti T α/β e gli oligodendrociti che esprimono elevati livelli di *heat shock proteins* (HSP). Ulteriori componenti dell'infiltrato

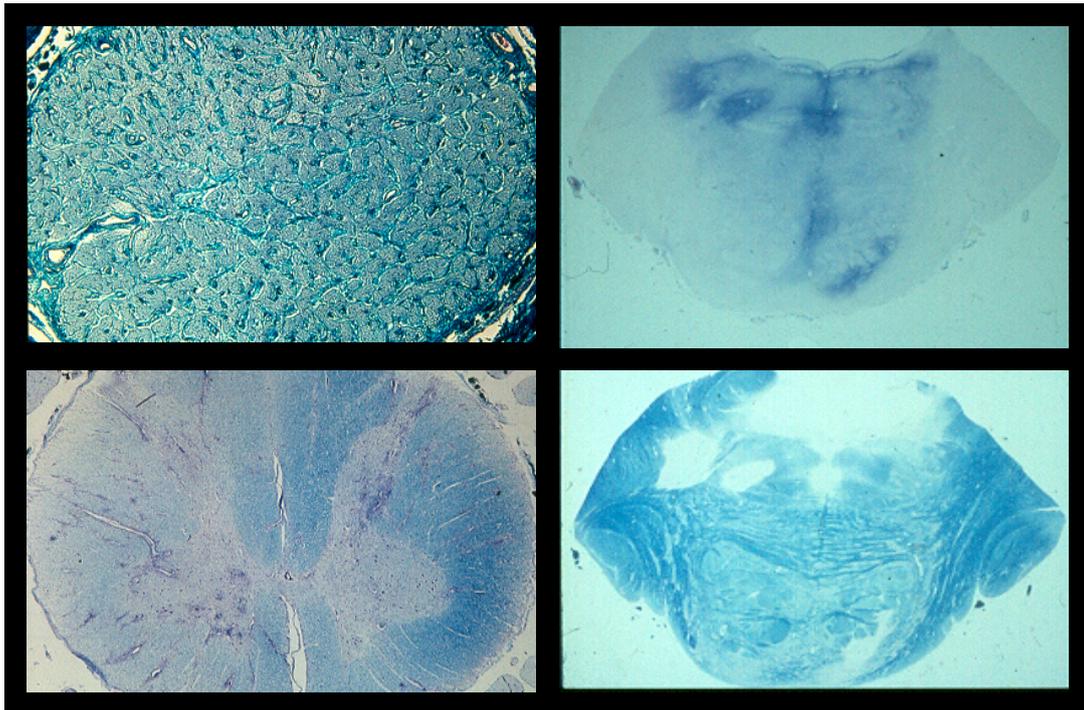
infiammatorio sono altre cellule immunocompetenti attivate quali i macrofagi, la microglia e gli astrociti. Tali cellule sono responsabili della produzione di citochine alcune ad azione “proinfiammatoria” quali TNF- α ed IFN- γ , altre ad azione “antinfiammatoria” quali il TGF β . Sono inoltre presenti IL-1, IL-2, IL-4 ed IL-10 ed altre sostanze quali le chemochine che hanno la proprietà di attrarre leucociti.

In fasi successive, alcune citochine e fattori di crescita cellulare, rilasciati dagli astrociti reattivi e dalla microglia nell’ambito della reazione infiammatoria acuta, promuovono la rimielinizzazione endogena. Con il passare del tempo, tuttavia, la reattività degli astrociti determina un processo di gliosi che ostacola, mediante la formazione di una vera e propria barriera fisica, una normale rimielinizzazione. Ciò riduce inizialmente la capacità del SNC a superare i deficit funzionali e conduce progressivamente ad uno stadio di danno persistente (23, 24).

Al danno della mielina, che pregiudica la conduzione dell'impulso nervoso lungo il nervo periferico o la via nervosa centrale, sono attribuibili molte delle manifestazioni cliniche e di laboratorio proprie della SM (ad esempio scotomi retinici, segno di Lhermitte, fenomeno di Uhthoff, anomalie dei potenziali evocati, ecc.) (22).

Le placche di demielinizzazione possono presentare caratteristiche istologiche di lesioni acute (le più recenti) e di lesioni croniche (processo infiammatorio/demielinizzante spento).

Le lesioni di demielinizzazione sono prevalentemente conseguenza della azione citolitica svolta dalle citochine liberate dai macrofagi. Il TNF- α è responsabile, ad esempio, di un danno diretto agli oligodendrociti che producono la mielina. Come già accennato si osserva astrogli e microglia reattiva (1).



In alto a sinistra: Sezione macroscopica di nervo ottico che dimostra la demielinizzazione acuta; in basso a sinistra: Sezione macroscopica a livello del midollo spinale con aree multiple di demielinizzazione; a destra: sezioni macroscopiche a livello del mesencefalo e ponte che dimostrano estese aree di demielinizzazione.

La lesione attiva mostra una ipercellularità periferica, incluso l'aumento degli oligodendrociti, mentre nella lesione silente non si osserva alcun infiltrato cellulare in periferia e vi è intensa gliosi in regione centrale. Recentemente, uno studio condotto su lesioni autoptiche in soggetti con SM ha evidenziato una certa omogeneità

nell'ambito di lesioni appartenenti allo stesso paziente ed una notevole eterogeneità tra tipo di lesioni in individui differenti. L'importanza di questo dato risiede non soltanto nella considerazione che la SM è una malattia eterogenea ma soprattutto nella implicazione terapeutica che può essere radicalmente diversa da soggetto a soggetto (1)

Quadro clinico

Il quadro clinico della SM è alquanto variabile, sia per quanto riguarda i primi sintomi sia per quanto riguarda la loro gravità e spesso soltanto retrospettivamente la sintomatologia viene attribuita ad un attacco di SM.

Le manifestazioni cliniche variano a seconda delle aree dell'encefalo e del midollo spinale coinvolte dal processo patologico.

In età pediatrica, durante i primi anni di vita, l'esordio è più frequentemente acuto (25) con una sintomatologia polifocale, encefalopatia acuta con alterazioni del sensorio che vanno da uno stato confusionale al coma, e atassia.

Considerando che la SM primariamente progressiva è estremamente rara in età pediatrica, un quadro clinico di encefalopatia

acuta con progressiva neurodegenerazione deve fare pensare ad una leucodistrofia (26)

Uno studio condotto su un campione di 49 bambini con SM ad esordio al di sotto dei 6 anni (Ruggieri et al, 1999) ha mostrato che la sintomatologia d'esordio in questa fascia di età è frequentemente caratterizzata da atassia (61% dei casi), soprattutto nel sesso femminile, mentre il coinvolgimento oculare, che è più frequente negli attacchi successivi al primo, sembra prevalere nelle età successive (25,27).

Anche le convulsioni sembrano essere più frequenti nei bambini con SM ad esordio dei 6 anni rispetto ad età maggiori (22% circa versus 10%). Uno studio condotto su bambini con SM ad esordio < ai 6 anni di età ha dimostrato che il 27% dei bambini con SM ad esordio < ai 6 anni di età e con convulsioni ha presentato un decorso clinico peggiore rispetto ai bambini senza convulsioni ed exitus (25). I deficit della

sensibilità e i disturbi visivi potrebbero essere sottostimati in questa fascia di età perchè i bambini più piccoli potrebbero non riferire tale sintomatologia (26)

In due studi recenti è stato dimostrato che il 20 % ed il 35 % dei pazienti con SM ad esordio < ai 10 anni di età, ha avuto una diagnosi iniziale di neurite ottica, atassia cerebellare o di ADEM.

Nell'intervallo d'età compreso tra 6 anni e 16 anni la sintomatologia è più spesso monosintomatica ed è spesso caratterizzata da deficit della sensibilità e da disturbi visivi (28,29,30). Tra i primi, presenti in circa il 20% - 30% dei soggetti affetti, figurano parestesie, perdita della sensibilità superficiale o del senso di posizione. I disturbi visivi, presenti nel 25% -40%, possono essere legati alla neurite ottica e si manifestano principalmente con riduzione del visus, annebbiamento e diplopia.

Nelle età successive i sintomi principali sono deficit motori e della forza muscolare (11).

Nel 10% circa dei pazienti sono presenti disturbi vestibolari, mieliti e perdita del controllo degli sfinteri (31, 32).

A volte, possono manifestarsi più raramente fenomeni parossistici transitori quali disartria, singhiozzo, nevralgia del trigemino, dolore toracico costrittivo e positività per il segno di Lhermitte (sensazione di scarica elettrica lungo il rachide e gli arti in risposta alla flessione del collo) ed il fenomeno di Uhthoff (transitorio peggioramento del deficit neurologico in conseguenza ad esposizione in ambienti caldi) (11, 22).

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della SM va posta inanzitutto con le altre patologie demielinizzanti acquisite: l'ADEM, la malattia di Schilder, la malattia di Devic e la Sindrome da demielinizzazione osmotica (11). Particolare attenzione va posta nella diagnosi differenziale tra SM e ADEM le cui principali caratteristiche vengono descritte avanti. Vi sono poi altre malattie, patogeneticamente distinte dalla SM, in cui si osserva un danno della sostanza bianca del SNC, tra queste la Sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il Lupus eritematoso acuto disseminato, le vasculiti, alcune patologie infettive quali la neuroborreliosi e l'infezione da HTL V1 (33). Certamente per la maggior parte di queste il quadro clinico è di per se generalmente sufficientemente esplicativo per porre una corretta diagnosi differenziale. Infine, particolare attenzione va data, specie in età

pediatrica, ad alcune malattie congenite caratterizzate da un difetto genetico del metabolismo della mielina, tra queste le adrenoleucodistrofie, le leucodistrofie, la malattia di Pelizaeus Merzbacher e una nuova entità simile a quest'ultima denominata malattia MitCHAP60 (34, 35).

Risulta particolarmente difficile differenziare la SM in prima istanza dall'encefalomielite acuta disseminata (ADEM: Acute Disseminated EncephaloMyelitis) all'esordio e soprattutto nei casi in cui questa ricorre in successivi episodi (ARDEM: Acute Recurrent Disseminated EncephaloMyelitis).

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) è una affezione generalmente acuta e monofasica, caratterizzata da lesioni demielinizzanti, multifocali, di tipo infiammatorio, a carico della sostanza bianca del sistema nervoso centrale (SNC) e caratterizzata da

deficit neurologici multipli ed encefalopatia con alterazioni del comportamento, marcata irritabilità e alterazioni dello stato di coscienza fino al coma (26, 36). L'encefalomielite acuta disseminata ricorrente (ARDEM) è data da un secondo episodio a distanza dal primo e avente la stessa sintomatologia; è spesso un'evenienza comune in seguito alla riduzione del cortisone (37). L'ADEM si manifesta più frequentemente nei bambini al di sotto dei 10 anni di età con un rapporto maschi femmine di praticamente 1: 1 (36).

La malattia ha una patogenesi autoimmune, mediata, probabilmente dai linfociti T, e può svilupparsi in corso o successivamente a malattie infettive virali, soprattutto esantematiche, come il morbillo (frequenza 1 caso su 1000), la varicella (1 caso su 10.000) e la rosolia (1 caso su 20.000). Più raramente può seguire un'infezione da virus della parotite, della mononucleosi, da virus

influenzali e parainfluenzali. Sporadici casi di ADEM sono stati inoltre descritti dopo vaccinazione anti-morbillo, anti-rabbia, anti-parotite, anti-pertosse, anti-influenzale, anti-rosolia e anti-difterite. L'intervallo di tempo che intercorre dall'episodio infettivo o dalla vaccinazione all'esordio della sintomatologia può variare da alcune ore a un mese circa (11, 38).

L'ipotesi di un danno immunomediato della mielina deriva dal riscontro ematico e liquorale dei linfociti T e di anticorpi contro la proteina basica della mielina (MBP) nei pazienti affetti e dall'analogia con alcuni modelli sperimentali animali di demielinizzazione (encefalomielite allergica sperimentale, ottenuta inoculando omogenati di midollo spinale contenenti la MBP).

Tra i vari meccanismi che innescano la risposta autoimmune nei confronti di antigeni mielinici è possibile ipotizzare un meccanismo di

mimetismo molecolare determinato da una somiglianza molecolare tra gli antigeni virali e la MBP così come una infezione del sistema nervoso centrale con successiva sensibilizzazione verso la MBP (11).

Usualmente l'esordio è improvviso, dopo un intervallo di tempo variabile da alcune ore a un mese circa dall'infezione o dalla prima inoculazione del vaccino, con febbre, cefalea e vomito, rapidamente seguiti da alterazione della vigilanza con confusione e sensorio torpido fino al coma, e da deficit neurologici multifocali in relazione alla localizzazione delle lesioni (39, 40, 41). Particolarmente colpiti sono il nervo ottico, il midollo spinale ed il cervelletto con quadri clinici di neurite ottica, mielite trasversa ed atassia (39, 42). Le convulsioni vengono descritte nel 25% dei casi circa (11).

L'acme delle manifestazioni cliniche viene raggiunto nell'arco di pochi giorni e il decorso è tipicamente monofasico, di durata variabile da 10 a 20 giorni.

L'ADEM è generalmente una malattia monofasica ma esistono casi in cui questa può ricorrere in successivi episodi (ARDEM: Acute Recurrent Disseminated EncephaloMyelitis), difficilmente distinguibili dalla SM. Un evenienza comune di ricorrenza è quella che si presenta alla sospensione del cortisone (37). Nel 5% circa dei soggetti affetti da ADEM questa può ricorrere, a prescindere dalla sospensione del cortisone, e spesso con un singolo episodio a distanza anche di anni dal primo (42). La mortalità è stimata intorno al 10% (11).

Nella diagnosi differenziale tra ADEM e SM va ricordato che:

- l'ADEM ha generalmente un esordio più brusco ed una progressione più rapida mentre nella SM le ricadute tendono ad essere più lente.
- nell'ADEM, l'esordio e le ricadute sono spesso preceduti da febbre ed accompagnati da alterazioni dello stato di coscienza con delirio e confusione; questi sono invece assenti nelle ricadute della SM;
- nell'ADEM, gli episodi che ne caratterizzano le ricadute sono spesso simili a quelli che hanno caratterizzato l'esordio (11, 43).

Inoltre:

nell'ADEM, a differenza della SM, la RM dell'encefalo mette in evidenza lesioni multiple, spesso simmetriche e a margini indistinti,

generalmente ampie (anche > 2 cm), che possono coinvolgere sia la
sostanza bianca che la sostanza grigia profonda (44).

Storia naturale e fattori prognostici

La storia naturale della SM è molto variabile. Se ne distinguono 4 differenti forme:

- a) recidivante remittente (RR)
- b) secondariamente progressiva dopo un esordio RR (RRSP)
- c) primariamente progressiva (PP)
- d) recidivante (cronica) progressiva (CP) (22).

La forma più frequente in età pediatrica è la RR (relapsing-remitting) caratterizzata da episodi acuti recidivanti con remissione clinica tra un attacco e il successivo (22) mentre la forma primaria progressiva è presente in meno del 3 % dei casi (25, 47). Si stima che in età pediatrica la percentuale di ricadute vari dallo 0.38 (48) allo 1.2 per anno (12, 46).

Meno del 2% presenta un andamento progressivo, circa il 5% sviluppa una forma progressiva dopo la seconda o terza ricaduta, circa il 20% evolve verso una forma relapsing-progressiva ed un altro 20% evolve verso una forma cronica progressiva. Dall'analisi dei dati in letteratura su bambini con SM < 6 anni d'età e > 10 anni di età (22, 45, 49) emerge che più del 60 % dei bambini presenta almeno una ricaduta entro il primo anno dall'esordio della malattia a differenza di quanto accade nella SM in età adulta; in alcuni bambini il numero di recidive sarebbe particolarmente elevato durante le prime fasi della malattia con ricadute ravvicinate anche a distanza di pochi mesi l'una dall'altra (26). Tuttavia, a differenza di quanto accade nella SM in età adulta, nei bambini nonostante il maggior numero di ricadute, soprattutto nel corso del primo anno dall'esordio della malattia, si ha un buon grado di recupero dopo ogni attacco ed al follow-up (2,25, 49). L'intervallo di

tempo medio tra i vari attacchi è più breve nei soggetti con SM ad esordio precoce (4.3 settimane) rispetto a quello dei soggetti con SM esordita in età adulta (6-8 settimane). L'intervallo di tempo tra i primi attacchi sembra comunque non essere predittivo della severità della malattia. Infatti mentre in alcuni casi si assiste ad una riduzione della frequenza degli episodi che possono a volte anche “spegnersi” in altri, specie in quei soggetti che hanno esordito con coinvolgimento midollare, la SM può evolvere verso una forma progressiva.

Nonostante nei soggetti con SM ad esordio precoce le ricadute siano più ravvicinate (con intervallo tra il primo ed il secondo attacco < ad un anno in più del 65% dei casi) e nonostante la malattia abbia un decorso più lungo, nell'insieme la malattia, nei soggetti con SM ad esordio precoce, sembra essere nei primi 20 anni meno aggressiva che negli adulti, essendo, rispetto a questi ultimi più lungo l'intervallo di

tempo necessario al raggiungimento di un grado di disabilità irreversibile dell'EDSS (2,25,47). Simone et al (32), in uno studio comparativo su pazienti con SM ad esordio precoce e pazienti con SM con esordio in età adulta, riportarono che i soggetti con SM ad esordio precoce acquisivano un indice di disabilità EDSS di 4 dopo un periodo medio di malattia di 20 anni a differenza dei soggetti con SM con esordio in età adulta che raggiungevano un EDSS di 4 solo dopo un periodo di circa 10 anni. La relativa benignità ed una progressione più lenta della SM ad esordio infantile rispetto alla SM con esordio in età adulta è stata sottolineata anche da Ruggieri et al (1999). Tuttavia gli autori ritengono che un esordio precoce non può in ogni caso essere considerato un fattore prognostico positivo. Infatti, è stato dimostrato che nei pazienti ad esordio precoce, dopo un lungo periodo (variabile dai 16 ai 20 anni) di remissione completa, la malattia determina

invalidità (alto punteggio EDSS) e diviene progressiva e che un maggior numero di ricadute nel corso dei primi due anni dall'esordio della malattia può essere correlato ad un rischio maggiore di acquisire un grado di disabilità irreversibile dell'EDSS (46, 50). Inoltre un esordio di SM estremamente precoce (< ai 24 mesi) sembra essere correlato ad una peggiore prognosi (3,25,51,52,53).

Contrariamente a quanto accade per le manifestazioni cliniche legate all'età di esordio della SM, sembrano non esistere sostanziali differenze nel decorso clinico della SM in bambini di età inferiore ai 10 anni ed in bambini di età compresa tra gli 11 ed i 15 anni.

Boiko et al (2002) hanno riportato che nei bambini con durata di malattia superiore ai 10 anni vi è un indice di disabilità media (EDSS) di 3 nel 60 % dei casi e di disabilità grave (EDSS=6) nel restante 40 % dei casi.

La qualità di vita dei soggetti affetti da SM risulta spesso adombrata dalla minaccia psicologica di una ricaduta o di una disabilità che si accumula negli anni. La prognosi a lungo termine della SM ad esordio precoce è determinata soprattutto dalla percentuale di evoluzione in una forma progressiva, dal grado di disabilità fisica acquisita e dal verificarsi di disturbi cognitivi (26).

Secondo alcuni autori nei bambini il decorso della malattia è particolarmente aggravato dall'influsso della malattia sulle capacità cognitive; anche la fatica, che compare in oltre il 73% dei casi, può ridurre notevolmente l'attenzione a scuola rispetto ai bambini sani (54).

I soggetti con SM ad esordio precoce raggiungono un grado di disabilità elevato e un'evoluzione verso una forma secondariamente progressiva dopo un lungo periodo di tempo (circa 16-20 anni).

Tuttavia, nonostante la progressione più lenta della SM ad esordio

infantile rispetto a quella con esordio in età adulta, nei bambini con durata di malattia superiore ai 10 anni, vi è un indice di disabilità medio-grave ad un'età inferiore rispetto ai soggetti con SM ad esordio in età adulta (32, 50).

Il gruppo a più alto rischio per un'evoluzione progressiva è rappresentato soprattutto dai bambini con coinvolgimento iniziale di tipo cerebellare o motorio. Molto raramente l'esito è fatale.

La prognosi della SM è generalmente più favorevole se esordisce sopra i 6 anni d'età rispetto ad un esordio più precoce (< 6 anni) o più tardivo (> 16 anni); inoltre una prognosi buona si osserva, in quei bambini e/o adolescenti in cui la sintomatologia iniziale sia stata una neurite ottica o disturbi della sensibilità (28, 29, 30).

Per quanto riguarda i dati di laboratorio si considerano di significato prognostico sfavorevole la pleiocitosi liquorale, l'elevata

produzione endogena di IgG liquorali e le elevate concentrazioni di PBM (28, 29, 30).

Per quanto riguarda invece gli esami neuroradiologici, uno studio recente effettuato da Mikaeloff et al. (55) su una coorte di 116 bambini al primo episodio di SM, ha dimostrato che la percentuale di un secondo episodio era maggiore nei pazienti che presentavano alla RM lesioni nel corpo calloso (30 % dei pazienti) e/o lesioni ben definite (40 % dei pazienti). Questi due criteri permettevano di predire le ricadute con una maggiore specificità (100 %) ma con una minore sensibilità (21 % contro il 52 %) rispetto ai tre criteri di Barkhof et al. (56) mentre non erano predittivi di disabilità.

Si stima che circa 1/3 di bambini con SM manterrà in età adulta una buona autonomia personale, familiare, sociale e lavorativa, circa il 25% presenterà un discreto grado di disabilità permanente, mentre la

rimanente percentuale avrà disabilità tali da permettere una qualità di vita soddisfacente (11).

Diagnosi

La diagnosi di SM in età infantile si avvale dei criteri di Poser (proposti nel 1983) (57) e dei nuovi criteri diagnostici della SM (McDonald, 2001) (58).

<u>Criteri di McDonald per la diagnosi di sclerosi multipla</u>	
Evidenze cliniche	Dati di supporto necessari per la diagnosi di SM
Due o più attacchi; <u>evidenze cliniche</u> obiettive di due o più lesioni	Nessuno
Due o più attacchi; <u>evidenza clinica obiettiva</u> di una lesione	<u>Disseminazione nello spazio</u> dimostrata alla <u>RM</u> oppure Due o più lesioni riscontrate alla RM compatibili con la SM e positività liquorale <i>oppure</i> Attendere ulteriori attacchi clinici che coinvolgono altre sedi anatomiche del SNC
Un attacco; <u>evidenza clinica obiettiva</u> di due o più lesioni	<u>Disseminazione nel tempo</u> dimostrata alla <u>RM</u> <i>oppure</i> secondo attacco clinico

<p>Un attacco; evidenza <u>clinica obiettiva</u> di una lesione (presentazione monosintomatica, sindrome clinica isolata)</p>	<p><u>Disseminazione nello spazio</u> dimostrata alla <u>RM</u> <i>oppure</i> Due o più lesioni riscontrate alla RM compatibili con la SM e positività liquorale e <u>Disseminazione nel tempo</u> dimostrata alla <u>RM</u> <i>oppure</i> Secondo attacco clinico</p>
<p><u>Quadro clinico progressivo e suggestivo di SM</u></p>	<p>Positività <u>liquorale</u> e Disseminazione nello spazio, dimostrata da: 1) Nove o più lesioni encefaliche in T2 <i>oppure</i> 2) Due o più lesioni nel midollo spinale <i>oppure</i> 3) Quattro-otto lesioni encefaliche + una lesione midollare <i>oppure</i> Anomalie dei <u>potenziali evocati</u> visivi con 4-8 lesioni encefaliche, o con meno di 4 lesioni encefaliche + una lesione del midollare dimostrabile alla RM e Disseminazione nel tempo dimostrata alla RM <i>oppure</i> Progressione continua per un anno</p>

I riportati criteri di Mc Donald, che non includono le fasce di età con esordio precoce (<10 anni), né gli adulti > 60 anni, aggiornano ed esemplificano i precedenti criteri di Poser et al. introducendo parametri di valutazione ormai consolidati quali la RM, l'analisi del liquor e gli studi di neurofisiologia. Tali criteri vengono utilizzati nei pazienti con SM primariamente progressiva senza ricadute e nei pazienti con episodi clinici isolati (*clinically isolated syndromes CIS*). Il fondamento clinico dei nuovi parametri è l'evidenza della disseminazione nel tempo e nello spazio delle lesioni demielinizzanti ovvero è necessario per la diagnosi di SM il riscontro di 2 o più episodi clinici e/o subclinici che coinvolgono in tempi differenti aree anatomiche differenti del SNC. Un recente studio Canadese (59) effettuato su un gruppo di 20 bambini con CDSM ha dimostrato che solo il 53% circa dei bambini al momento del primo episodio clinico di SM soddisfaceva i criteri diagnostici di

Mc Donald riguardo la disseminazione nello spazio alle immagini RM mentre una maggiore percentuale di bambini soddisfaceva i criteri diagnostici di Paty (59, 60) e di Fazekas (59, 61) (il 76% i criteri di Paty ed il 70 % i criteri di Fazekas al primo episodio).

Hahn et al. (59) affermavano che nei pazienti con SM in età infantile, al momento della diagnosi, è presente un numero inferiore di lesioni della sostanza bianca rispetto ai pazienti con SM diagnosticata in età adulta. Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che per gli adulti vi sarebbe più tempo disponibile perché si formino numerose lesioni nella sostanza bianca o al fatto che in età pediatrica la SM si manifesterebbe prima del completamento della mielinogenesi influenzando pertanto la comparsa, le dimensioni e la distribuzione delle lesioni della sostanza bianca.

La diagnosi clinica di SM, che si basa sull'interessamento plurifocale del SNC, viene supportata dalla diagnosi paraclinica che si avvale della positività delle indagini di laboratorio (studio liquor cefalorachidiano), neurofisiologiche (potenziali visivi, uditivi, somatosensoriali e del tronco-encefalo) e neuroradiologiche (risonanza magnetica).

- Liquor cefalorachidiano (tab.2) –

L'analisi del liquor cefalorachidiano permette di escludere altre patologie che possono mimare la SM e assieme alle velocità di trasmissione degli impulsi nervosi, ne supporta la diagnosi.

La positività delle indagini liquorali in età pediatrica è di circa il 70% - 90% già al primo episodio. I parametri valutati nello studio del liquor sono: la cellularità, le immunoglobuline, gli indici di sintesi intratecale

di IgG, gli indici di danno di BEE, le bande oligoclonali ed il dosaggio della MBP.

Nel 30% -70% dei casi, durante un attacco acuto di SM, si riscontra una pleiocitosi linfomonocitica (50 – 100 cellule/mm³).

La sintesi intratecale di IgG può essere evidenziata da indici quantitativi come il quoziente IgG/albumina e l'IgG index quale l'indice di Link che tiene in considerazione i valori sierici delle IgG e dell'albumina, o l'indice di Tourtellotte secondo cui nel liquor vi è una frazione di IgG che fisiologicamente “trasuda” attraverso la BEE ed una frazione che “essuda” nel liquor in caso di danno della BEE. Importante il riscontro di due o più bande oligoclonali liquorali che evidenzia uno stato di infiammazione intratecale (28,62). Sebbene la positività per le bande oligoclonali è elevata nella SM il rilievo nel

liquor di bande oligoclonali può aversi anche nelle altre malattie infiammatorie ed infettive.

La determinazione della MBP è importante in quanto la sua concentrazione correla con lo stato di attività della malattia. Si riscontra in circa il 50% di bambini e/o adolescenti all'esordio per raggiungere una positività del 70%-90% in successivi episodi.

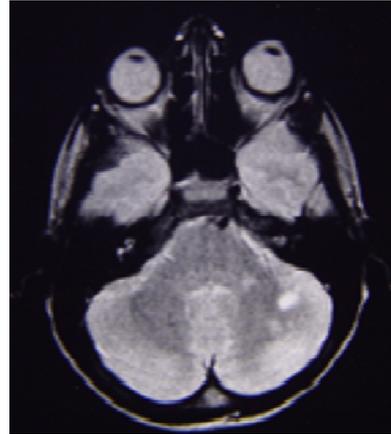
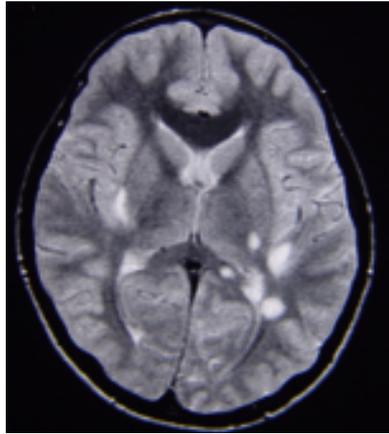
- Indagini neurofisiologiche – vengono utilizzate per soddisfare, secondo i criteri di Poser, la diagnosi di SM supportata da dati di laboratorio e consistono nei potenziali visivi (P100), uditivi (I-III)(III-IV) e somatosensoriali che dimostrano un'alterata conduzione dell'impulso nervoso lungo le vie nervose secondaria al processo di demielinizzazione (aumento della latenza nello studio dei potenziali evocati). Queste tecniche possono risultare utili nei bambini più piccoli nei quali può essere difficile eseguire la RM e permettono di

identificare le lesioni prima che si manifesti la sintomatologia (26). In uno studio condotto su 156 bambini affetti da SM, nel 56% dei bambini è stato riscontrato un aumento della latenza dei potenziali visivi sebbene solo il 40% dei bambini aveva manifestato precedentemente disturbi visivi (63).

- Indagini neuroradiologiche – si avvalgono dello studio RM convenzionale e di tecniche più recenti e sofisticate quali le sequenze FLAIR, la RM spettroscopica, la RM di diffusione, la “magnetization transfer” e il cell-specific imaging. La RM convenzionale si è rivelata una tecnica molto sensibile nell’evidenziare le lesioni della SM a carico del sistema nervoso e nel valutarne l’andamento nel tempo; la diagnosi può essere ottenuta accoppiando i dati clinici alle immagini alla RM.

Le immagini alla RM nei pazienti con SM ad esordio precoce non differiscono particolarmente da quelle degli adulti, sebbene vi sia una maggiore incidenza di placche edematose e di placche in fossa posteriore.

Tipicamente alla RM convenzionale le placche di demielinizzazione visibili nelle immagini pesate in T2 e più evidenti dopo introduzione di gadolinio nelle immagini pesate in T1, si presentano come lesioni rotondeggianti o oblunghe a margini netti, localizzate in posizione centripeta, con sede prevalentemente in corrispondenza della sostanza bianca del centro semiovale, del corpo calloso, del tronco encefalo e soprattutto in regione anteriore e posteriore periventricolare.



A sinistra: Sezione assiale di RM encefalo con immagini T2-pesate che dimostra aree iperintense nella sostanza bianca sottocorticale; a destra: Sezione assiale di RM encefalo con immagini T2-pesate che dimostra piccole aree iperintense nella sostanza bianca cerebellare

Altre sedi sono rappresentate dal cervelletto, nervi ottici e midollo spinale. Talvolta può invece aversi un esteso coinvolgimento della sostanza bianca o la presenza di lesioni cistiche o di un effetto massa specie all'esordio. La diagnosi differenziale neuroradiologica va in genere posta con i tumori, l'ADEM, il lupus eritematoso sistemico, le vasculiti, la malattia di Schilder e la leucoencefalomielite progressiva multifocale (64). Nell' ADEM in particolare, a differenza della SM, le

lesioni demielinizzanti coinvolgono prevalentemente la sostanza bianca sottocorticale piuttosto che la sostanza bianca profonda periventricolare, e tendono ad essere più estese rispetto alla lesione patologica reale per la presenza di edema perilesionale. Inoltre nell'ADEM le lesioni sono spesso simmetriche, interessano i gangli della base ed appaiono di consistenza "cotonosa" (a margini più sfumati) differenziandosi pertanto dalle tipiche lesioni ellissoidi della SM (22).

In uno studio recente, nel quale sono stati confrontati gli aspetti alla RM dell'encefalo negli adulti e nei bambini al primo attacco, ha evidenziato un maggior numero di lesioni infratentoriali ed un uguale numero di lesioni sovratentoriali nei bambini rispetto che negli adulti (65)

Terapia

L'obiettivo a cui si tende nel trattamento della SM è quello di curare ogni singolo episodio, di ridurre il numero delle ricadute e di prevenire pertanto l'insorgenza di disabilità attribuibili a quest'ultime.

Un gruppo di farmaci che trova largo impiego nella terapia della SM sono i corticosteroidi, farmaci che pur non avendo forse alcun effetto sul miglioramento dei deficit permanenti, sono in grado di prevenire il danno anatomico e funzionale attribuibile alle ricadute e quindi la disabilità ad esse correlata (23). Il meccanismo di azione di questi farmaci si basa sull'inibizione della sintesi delle citochine infiammatorie quali l'interleuchina 1 (IL1), l'interleuchina 2 (IL2), il TNF α ed enzimi proinfiammatori quali ad esempio la collagenasi e l'elastasi. Un'ampia varietà di dosi è stata utilizzata per la terapia cortisonica. Nella pratica clinica pediatrica si ricorre a brevi cicli di

metilprednisolone e.v. nella fase acuta alla dose di attacco di 30 mg/Kg per 3-5 giorni (66) e, in caso di persistenza di sintomatologia, alla sua somministrazione per via orale ad un dosaggio di 1 mg/Kg da ridurre progressivamente nell'arco di 2 o 3 settimane (66). Sulla base delle informazioni disponibili si ritiene che la terapia con cortisonici determini una minore durata delle ricadute (47, 64). Tale effetto è stato osservato anche nelle fasce di età < 6 anni (25).

In caso di mancata risposta alla terapia corticosteroidea si può associare un trattamento con immunoglobuline endovena alla dose di 2 g/Kg da suddividere in due giorni nei bambini con un peso inferiore a 50 Kg o in 4-5 giorni nei bambini con un peso superiore a 50 Kg (66).

Altra scelta terapeutica per la profilassi degli attacchi di SM è rappresentata da agenti immunomodulatori quali: l'interferon β -1b, (IFNB, Betaseron-di sintesi), l'interferon β -1a (interferon- β glicosilato,

Avonex-estrattivo), farmaci che hanno permesso di ottenere una riduzione del numero di ricadute. Tuttavia, a differenza che nell'adulto, non è ancora stato possibile valutare in età pediatrica la reale efficacia di questi farmaci intesa come assenza di progressione della malattia (riduzione score EDSS) in quanto il loro uso del farmaco è stato valutato solo in gruppi relativamente esigui di bambini seguiti per periodi limitati di tempo. Inoltre, secondo Mikaeloff et al (2001) la percentuale relativamente alta di insuccessi da loro osservata, potrebbe essere giustificata dalla somministrazione dell'interferon β a gruppi selezionati di bambini con forme di SM particolarmente gravi. In effetti, la terapia con Interferon è stata praticata nei casi in cui, la frequenza e la gravità delle ricadute così come gli effetti collaterali delle altre terapie effettuate, compromettevano la qualità di vita del bambino (67). Tra i farmaci che riducono il numero di ricadute vi è

anche il Glatiramero acetato, un polipeptide sintetico composto da 4 aminoacidi, che agisce probabilmente inibendo il legame della proteina basica della mielina al recettore del linfocita T o sulla alterazione del fenotipo immunologico dei linfociti T autoreattivi (68). Tuttavia tale farmaco presenta una scarsa compliance in quanto va somministrato quotidianamente per via sottocutanea.

Altro farmaco utilizzato è una miscela di polimeri di aminoacidi correlati alla mielina (Copolimero 1, Copaxone). Tali farmaci sono stati impiegati con dosaggi variabili dalla metà della dose impiegata nei soggetti adulti all'intera dose utilizzata per gli adulti (69, 70). Uno studio recente effettuato su 47 bambini con SM (29 F, 28 M, di età compresa tra i 12,4 \pm 2,5 anni) ha dimostrato che la terapia con interferon- beta 1a (=39) somministrato con dosi e durata differente, associato al Copaxone (=8) ha abbreviato la percentuale delle

esacerbazioni e bloccato la progressione della malattia (71). Un ulteriore studio effettuato su 31 bambini con SM (55% F) trattati con interferon beta 1a o 1b ha dimostrato i benefici a lungo termine di tale terapia (riduzione da 0,5 ad 1 punto dell'indice EDSS) nonché la sua tollerabilità (72).

Esiste in letteratura una recente segnalazione sulla efficacia terapeutica dell'IFNB (100.000 U/kg a giorni alterni per via sottocutanea) somministrato per 3 anni, in un bambino di 7 anni affetto da SM secondariamente progressiva (51, 73). Gli effetti indesiderati di tale terapia riferiti all'età adulta comprendono manifestazioni simil-influenzali, reazioni cutanee in sede di inoculo e disturbi del tono dell'umore.

Un'altra categoria di farmaci è rappresentata dagli immunosoppressori quali azatioprina e ciclofosfamide e da

chemioterapici quali il metotrexate. Questi ultimi vengono generalmente impiegati in adulti con forme di SM gravi e rapidamente progressive (74).

In uno studio condotto su una bambina di 5 anni con una forma aggressiva di SM esordita all'età di 15 mesi e non responsiva all'uso di immunomodulatori, è stata dimostrata l'efficacia e la sicurezza del natalizumab (un anticorpo IgG4 monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha4$) somministrato per 29 settimane consecutive (75). Un altro singolo caso è stato riportato da Borriello et al che in un lavoro recente hanno descritto il miglioramento ottenuto dall'uso del natalizumab in una bambina di 12 anni con una forma aggressiva di RRSM (76).

Da quanto sopra esposto e dall'osservazione dei dati di letteratura si evince che non si dispone attualmente di una terapia definitiva per la

SM. La ricerca attuale si prefigge come scopo quello di ridurre l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T autoreattivi.

METODI

Sono stati considerati retrospettivamente 62 pazienti facenti parte di una casistica in costante incremento attualmente di oltre 110 casi.

I pazienti, 33 femmine e 29 maschi, affetti da SM, di età attuale compresa tra i 5 ed i 55 anni, provenienti da differenti centri di riferimento per la diagnosi delle malattie demielinizzanti (34 dalla Sicilia; 17 dal Lazio; 4 dalla Sardegna; 4 dalla Toscana; 1 dall' Abruzzo; 1 dalla Liguria; 1 dall' Umbria).

Abbiamo suddiviso i 62 pazienti in due gruppi a seconda dell'età di esordio della SM: un gruppo di 22 soggetti con SM ad esordio < agli otto anni (gruppo A), ed un gruppo di 40 soggetti con SM ad esordio > agli otto anni (gruppo B).

I soggetti dei due gruppi sono quindi ulteriormente stati raggruppati in base ai seguenti parametri: sesso, diagnosi iniziale, sintomatologia all'esordio, esito delle indagini strumentali (RM o TC) e degli studi elettrofisiologici (VEP, BAER, SSEP), esame del liquido cefalorachidiano, numero e durata delle ricadute, grado di disabilità neurologica (utilizzando la EDSS- Expanded Disability Status Scale), decorso, terapia ed eventuali effetti collaterali, risposta alla terapia effettuata.

Abbiamo confrontato i dati da noi raccolti con quelli dei principali lavori letterari dei casi di SM con esordio in età infantile.

RISULTATI

Età di esordio:

22 pazienti avevano avuto un esordio della SM al di sotto degli otto anni di età; 40 al di sopra degli otto anni di età (fig.7).

Sesso:

Il gruppo dei 22 pazienti con esordio < agli otto anni (gruppo A) era costituito da 11 femmine e 11 maschi, mentre il gruppo con esordio di SM > agli otto anni (gruppo B) era costituito da 22 femmine e 18 maschi.

<i>Età di esordio</i>	<i>N°soggetti</i>	<i>femmine</i>	<i>maschi</i>
<i>< 8 anni</i>	22	11	11
<i>> 8 anni</i>	40	22	18

Diagnosi iniziale

Solo in 11 soggetti del gruppo di pazienti con esordio al di sotto degli otto anni di età (gruppo A) ed in 24 soggetti del gruppo con esordio della patologia al di sopra degli otto anni di età (gruppo B) era conosciuta la diagnosi iniziale. In particolare, nel gruppo A, 5 avevano avuto una diagnosi iniziale di atassia cerebellare, 5 di ADEM e solo 1 di SM mentre, nel gruppo B 15 avevano avuto una diagnosi iniziale di SM, 2 di malattia demielinizzante, 1 di neurite ottica retrobulbare ed

<i>Diagnosi iniziale</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>SM</i>	1/10	15/24
<i>ADEM</i>	5/10	
<i>Malattia demielinizzante</i>		2/24
<i>Atassia cerebellare</i>	5/10	
<i>Altro</i>		7/24

1 di leucoencefalopatia. Nei restanti 5 pazienti la diagnosi iniziale era stata di episodi sincopali, nevralgie o ancora più aspecifica.

Sintomi all'esordio:

Nel gruppo di pazienti con SM ad esordio < agli otto anni (gruppo A) il sintomo prevalente era stato l'atassia. In particolare, 10 soggetti avevano presentato all'esordio atassia, 2 disturbi dell'andatura, 4 disturbi della sensibilità (3 parestesia, 1 ipoestesia), 3 deficit motori, 3 deficit della forza muscolare, 6 febbre, 8 cefalea mentre solo 1 paziente aveva presentato convulsioni ed uno tremori.

Nel gruppo di pazienti con esordio > agli otto anni (gruppo B) i sintomi prevalenti erano stati i deficit motori, i deficit della forza muscolare ed i deficit sensitivi. In particolare 13 pazienti avevano presentato deficit motori, 7 riduzione della forza muscolare ed 12

deficit sensitivi. Solo 2 pazienti avevano presentato come sintomo di esordio atassia.

In entrambi i due gruppi vi era stato coinvolgimento oculare. Di fatto 7 pazienti del gruppo con SM ad esordio < agli otto anni e 6 pazienti del gruppo con SM ad esordio > agli otto anni avevano presentato all'esordio neurite ottica mentre 5 pazienti del gruppo con

<i>Sintomatologia iniziale</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>Atassia</i>	12	2
<i>Deficit sensitivi</i>	4	12
<i>Deficit motori</i>	3	13
<i>Deficit forza muscolare</i>	3	7
<i>Febbre</i>	6	-
<i>Cefalea</i>	8	-
<i>Coinvolgimento oculare</i>	12	11

SM ad esordio < agli otto anni e 5 pazienti del gruppo con SM ad esordio > agli otto anni avevano presentato all'esordio diplopia .

Indagini neurofisiologiche

Dei complessivi 62 pazienti le indagini neurofisiologiche erano conosciute solo per 36 pazienti, più specificatamente erano note solo per 16 pazienti del gruppo al di sotto degli otto anni di età per 20 pazienti del gruppo B.

Nel gruppo di pazienti con SM ad esordio < agli otto anni di età (gruppo A), 4 pazienti avevano avuto un aumento delle latenze dei potenziali evocati uditivi (BAER) e dei potenziali evocati visivi (VEP) mentre 11 avevano presentato un aumento delle latenze dei potenziali evocati visivi (VEP). In un paziente i potenziali evocati erano risultati nella norma.

Nel gruppo di pazienti con SM ad esordio > agli otto anni di età (gruppo B), 5 pazienti avevano presentato un aumento delle latenze dei potenziali evocati uditivi e visivi (BAER-VEP), 8 un aumento delle latenze dei potenziali evocati visivi (VEP), 2 dei potenziali evocati visivi e somatosensoriali (VEP-PES), 2 dei potenziali evocati visivi, somatosensoriali ed uditivi (VEP,PES,BAER) mentre 2 avevano presentato un aumento delle latenze dei potenziali evocati uditivi (BAER).

<i>Indagini neurofisiologiche</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>VEP</i>	11/15	8/20
<i>VEP-BAER</i>	4/15	5/20
<i>VEP-PES</i>		3/20
<i>VEP-BAER-PES</i>		2/20
<i>BAER</i>		1/20
<i>PES</i>		1/20

Indagini neuroradiologiche

Le informazioni circa le indagini neuroradiologiche erano conosciute per 56 pazienti dei totali 62 pazienti esaminati. Tutti e 56 i pazienti sottoposti ad esame RM encefalo avevano presentato lesioni a carico del sistema nervoso. In particolare, nel gruppo con SM ad esordio < agli otto anni, 7 pazienti avevano presentato lesioni in sede periventricolare, 4 in sede periventricolare ed a livello del tronco encefalico, 2 in sede periventricolare e del mesencefalo, 2 in sede periventricolare, nel mesencefalo e nel tronco encefalico. Nel gruppo con esordio di SM > agli otto anni, 20 pazienti avevano presentato lesioni in sede periventricolare, 3 in sede periventricolare ed a livello del tronco encefalico, 2 in sede periventricolare e del mesencefalo e 5 in sede periventricolare, nel mesencefalo e nel tronco encefalico.

<i>Neuroimaging (MRI)</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>PV</i>	<i>7/20</i>	<i>20/34</i>
<i>PV-ME</i>	<i>1/20</i>	<i>2/34</i>
<i>PV-BS</i>	<i>4/20</i>	<i>3/34</i>
<i>PV-ME-BS</i>	<i>2/20</i>	<i>5/34</i>
<i>ME-BS</i>	<i>2/20</i>	<i>-</i>
<i>NR</i>	<i>5/20</i>	<i>5/34</i>

Liquor cefalorachidiano

Per quanto riguarda l'esame del liquor si avevano informazioni solo per 48 pazienti. In 20 pazienti del gruppo ad esordio < agli otto anni (gruppo A) ed in 22 del gruppo con esordio > agli otto anni (gruppo B) erano state riscontrate bande oligoclonali liquorali; 1 paziente del gruppo A e 3 pazienti del gruppo B non presentavano bande oligoclonali all'esame del liquor; inoltre in 2 pazienti del gruppo

A ed in 3 del gruppo B era stato riscontrato un aumento della sintesi intratecale di IgG.

<i>Liquor</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>Bande oligoclonali +</i>	20	22
<i>Bande oligoclonali -</i>	1	3
<i>High IgG</i>	2	3

Durata del primo episodio

Le informazioni circa la durata del primo episodio erano disponibili solo per 39 pazienti: 15 del gruppo ad esordio < agli otto anni e 24 del gruppo con esordio di SM > agli otto anni.

In particolare in 11 dei pazienti del gruppo ad esordio < agli otto anni (gruppo A) ed in 18 dei pazienti del gruppo con esordio > agli otto anni (gruppo B) la durata del primo episodio clinico era stata inferiore alle 4 settimane mentre in 4 pazienti del gruppo A ed in 6 del

<i>Durata del 1° episodio</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>< 4 settimane</i>	11	18
<i>1 mese</i>	4	3
<i>> 1 mese</i>	-	3

gruppo B il primo episodio aveva avuto una durata di un mese o di più di un mese.

Intervallo di tempo tra il primo ed il secondo episodio:

Nel gruppo dei pazienti con SM ad esordio < agli otto anni (gruppo A) le informazioni circa l'intervallo di tempo tra il primo ed il secondo episodio si avevano solo per 19 pazienti. In particolare 7 pazienti del gruppo A avevano presentato la prima ricaduta entro il

primo anno, 5 tra il primo ed il secondo anno, 4 tra il secondo ed il quarto anno mentre solo 3 dopo il quarto anno.

<i>Intervallo tra 1°e 2° episodio</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>< 1 anno</i>	7	8
<i>1-2 anni</i>	5	4
<i>2-4 anni</i>	4	7
<i>> 4 anni</i>	3	9

Nel gruppo con SM ad esordio > agli otto anni (gruppo B) le informazioni circa l'intervallo di tempo tra il primo ed il secondo episodio si avevano solo per 28 pazienti. Di questi 8 soggetti avevano presentato il secondo episodio entro il primo anno, 4 tra il primo ed il secondo anno, 7 tra il secondo ed il quarto anno e 9 oltre il quarto anno.

Numero di episodi durante il primo ed il secondo anno:

Il numero complessivo di episodi nel corso dei primi due anni era stato alquanto variabile. Nel gruppo di soggetti con SM ad esordio < agli otto anni (gruppo A), durante i primi 2 anni, 7 soggetti avevano presentato un solo episodio durante i primi due anni, 6 hanno presentato due episodi, 7 tre episodi mentre 1 soggetto aveva presentato quattro episodi.

Nel gruppo di soggetti con SM ad esordio > agli otto anni (gruppo B), dei 32 soggetti per i quali era disponibile l'informazione, nel corso dei primi due anni, 14 soggetti avevano presentato un solo episodio, 9 avevano presentato due episodi, 4 tre episodi, 4 quattro episodi e 2 cinque episodi.

Numero totale di episodi:

Anche il numero complessivo di episodi che si sono verificati nei due gruppi di pazienti è stato alquanto variabile. In particolare, nel gruppo di soggetti con SM ad esordio < agli otto anni (gruppo A), dei 18 soggetti per i quali era disponibile l'informazione, 6 hanno avuto più di cinque episodi, 2 cinque episodi, 6 quattro episodi, 1 tre episodi, 2 due episodi e solo 1 un solo episodio.

<i>N° di episodi 1°-2° anno</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>1 episodio</i>	7	14
<i>2 episodi</i>	6	9
<i>3 episodi</i>	7	4
<i>4 episodi</i>	1	4
<i>5 episodi</i>		2
<i>NR</i>		9

Nel gruppo di soggetti con SM ad esordio > agli otto anni (gruppo B), dei 32 soggetti per i quali era disponibile l'informazione, 10 hanno avuto più di cinque episodi, 3 cinque episodi, 8 quattro episodi, 4 tre episodi, 7 due episodi (1 con inizio di decorso progressivo) e solo 1 un solo episodio (fig.11,12).

<i>N°totale di episodi</i>	<i>< 8 anni</i>	<i>> 8 anni</i>
<i>1 episodio</i>	1	1
<i>2 episodi</i>	2	7
<i>3 episodi</i>	1	4
<i>4 episodi</i>	6	8
<i>5 episodi</i>	2	3
<i>> 5 episodi</i>	6	9

Terapia:

Nel gruppo con SM ad esordio < agli otto anni (gruppo A) le informazioni circa la terapia effettuata al primo episodio si avevano solo per 17 pazienti. Di questi 9 non avevano praticato alcuna terapia mentre gli altri 8 pazienti erano stati trattati con corticosteroidi. Più precisamente, 6 con prednisone ad alte dosi per via orale, 1 è stato trattato con metilprednisolone ed 1 era stato trattato con deltacortene.

Per quanto riguarda il tempo in cui si è avuta la regressione della sintomatologia, degli 8 soggetti sottoposti a terapia corticosteroidica, 1 paziente aveva presentato una rapida risoluzione della sintomatologia (nel giro di pochi giorni), 3 pazienti avevano avuto una risoluzione della sintomatologia in meno di tre settimane e 2 in tre settimane. Solo di 1 paziente non si avevano informazioni al riguardo; tuttavia questo paziente non aveva presentato successivamente nuovi episodi.

Per quanto riguarda gli 8 soggetti che non erano stati sottoposti ad alcun trattamento farmacologico, 4 avevano presentato una ripresa spontanea e piuttosto rapida (1-2 settimane) mentre gli altri 4 pazienti che non avevano effettuato alcuna terapia avevano avuto una regressione dei sintomi nell'arco di circa un mese.

Nel gruppo con SM ad esordio > agli otto anni, le informazioni circa la terapia effettuata durante il primo episodio si avevano solo per 24 soggetti. Di questi 16 pazienti erano stati trattati al primo episodio con corticosteroidi mentre gli altri 8 non erano stati sottoposti ad alcun trattamento farmacologico. Dei soggetti sottoposti a terapia corticosteroidica 6 erano stati trattati con prednisone ad alte dosi per via orale, 6 con metilprednisolone, 2 con desametasone mentre per 2 pazienti non veniva specificato il tipo di terapia steroidea effettuata. Dei 16 soggetti trattati con terapia steroidea, 5 avevano presentato una

risoluzione della sintomatologia nel giro di pochi giorni, 5 in un periodo di tempo variabile tra una e due settimane, 2 in un periodo di tempo di tre settimane e 3 in un periodo di tempo di uno o più mesi. Di 1 paziente non veniva riportata alcuna informazione circa il tempo di regressione della sintomatologia. Tuttavia per questo soggetto non erano stati segnalati successivi nuovi episodi. Degli 8 soggetti non sottoposti ad alcuna terapia, 3 avevano avuto una rapida (da uno a pochi giorni) e spontanea ripresa; 4 pazienti avevano avuto una risoluzione spontanea in un periodo di tempo compreso tra tre settimane e poco più di un mese mentre di 1 non erano disponibili sufficienti informazioni al riguardo.

Valutazione del grado di disabilità neurologica (EDSS):

Nel gruppo con SM ad esordio < ad otto anni di età, le informazioni circa il grado di disabilità neurologica ottenuto utilizzando la EDSS erano disponibili solo per 14 pazienti. Di essi 1 presentava un punteggio alla EDSS di 8,5. 8 pazienti hanno avuto un EDSS di zero, 2 compreso tra tre e tre e mezzo, 3 di cinque.

Nel gruppo con SM ad esordio > agli otto anni di età, le informazioni circa il grado di disabilità neurologica ottenuto utilizzando la EDSS erano disponibili solo per 22 pazienti, dei quali 1 presentava un punteggio di sette, 6 un punteggio compreso tra quattro e cinque, 6 un punteggio compreso tra due e tre, 4 un punteggio di uno e solo 1 paziente un punteggio di zero.

DISCUSSIONE

La Sclerosi Multipla era ritenuta in passato quasi esclusivamente una patologia del giovane adulto e pochi casi di SM in età pediatrica venivano riportati in letteratura.

Nel nostro studio abbiamo esaminato i dati di 62 pazienti , 33 femmine e 29 maschi, provenienti da differenti centri italiani di riferimento per la diagnosi delle malattie demielinizzanti.

Ventidue di questi pazienti avevano avuto un esordio della SM ad un età < ad otto anni. Le nostre indagini hanno dimostrato che, pur presentando in età infantile caratteristiche cliniche peculiari, la SM colpisce qualsiasi fascia di età e che, come già riportato in letteratura, esistono forme di SM molto precoci (ad esordio <6 anni di età) (25).

In effetti, la SM viene spesso sottostimata nella fascia di età < ai 10 anni.

Questo accade probabilmente a causa dell'esistenza di un ampio spettro di patologie congenite ed acquisite il cui quadro clinico e strumentale è spesso sovrapponibile a quello della SM (2, 5,6,7).

Nella nostra casistica, su 10 soggetti con SM ad esordio al di sotto degli otto anni di età, 5 avevano avuto una diagnosi iniziale di atassia cerebellare, 5 di ADEM e solo 1 di SM. I nostri dati sembrano confermare quanto riportato in alcuni recenti studi dove è stato dimostrato come spesso nei pazienti con SM ad esordio < ai 10 anni di età la diagnosi iniziale è di ADEM, atassia cerebellare, neurite ottica o leucodistrofia.

Da quanto detto si evince l'importanza di effettuare un'accurata diagnosi differenziale con le altre patologie in cui si osserva un danno della sostanza bianca (77).

Attualmente la RM convenzionale si è rivelata una tecnica molto sensibile nell'evidenziare le lesioni della SM e nel valutarne l'andamento nel tempo e, ad eccezione di una maggiore incidenza di placche edematose e di placche in fossa posteriore, le immagini alla RM nei pazienti con SM ad esordio precoce non differiscono particolarmente da quelle degli adulti (11).

Tuttavia, alcuni autori (Hahn et al.2004) hanno dimostrato la difficoltà nell'applicare i criteri diagnostici di Mc Donald riguardo la disseminazione nello spazio alle immagini RM nei soggetti con SM ad esordio precoce.

Gli autori affermano che nei pazienti con SM in età infantile, al momento della diagnosi, è presente un numero inferiore di lesioni della sostanza bianca rispetto ai pazienti con SM diagnosticata in età adulta.

Essi ritengono che ciò possa essere dovuto al fatto che per gli adulti vi sarebbe più tempo disponibile perchè si formino numerose lesioni nella sostanza bianca o al fatto che in età pediatrica la SM si manifesterebbe prima del completamento della mielinogenesi influenzando pertanto la comparsa, le dimensioni e la distribuzione delle lesioni della sostanza bianca.

La SM in età pediatrica presenta alcune caratteristiche che differiscono dalla SM in età adulta.

Per quanto riguarda la prevalenza della SM in rapporto al sesso, in letteratura viene riportato un rapporto M/F più basso nei soggetti con SM ad esordio molto precoce (VEOSM) rispetto a quello dei soggetti con SM con esordio in età adulta (AOMS) (2.0) (2) . In effetti, anche nella nostra casistica abbiamo riscontrato un più basso rapporto M/F (1.1) nel gruppo con SM ad esordio < agli otto anni di età.

Boiko et al. ritengono che la maggiore prevalenza della SM nel sesso femminile riscontrata all'età di 13 e 14 anni possa essere dovuta ad un possibile effetto degli ormoni sessuali su tessuti predisposti (es. midollo osseo, SNC). (5,8)

Anche le manifestazioni cliniche della SM in età pediatrica sono differenti da quelle in età adulta e sono età correlate all'interno della stessa fascia pediatrica. Particolarmente interessante come nei pazienti da noi osservati con SM ad esordio < agli otto anni di età, il sintomo prevalente era stato l'atassia. In effetti anche in letteratura viene riportata una maggiore prevalenza di tale sintomatologia nei soggetti con SM ad esordio molto precoce rispetto che nei pazienti con SM ad esordio tra i 6 ed i 15 anni o in età adulta. (2,25)

Anche la storia naturale della SM in età pediatrica è differente da quella in età adulta.

In effetti la maggior parte (> 60 %) dei soggetti con SM ad esordio precoce presenta almeno una ricaduta entro il primo anno dall'esordio della malattia a differenza di quanto accade nella SM in età adulta. Tuttavia, sebbene molti bambini possono presentare > 3 attacchi per anno, si ha un buon grado di recupero dopo ogni attacco ed al follow-up (2,25,49).

In particolare, nel nostro studio abbiamo riscontrato un tempo di ripresa inferiore (massimo 4 settimane) rispetto a quello riportato in letteratura per i casi con SM ad esordio > più tardivo. (2,25).

La relativa benignità ed una progressione più lenta della SM ad esordio infantile rispetto a quella con esordio in età adulta è stata sottolineata da Ruggieri et al. (1999) e da Simone et al. (2002); tuttavia gli autori ritengono che un esordio precoce non può in ogni caso essere considerato un fattore prognostico positivo. Ciò concorda con quanto

riportato da Boiko et al. (2002) e cioè che nei bambini con durata di malattia superiore ai 10 anni, vi è un indice di disabilità media (EDSS) di 3 nel 60 % dei casi e di disabilità grave (EDSS=6) nel rimanente 40 %. Dunque, sebbene nei pazienti ad esordio precoce la progressione della malattia sia più lenta e il decorso apparentemente più benigno, dopo un periodo di tempo variabile dai 16 ai 20 anni di remissione completa, la malattia determina invalidità (alto punteggio EDSS) e diviene progressiva (2,25).

Riguardo la terapia della SM , non esistono a tutt'oggi protocolli terapeutici in età infantile e pertanto vengono seguite in questa fascia di età le stesse linee guida utilizzate per il trattamento dei soggetti con SM in età adulta.

I farmaci maggiormente impiegati nella terapia della SM sono i corticosteroidi (23). Altra scelta terapeutica è rappresentata da agenti

immunomodulatori quali: l'interferon β -1b, (IFNB, Betaseron-di sintesi), l'interferon β -1a (interferon- β glicosilato, Avonex-estrattivo), farmaci che hanno permesso di ottenere una riduzione del numero di ricadute. In un recente studio è stata valutata l'efficacia, in età pediatrica, della terapia con IFN beta 1-a i cui effetti collaterali sono principalmente sintomi simil influenzali, leucopenia e aumento delle transaminasi (78, 79, 80).

Nella nostra casistica abbiamo notato che gran parte dei soggetti trattati con steroidi, così come riportato anche nei lavori letterari riguardanti SM con esordio in età infantile, aveva avuto una più veloce regressione della sintomatologia ed una durata minore delle ricadute.

Tuttavia, abbiamo notato che, anche in quei soggetti che non erano stati sottoposti ad alcuna terapia, si è avuta una regressione, talvolta anche rapida dei sintomi, a dimostrazione del fatto che la SM che esordisce in

età infantile è generalmente più benigna che la SM con esordio in età adulta (AOMS), almeno per quanto riguarda la prima decade successiva all'esordio.

Attualmente non si dispone di una terapia definitiva per la SM.

La ricerca attuale si muove verso due direzioni che hanno un obiettivo principale: ridurre l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T autoreattivi. Una direzione intrapresa è quella della ricerca di nuovi farmaci che sopprimano la risposta immunitaria in maniera aspecifica. In passato, tentativi simili (ciclofosfamide, ciclosporina) hanno fallito per il verificarsi di importanti effetti collaterali (81). L'altra direzione prende spunto dalla considerazione che l'interazione tra la proteina basica della mielina, i linfociti T e le cellule presentanti l'antigene è l'evento cardine che causa la SM. Strategie terapeutiche che interferiscono a tale livello sono ad esempio la vaccinazione con

frazioni di recettore T cellulare, con cloni di linfociti T specifici per la proteina basica della mielina o con frammenti peptidici della proteina stessa. Altre strategie mirano ad arginare gli effetti dei linfociti T attivati o a neutralizzare l'effetto dei prodotti tossici della reazione infiammatoria (anticorpi anti $\alpha 4$ integrina e antagonisti del TNF α) (82).

Da quanto detto l'importanza di effettuare studi controllati in età pediatrica che permettano di valutare l'efficacia e la tollerabilità dei possibili farmaci impiegabili e di trovare una terapia definitiva per la SM.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano il Tutor, prof. Lorenzo Pavone ed il prof. Martino Ruggieri, che segue lo sviluppo del database da me usato, per i generosi apporti che mi hanno permesso lo svolgimento di questa ricerca.

Bibliografia

1. Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H. McAlpine's Multiple Sclerosis. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-1231.
3. Mattyus A, Veres E. Multiple sclerosis in childhood: long term katamnestic investigation. *Acta Pediatr Hung* 1985; 26: 193-204.
4. Tardieu M, Mikaeloff Y. Multiple sclerosis in children. *Int Mult Scler J* 2004; 11: 36-42.
5. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D et al. Early onset multiple sclerosis. A longitudinal study. *Neurology* 2002; 59: 1006-1010.
6. Banwell BL. Paediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4: 245-25.
7. Natiowicz MR, Bejjani B. Genetic disorders that masquerade as multiple sclerosis. *Am J Med Genet* 1994; 49: 149-169.

8. Haliloglu G, Anlar B, Aysun S et al. Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 2002; 17: 390-392.
9. Krone B, Pohl D, Rostasy K, et al. Common infectious agents in multiple sclerosis: a case control study in children. *Mult Scler.* 2008; 14: 136-139.
10. Challoner PB, Smith KT, Parther JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*,92: 7440-7444, 1995.
11. Polizzi A. Malattie immuno-mediate del sistema nervoso. In: Pavone L, Ruggieri M, eds. *Neurologia Pediatrica.* Milano: Masson 2006: 605-644
12. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol.* 2007; 6:773-781.
13. Sadovnick AD (2002). Multiple sclerosis and other demyelinating disorders. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR (eds). *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 4th edn. Churchill Livingstone, London, pp 3203-3208.

14. Marrosu MG, Murru R, Murru MR et al. Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2907-2916.
15. Willer CJ, Ebers GC. Susceptibility to multiple sclerosis: interplay between genes and environment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 241-7.
16. Oksenberg JR, Baranzini SE, Barcellos LF, Hauser SL. Multiple Sclerosis: genomic rewards. *J Neuroimmunol* 2001; 113: 171-84.
17. Sawcer S, Maranian M, Setakis E, et al. A whole genome screen for linkage disequilibrium in multiple sclerosis confirms disease associations with regions in previously linked to susceptibility. *Brsain* 2002; 125: 1337-47
18. Anlar B, Alikasifoglu M, Kose G, et al. Tumor necrosis factor- alpha gene polymorphism in children with multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2001; 32: 214-6.
19. Ohlenbush A, Pohl D, Hanefeld F. Myelin oligodendrocyte gene polymorphisms and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Res* 2002; 52: 175- 9.

20. Masterman T, Ligers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 48: 211-219.
21. Boiko AN, Gusev EI, Sudomoin MA et al. Association and linkage of juvenile MS with HLA-DR2 (15) in Russians. *Neurology* 2002; 58: 658-660.
22. P.Iannetti, A. Polizzi. Novità cliniche e terapeutiche sulle malattie demielinizzanti dell'infanzia. *Prospettive in Pediatria* 2003; 33: 251-264.
23. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:227- 231
24. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000, 47: 707-17.
25. Ruggieri M, Polizzi A, Pavone L, Grimaldi LME. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 1999;53:478-484.
26. Pediatric Multiple Sclerosis. Sunita Venkateswaran, MD, and Brenda Banwell, MD. *The Neurologist*. Volume 16, Number 2, March 2010.

27. Ruggieri M, Fiumara A, Grimaldi LME, Polizzi A, Pavone L. Multiple sclerosis with onset at 35 months of age. *Clin Pediatr* 1996;26:209-212.
28. Duquette P, Murray TJ, Pleines J et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987;111: 359-363.
29. Hanefeld F, Bauer HJ, Christen HJ et al. Multiple sclerosis in childhood: report of 15 cases. *Brain Dev* 1991;13:410-416
30. Pinhas-Hamiel O, Barak Y, Sier-her I, Achiron A. Juvenile multiple sclerosis: clinical features and prognostic characteristics. *J Pediatr* 1998;132:735-737
31. Iannetti P, Marciani MG, Spalice A, et al. Primary CNS demyelinating diseases in childhood: multiple sclerosis, *Childs Nerv Syst* 1996;12: 149-154
32. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS. Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002; 59: 1922-8
33. Palace J. Making the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 71(suppl 2): ii3-ii8, 2001

34. Schiffmann R, van der Knaap MS. The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2004; 17: 187-192.
35. Magen D, Georgopoulos C, Bross P, et al. Mitochondrial hsp60 chaperonopathy causes an autosomal-recessive neurodegenerative disorder linked to brain hypomyelination and leucodystrophy. *Am J Hum Genet.* 2008; 83: 30-42.
36. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007; 68(suppl 2): S23-S36.
37. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology.* 2007; 68(suppl 2): S7-S12.
38. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT et al. Clinical and neuroradiological features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology,* 56: 1308-1312, 2001.
39. Iannetti P, Marciani MG, Spalice A et al. Primary CNS demyelinating diseases in childhood: multiple sclerosis. *Childs Nerv Syst,* 12: 149-154, 1996.

40. Properzi E, Spalice A, Terenzi S et al. Acute disseminated encephalomyelitis. *Ital J Pediatr*, 29: 18-21, 2003
41. Stein-Wexler R, Wootton-Gorges SL, Greco CM et al. Paraneoplastic limbic encephalitis in a teenage girl with an immature ovarian teratoma. *Pediatr Radiol*, 35: 694-697, 2005.
42. Dale RC, DeSousa C, Chong WK et al. Acute disseminated encephalomyelitis , multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*, 123: 2407-2422, 2000
43. Orell R.W., Shakir R., Lane R.J.M., et al. Distinguishing acute disseminated encephalomyelitis from multiple sclerosis. *B.M.J.*, 313: 802804, 1996.
44. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009; 72: 968-973.
45. M. Ruggieri, P. Iannetti, A. Polizzi, L. Pavone, L.M.E. Grimaldi. Multiple sclerosis in children under 10 years of age. *Neurol Sci* (2004) 25: S326-S335

46. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2603-2613.
47. Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 66-90.
48. Deryck O, Ketelaer P, Dubois B. Clinical characteristics and long-term prognosis in early onset multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006; 253: 720-723.
49. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler* 1997;3:43-46.
50. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M et al (2002). Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler* 8: 115-118
51. Cole GF, Auchterlonie LA, Best PV. Very early onset multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 667-672.
52. Shaw CM, Alvord EC. Multiple sclerosis beginning in infancy. *J Child Neurol* 1987; 2: 252-256.

53. Giroud M, Semana D, Pradeaux L, Gouyon JB, Dumas R, Nivelon JL. Hemiballismus revealing multiple sclerosis in an infant. *Childs Nerv Syst* 1990; 6:236-238.
54. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8:1585-2596.
55. Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood : prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004; 144:242-252.
56. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120:2059-2069.
57. Poser CM, Pary DW, Sheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.
58. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.

59. Hahn CD, Shroff MM, Blaser S, Banwell BL. MRI criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 806-808.
60. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180-185.
61. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1822-1825.
62. Rust RS Jr, Dodson WE, Trotter JL. Cerebrospinal fluid IgG in childhood: the establishment of reference values. *Ann Neurol* 1988;23:406-410
63. Pohl D, Rostasy K, Treiber-Held S, et al. Pediatric multiple sclerosis: detection of clinically silent lesions by multimodal evoked potentials. *J Pediatr.* 2006; 149: 125-127.
64. Millingan NM, Newcombe R, Compston DA. A double blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis, 1: clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1987; 50: 511-6

65. Ghassemi R, Antel SB, Narayanan S, et al. Lesion distribution in children with clinically isolated syndromes. *Ann Neurol* 2008; 63: 401-405.
66. Banwell B. Treatment of children and adolescents with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2005; 5: 391-401.
67. Etheridge LJ, Beverley DW, Ferrie C, McManus E. The use of interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Dis Child* 2004; 89:789-791.
68. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohfeld R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 702-8.
69. Adams AB, Tyor WR, Holden KR. Interferon beta-1b and childhood multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 481-483.
70. Pirko I, Kuntz NL, Patterson M et al. Contrastino effects of IFN beta and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003; 60: 1697-1699.
71. Ghezzi A, Gallo P, Marrosu G et al. Effectiveness and tolerability of immunomodulatory drugs in multiple sclerosis during childhood or adolescence. *Neurology* 2004; 62: A487

72. Tenenbaum SN, Seguro MJ. Clinical effects of disease modifying therapies in early-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:A488.

73. Waubant E., Godkin D., Dyme Z. et al. Tolerability of interferon 1alfa(IFN 1 α) in children. *Rev. Neurol.* 2000; 156 (Suppl.3):3S124.

74. Goodkin DE, Reingold S, Sibley W et al. Guidelines for clinical trials of new therapeutic agents in multiple sclerosis: Reporting extended results from phase III clinical trials. National Multiple Sclerosis Society Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:132-134.

75. Choudry S, Maxwell S, Jeffery DR et al. Single-patient study for the emergency use of natalizumab (Antegran) in the treatment of pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:A488

76. Borriello G, Prosperini L, Luchetti A, et al. Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report. *Eur J Pediatr Neurol.* 2009; 13: 67-71.

77. Adeline Vanderver, MD. Tools for Diagnosis of Leukodystrophies and Other Disorders Presenting with White

Matter Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005;5: 110-118.

78. Daniela Pohl, MD; Kevin Rostasy, MD; Jutta Gartner, MD; and Folker Hanefeld, MD. Treatment of early multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1 a. *Neurology* 2005; 64:888-890

79. Ghezzi A. Childhood-juvenile multiple sclerosis: clinical characteristics and treatment. *Expert Rev Neurother* 2005 May; 5(3): 403-11.

80. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, Milani N, Milanese C, Moiola L, Patti F, Pilato V, Pozzilli C, Trojano M, Zaffaroni M, Comi G. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler.* 2005 Aug; 11(4):420-4.

81. Palace J, Rothwell P, New treatment and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 350:261

82. Hohlfeld R, Wiendl H. The ups and down of multiple sclerosis therapeutics. *Ann Neurol* 2001; 49: 281-4