



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Encefalomielite acuta disseminata

A. Fromont, T. Moreau, E. Rouillet

L'encefalomielite acuta disseminata (EMAD) è una malattia infiammatoria autoimmune che coinvolge il cervello e il midollo spinale. Descritta soprattutto nel bambino, generalmente fa seguito a un episodio infettivo o a una vaccinazione, ma può essere idiopatica. La sua presentazione clinica comprende un'encefalopatia acuta associata a segni e a sintomi neurologici multifocali. La sua diagnosi si basa sulla clinica e sulla risonanza magnetica, che rivela lesioni multifocali della sostanza bianca in ipersegnale T2 mal delimitate, della stessa età, che prendono il gadolinio e possono anche riguardare il talamo e i nuclei della base. Il liquor può mostrare un'iperinfocitosi con iperproteino-rachia e, a volte, la presenza di bande oligoclonali transitorie. La sua prognosi è piuttosto favorevole, passato l'episodio monofasico, con un trattamento specifico. È quindi fondamentale escludere fino dall'inizio le sue molte diagnosi differenziali. Il trattamento dell'EMAD, di prima scelta, consiste in boli di corticosteroidi endovenosi a forti dosi. In caso di insuccesso bisogna ricorrere agli scambi plasmatici o alle immunoglobuline endovenose. Anche se, di solito, è monofasica, possono verificarsi altri episodi che fanno allora pensare a un'EMAD multifasica. Tuttavia, in alcuni casi queste nuove poussées sono una modalità di esordio di un'autentica sclerosi multipla.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Encefalomielite acuta disseminata; Postinfettivo; Encefalomielite perivenosa; Encefalomielite acuta disseminata ricorrente; Encefalomielite acuta disseminata multifasica; Sclerosi multipla

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Epidemiologia	2
Nel bambino	2
Nell'adulto	2
■ Eziologie	2
EMAD postinfettive	2
EMAD postvaccinali	3
■ Fisiopatologia	3
Anatomopatologia	3
Meccanismi	3
■ Segni clinici	4
■ Accertamenti	4
Esami biologici	4
Liquor	5
Elettroencefalogramma	5
Potenziali evocati	5
Neuroimmagini dell'EMAD	6
Biopsia cerebrale	7
■ Criteri diagnostici dell'EMAD proposti dall'International Pediatric MS Study Group	7
■ Diagnosi differenziali	7
Cause infettive	7
Cause autoimmuni	7
Vasculiti del sistema nervoso centrale	8
Cause tumorali: tumore cerebrale primitivo, metastasi	8
Cause genetiche	8

■ Indagine diagnostica in caso di sospetto clinico di EMAD	8
■ Evoluzione	8
■ Trattamenti	9
Steroidi	9
Immunoglobuline endovenose	9
Scambi plasmatici	9
Altre terapie	9
■ Strategia terapeutica dinnanzi a un sospetto clinico di EMAD	9
■ Prognosi	9
■ EMAD/sclerosi multipla	9

■ Introduzione

I criteri diagnostici dell'encefalomielite acuta disseminata (EMAD) non sono stati sempre ben definiti. In letteratura, per descrivere i pazienti con un'EMAD vengono usati diversi termini collegati a diverse caratteristiche di questa patologia. Così, i termini di «encefalomielite postinfettiva» o «postvaccinale» sono utilizzati quando viene preso in considerazione il fattore scatenante. Quando si tratta delle caratteristiche istopatologiche e della distribuzione delle lesioni, l'EMAD è chiamata *acute perivascular myelinoclasia*, encefalite perivenosa e vasculomielinopatia disseminata. Infine, i termini di «encefalomielite acuta demielinizzante», *hyperergic encephalomyelitis*, «encefalite perivenosa postvaccinale» o «demyelinizzazione postencefalite» sono utilizzati in riferimento ai meccanismi immunopatologici sottostanti.

L'EMAD è una patologia rara, descritta soprattutto nel bambino. Anche se, tipicamente, l'EMAD compare in seguito a un'infezione o una vaccinazione dopo un intervallo libero di alcuni giorni o settimane, rimane idiopatica in un quarto dei casi. I sintomi clinici sono multipli e non specifici. Essi associano un quadro di encefalopatia ad alcuni deficit neurologici focali. La risonanza magnetica (RM) rappresenta un elemento significativo della diagnosi. Una corretta diagnosi è importante per due ragioni: da una parte a scopo prognostico (una volta completato l'episodio monofasico l'EMAD ha una prognosi piuttosto favorevole), dall'altra la strategia terapeutica è specifica e presuppone che le diagnosi differenziali, tra cui la sclerosi multipla, siano state scartate. La distinzione tra EMAD e sclerosi multipla è spesso difficile: a volte sola la prova del tempo la consente.

■ Epidemiologia

Nel bambino (Tabella 1)

L'EMAD è più frequente nel bambino a causa della più alta frequenza delle vaccinazioni e dell'esposizione agli antigeni infettivi [3-8]. Nel bambino la sua incidenza è stimata pari a 0,8/100 000/anno [8]. Uno studio effettuato a San Diego in alcuni pazienti di meno di venti anni rivela un'incidenza di 0,4/100 000/anno [8]. Tra questi pazienti, il 5% aveva subito una vaccinazione nel mese precedente la comparsa dei sintomi e il 93% aveva presentato un'infezione nei 21 giorni precedenti. In uno studio pediatrico prospettico condotto per 3 anni in Germania, dal 1997 al 1999, l'incidenza dell'EMAD era di 0,07 all'anno per 100 000 bambini di meno di 16 anni. L'incidenza era maggiore nel sottogruppo di bambini di meno di 10 anni rispetto a quelli di 10-15 anni (0,09 vs 0,03 per 100 000 rispettivamente) [2].

Contrariamente alla sclerosi multipla, non sembra esistere una preponderanza nelle donne [4, 8]. Due coorti pediatriche riferiscono, al contrario, una leggera predominanza dell'EMAD nei ragazzi con un sex-ratio maschio/femmina di 1,6 per 1 [6] e di 1,8 per 1 [9]. L'età media di comparsa nel bambino si situa tra i 5 e gli 8 anni [5, 7, 9, 10]. Una distribuzione stagionale in inverno e a primavera è stata messa in evidenza in alcuni studi realizzati negli Stati Uniti [8] e in Iran [11].

Nell'adulto (Tabella 2)

Nell'adulto l'incidenza esatta dell'EMAD non è nota. Esistono poche coorti di EMAD nell'adulto. Schwarz, nel 2001, in uno studio retrospettivo, riporta 40 casi di EMAD nell'adulto con un'età media di 33,5 anni e con una sex-ratio di 2,33 donne per 1 uomo [15]. Queste EMAD sono state incluse tra il 1988 e il 1999 nel reparto di neurologia dell'ospedale di neurologia di Heidelberg, in Germania. In uno studio retrospettivo condotto

Tabella 1.

Dati epidemiologici dell'encefalomielite acuta disseminata (EMAD) del bambino confrontati con quelli della sclerosi multipla pediatrica.

	EMAD	Sclerosi multipla [1]
Età media di esordio	6,5 ± 1,5 anni	13,7 ± 2,4 anni
Sex-ratio (donna/uomo)	1/1	2,78/1
Incidenza media su 100 000 [2]	0,07-0,4	?

Tabella 2.

Dati epidemiologici dell'encefalomielite acuta disseminata (EMAD) dell'adulto confrontati con quelli della sclerosi multipla dell'adulto.

	EMAD [12]	Sclerosi multipla [13]
Età media di esordio	35,9 ± 15,4 anni	30 ± 10 anni
Sex-ratio (donna/uomo)	1,33/1	2/1
Incidenza media	?	4/100 000 all'anno [14]

presso 13 centri francesi dal 1995 al 2005, De Sèze riporta 35 EMAD adulti la cui età media è di 35,9 ± 15,4 anni e la cui sex-ratio è di 1,33 donne per 1 uomo [12]. La sola coorte prospettica di EMAD in alcuni adulti è quella di Marchioni [16]. Sessanta pazienti, ricoverati in una delle tre cliniche neurologiche o di malattie infettive di Pavia e di Monza, in Italia, rispettano i criteri di EMAD nel periodo tra il gennaio 1996 e il dicembre 2001. La loro età media è di 51 ± 18,1 anni, con una sex-ratio di 1,3 donne per 1 uomo.

■ Eziologie

Tre quarti delle EMAD sono postinfettive o postvaccinali [5, 6, 9, 17] (Tabella 3).

EMAD postinfettive

Il tempo medio tra l'infezione e l'EMAD è di 2-21 giorni. Le infezioni virali legate all'EMAD sono il morbillo, la parotite, la rosolia, la varicella, lo zoster, le infezioni legate al virus Epstein-Barr (EBV), al citomegalovirus (CMV), al virus herpes simplex (HSV), al virus dell'epatite A (HAV) e al virus Cocksackie [19-22]. Diversi studi hanno valutato il rischio legato ad alcune infezioni virali. Così, l'EMAD insorge in un caso su 1 000 casi di morbillo, in un caso su 10 000 varicelle e in un caso su 500 rosolie. In termini di mortalità e di danni neurologici, questi erano più bassi dopo una varicella o una rosolia che dopo un morbillo [23, 24]. Infezioni batteriche come quelle da *Borrelia burgdorferi*, da leptospire e da streptococco β-emolitico del gruppo A sono associate a un rischio di encefalomielite e di polinevriti [25-29]. La causa principale di infezione batterica coinvolta nello sviluppo di EMAD è il micoplasma [26]. Grazie ai progressi nella gestione delle malattie infettive gravi, la cui diagnosi è più facile, l'EMAD nei paesi sviluppati sembra più frequente dopo infezioni non specifiche delle vie aeree superiori la cui eziologia è ancora sconosciuta [28-30].

Tabella 3.

Eziologie delle EMAD (secondo [18]).

Infezioni		
Virali	Morbillo	
	Parotite	
	Virus influenza A e B	
	Epatite A e B	
	HSV	
	HHV6	
	Varicella	
	Rosolia	
	EBV	
	CMV	
	HIV	
	Altro	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
		<i>Chlamydia</i>
		Legionella
<i>Campylobacter</i>		
Streptococco		
Vaccinazioni	Rabbia	
	Difterite	
	Tetano	
	Pertosse	
	Varicella	
	Morbillo	
	Encefalite giapponese B	
Poliomielite		
Epatite B		
Influenza		

HSV: herpes simplex virus; HHV6: human herpesvirus-6; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: citomegalovirus; HIV: virus dell'immunodeficienza umana.

Tabella 4.

Incidenza delle encefalomieliti acute disseminate (EMAD) in funzione dei vaccini (secondo [31]).

Vaccinazione	Incidenza riferita di EMAD
<i>Morbillo</i> Vaccino vivo	1-2/milioni
<i>Rabbia</i> Vaccino Semple su cellule neurali Vaccino su embrione di anatra Vaccini su cellule diploidi	1/300-1/7 000 1/25 000 1/75 000
Encefalite giapponese B tra il 1993 e il 1999	0,2/100 000 in Giappone 0/813 000 negli Stati Uniti
Varicella (durante il programma di vaccinazione a New York tra il 2002 e il 2004)	3/665 000
Difterite/pertosse/tetano	0,9/100 000
Epatite B	8 casi in 10 settimane 4 casi di mielite in 3 mesi

EMAD postvaccinali

L'incidenza delle EMAD postvaccinali è stimata tra 0,1 e 0,2/100 000 persone vaccinate^[10] (Tabella 4). La loro frequenza è diminuita da quando è stata abbandonata la produzione di vaccini mediante colture su tessuti cerebrali. Così, per il vaccino antirabbico, quando era prodotto a partire da colture effettuate su cervello di coniglio, le complicanze di tipo EMAD erano di 1/400 vaccinazioni e di 1/600 contro 1/1 575 vaccinazioni per il vaccino tipo Semple. Anticorpi diretti contro gli antigeni della mielina sono riscontrabili nei pazienti che hanno sviluppato un'EMAD dopo la vaccinazione con il vaccino Semple attenuato vivo, prodotto su colture di tessuti del sistema nervoso di conigli o capre^[32]. Una suscettibilità genetica spiega probabilmente il motivo per cui le complicanze encefalomielitiche si sviluppano solo in una minoranza dei pazienti che ricevono il vaccino antirabbico preparato su cervelli di conigli. Questa stessa differenza di suscettibilità genetica spiega perché alcuni individui sviluppano un'EMAD dopo un morbillo e altri no.

La frequenza di queste complicanze è passata a 1/25 000 vaccinazioni con l'uso di vaccini antirabbici prodotti su embrioni di anatre. Più recentemente, queste complicanze sono praticamente scomparse grazie al ricorso a vaccini prodotti a partire da cellule umane diploidi non neurali^[32-37]. Attualmente, le EMAD postvaccinali sono riscontrate dopo la vaccinazione contro il virus del morbillo, contro la parotite e contro la rosolia. L'incidenza è di 0,1-0,2 su 100 000 vaccini vivi antimorbillo^[10], ossia molto inferiore al rischio di encefalomielite postinfettiva legato al morbillo stesso (superiore a 100 per 100 000)^[38].

■ Fisiopatologia**Anatomopatologia**

Contrariamente alle lesioni della sclerosi multipla, che sono eterogenee in termini di età e di composizioni cellulari e che hanno quattro *pattern* anatomopatologici descritti da Lucchinetti^[39], le lesioni di EMAD sono quasi sempre di età similare e sono di un unico tipo^[40]. Macroscopicamente, le lesioni di EMAD producono un edema cerebrale diffuso con impegno delle amigdale e dell'uncus^[8]. Le lesioni di EMAD sono caratterizzate da aree di demielinizzazione perivenose a «manicotti», infiltrazione di linfociti e di macrofagi. Sono anche visibili, a livello dei piccoli vasi della sostanza bianca e della sostanza grigia, un'iperemia, un edema endoteliale, pareti vascolari invase da cellule infiammatorie, un edema perivascolare ed emorragie. Quando le lesioni invecchiano, i macrofagi

diventano più numerosi e i linfociti si rarefanno. Negli stadi avanzati della malattia compaiono dei focolai di fibrosi fibrillare. In generale i danni assonali sono poco numerosi^[41].

La leucoencefalite emorragica acuta di Weston Hurst^[42] è una variante dell'EMAD con demielinizzazione rapidamente progressiva, spesso fulminante, con emorragia e infiammazione della sostanza bianca del sistema nervoso centrale. La leucoencefalite emorragica acuta è spesso scatenata da infezioni delle vie aeree superiori. La sua presentazione clinica è simile all'EMAD. Le sue caratteristiche anatomopatologiche sono simili a quelle dell'EMAD; tuttavia, la demielinizzazione è più estesa e si associa a infiltrati di polimorfonucleati neutrofilici. La leucoencefalite emorragica acuta è caratterizzata dalla distruzione di piccoli vasi sanguigni associata a un'emorragia acuta e a depositi di fibrina^[43]. È frequentemente letale e, talvolta, pone i pazienti in uno stato vegetativo per diverse settimane. Alcuni pazienti sopravvivono, ma con un handicap grave^[44].

La suscettibilità genetica può essere responsabile nella determinazione della comparsa di un tipo particolare di variante dell'encefalomielite^[45].

Meccanismi

La patogenesi dell'EMAD è poco chiara^[18, 31]. Tenuto conto delle sue caratteristiche anatomopatologiche e della sua evoluzione monofasica classica, la sua fisiopatologia è simile al modello dell'encefalite allergica sperimentale (EAS). L'induzione attiva dell'EAS consiste nel somministrare per via sottocutanea a un animale uno dei componenti della mielina, come la *myelin basic protein* (MBP), la *proteolipid protein* (PLP) e la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG), emulsionata in un potente adiuvante (l'adiuvante di Freund). In funzione dei ceppi, dell'antigene o dell'adiuvante, gli animali sviluppano raramente una malattia acuta o cronica. Il ratto Lewis, per esempio, immunizzato con la MBP, sviluppa una malattia monofasica al termine del 10° giorno con tetraparesi, perdita di peso e incontinenza. La malattia dura 4-5 giorni. Dal punto di vista istologico sono individuate lesioni infiammatorie demielinizzanti nel cervello e nel midollo spinale.

Al fine di studiare specificamente i meccanismi infettivi che potrebbero contribuire alla patogenesi dell'EMAD, è stato utilizzato il modello di encefalomielite murina di Theiler. Questa patologia è scatenata dall'inoculazione diretta, in un emisfero cerebrale di topi sensibili, del virus dell'encefalomielite murine di Theiler. Questi ratti sviluppano un'encefalite subacuta con demielinizzazione diffusa. La malattia, per essere prodotta, richiede il complesso maggiore di istocompatibilità (CMH) di classe 1 con i linfociti T CD8 diretti contro gli epitopi virali, mentre la flogosi è perpetuata dal CMH di classe 2 con i linfociti T CD4 reattivi ai determinanti della mielina.

Lo studio di questi due modelli ha portato a sviluppare due concetti, non necessariamente esclusivi^[10]: quello della cascata infiammatoria e quello del mimetismo molecolare.

Il primo concetto, di cascata infiammatoria, comporta un'infezione del sistema nervoso centrale da un agente neurotrofo che induce danni nei tessuti del sistema nervoso centrale e una perdita di autoantigeni nella circolazione sistemica attraverso una breccia della barriera ematoencefalica. Questi autoantigeni, giunti negli organi linfatici sistemici, portano a una rottura di tolleranza e a una risposta delle cellule T autoreattive capaci di penetrare nel sistema nervoso centrale e di far perdurare la flogosi del sistema nervoso centrale.

Il secondo concetto, quello di mimetismo molecolare, si basa sull'esistenza di un'analogia strutturale tra i peptidi delle proteine microbiche o virali e le proteine della mielina dell'ospite^[46]. Durante l'inoculazione della sostanza patogena le cellule che presentano l'antigene, come i linfociti B o le cellule dendritiche, attivano i linfociti T. A loro volta, essi attivano dei linfociti B specifici dell'antigene. I linfociti T attivati e i linfociti B sono allora in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale, dove possono incontrare l'epitopo mielinico omologo. Ne deriva una reazione infiammatoria.

Il meccanismo attraverso il quale gli oligodendrociti muoiono nell'EMAD non è conosciuto. È stato supposto il ruolo di

citochine, chemiochine e molecole di adesione. Così, il TNF- α sarebbe un fattore importante nella patogenesi dell'EAS [47]. L'*up regulation* del ligando FAS sulle cellule T autoreattive e l'*up regulation* del FAS sulle cellule presenti nell'organismo provocherebbero la distruzione delle cellule T per apoptosi [48]. Dell'ossido nitrico (NO) è prodotto nell'EAS e il NO è implicato nella morte degli oligodendrociti [49]. Anche la produzione di radicali liberi è coinvolta nella morte degli oligodendrociti [50]. La tossicità mediante le cellule immunocompetenti stesse può anche partecipare alla patogenesi della demielinizzazione [51].

■ Segni clinici

Classicamente, l'EMAD è descritta come un evento monofasico che inizia da 2 giorni a 4 settimane dopo un'esposizione antigenica (infezione o vaccino). L'EMAD è una patologia polisintomatica che associa un quadro di encefalopatia ad alcuni deficit neurologici focali. L'esordio dei sintomi si verifica in 4-5 giorni. I disturbi iniziano spesso con segni generali: febbre, cefalea, nausea e vomito, poi si manifestano segni neurologici focali che associano in modo variabile, a seconda degli studi (Tabelle 5 e 6): segni piramidali, disturbi sensitivi, segni midollari, atassia, paralisi dei nervi cranici, calo visivo, attacchi di epilessia e disturbi della parola (disartria o afasia), e della coscienza (dalla sonnolenza al coma).

Secondo i grandi studi pediatrici (Tabella 5) [2, 4, 7-9, 11, 52], i segni clinici presentati dai bambini sono, il più delle volte, un quadro di encefalopatia, cefalee, manifestazioni cerebellari, un interessamento dei nervi cranici, una neurite ottica. Nell'adulto (Tabella 6) i segni piramidali e l'interessamento del sistema nervoso periferico (poliradiculoneuropatia) sono più frequenti. Tuttavia, i diversi segni e sintomi non sono sempre riferiti nella stessa maniera secondo gli studi.

Tabella 5.

Confronto delle caratteristiche cliniche delle diverse coorti di encefalomielite acuta disseminata (EMAD) nel bambino.

Autore	Mikaeloff [52]	Samile [11]	Pohl [2]	Leake [8]	Anlar [7]	Tenembaum [9]	Dale [4]
Anno	2007	2007	2007	2004	2003	2002	2000
Tipo	Prospettiva	Retrospektiva	Prospettiva	Retrospektiva	Retrospektiva	Prospettiva	Retrospektiva
Popolazione	Pediatrica	Pediatrica	Pediatrica	Pediatrica	Pediatrica	Pediatrica	Pediatrica
n	132	15	28	42	46	84	48
Età media (anni)	6 ± 3,3	4,83 ± 3,9	6,6	6,5 (0,8-18)	8 (1-5)	(0,4-16)	(4-15)
Sintomi iniziali (%)							
Postinfezione/vaccinazione	64	60	NR	33	45	74	69
Polisintomatica	100	NR	86	NR	35	100	91
Encefalopatia	100	60	45	66	45	58	69
Cefalee	NR	6	NR	41	33	27	58
Meningite	NR	13	NR	5	24	36	31
Attacco epilettico	34	20	NR	8	21	29	17
NORB (tutte le forme)	6	NR	NR	NR	15	23	23
NORB bilaterale	NR	NR	NR	NR	11	18	23
Interessamento dei nervi cranici	NR	33	NR	NR	NR	37	51
Piramidale	85	20	38	50	65	85	71
Cerebellare	NR	60	50	50	28	42	49
Mielopatia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	23
Tronco cerebrale	52	NR	38	NR	NR	NR	NR
Nervo periferico	NR	NR	NR	NR	NR	5	NR
Studio liquor (%)							
Pleiocitosi	58	70	65	65	41	28	64
Bande oligoclonali	5	NR	19	NR	4	0 di 54	29
Anomalie RM (%)							
Iuxtacorticali	66	80	NR	NR	NR	NR	NR
Sottocorticali	NR	93	NR	NR	42	NR	91
Evoluzione							
Durata del follow-up (anni)	5,4 (2,1-8,7)	0	2	(1-5)	(0,25-10)	6,6	1,5 (0,2-3)
Monofasica (%)	tutti	NR	NR	72	72	75	NR

n: numero di pazienti; NORB: nevrite ottica retrobulbare; RM: risonanza magnetica; NR: non riportato

Secondo Tenembaum [31] i disturbi della coscienza, l'atassia, i deficit motori, l'interessamento del tronco cerebrale si riscontrano sia nell'adulto sia nel bambino, mentre una febbre di lunga durata, gli attacchi epilettici e le cefalee si verificano più spesso nel bambino. I disturbi sensitivi sarebbero più frequenti nell'adulto.

Riguardo alla gravità dei sintomi, è molto variabile: va dalle forme fruste con irritabilità, cefalea e sonnolenza, fino al coma. Gli interessamenti del tronco cerebrale possono essere all'origine di arresto respiratorio o di disturbi della coscienza [9, 54].

Alcuni pazienti possono essere ricoverati in rianimazione a causa di disturbi della vigilanza e di crisi di epilessia con stato di male. Così, Sonnevile [55] riporta una serie di 20 pazienti affetti da EMAD e ricoverati in rianimazione per una delle ragioni precedenti. Quattordici (70%) hanno avuto una ventilazione assistita. Cinque (25%) sono morti e sette (35%) hanno riportato sequele funzionali.

■ Accertamenti

Esami biologici

Gli esami biologici eseguiti in caso di EMAD possono rivelare un'iperleucocitosi o una linfopenia. Così, Dale [4], nella sua casistica di 35 EMAD, mostra in 33 (64%) casi un'iperleucocitosi media pari a 14 700/mm³ (6700-37300), di cui il 52% con polimorfonucleati neutrofilici; un paziente presentava un'iperlinfocitosi. Il 52% dei pazienti aveva una linfopenia. La proteina C-reattiva (PCR) era elevata nel 35% dei casi e la velocità di eritrosedimentazione (VES) nel 46%, senza che vi sia il riscontro di un'infezione.

Negli studi, sono comunicati pochissimi dati sulle ricerche di agenti infettivi. Marchioni [16], su una serie di 75 EMAD, riporta

Tabella 6.

Confronto delle caratteristiche cliniche delle diverse coorti di encefalomielite acuta disseminata (EMAD) nell'adulto.

Autore	De Sèze [12]	Lin [53]	Marchioni [16]	Schwarz [15]
Anno	2007	2007	2005	2001
Tipo	Retrospectiva	Retrospectiva	Prospettica	Retrospectiva
Popolazione	Adulta	Ogni età	Adulta	Adulta
<i>n</i>	54	42	60	40
Età media (anno)	32,7 ± 13,2	32,8 (4-90)	51	(0,4-16)
<i>Sintomi iniziali (%)</i>				
Postinfezione/vaccinazione	66	59	100	46
Polisintomatica	70	NR	NR	NR
Encefalopatia	NR	69	42	13
Cefalea	NR	NR	NR	NR
Meningite	NR	NR	27	15
Attacco epilettico	6	29	3	4
NORB (tutte le forme)	13	7	NR	4
NORB bilaterale	4	NR	12	4
Lesione delle coppie craniche	NR	NR	17	NR
Piramidale	NR	76	82	66
Cerebellare	22	36	17	38
Mielopatia	NR	NR	78	15
Tronco cerebrale	24	64	NR	NR
Nervo periferico	NR	NR	43	NR
<i>Studio LCR (%)</i>				
Pleiocitosi	24	23	58	81
Bande oligoclonali	42	0	15	58
<i>Anomalie RM (%)</i>				
Iuxtacorticali	39	NR	NR	NR
Sottocorticali	NR	48	NR	NR
<i>Evoluzione</i>				
Durata del follow-up (anni)	3,1	2,7 (0,2-10)	3 (2-7)	3,2 (0,7-11)
Monofasica (%)	65	90	75	65

n: numero di pazienti; NORB: neurite ottica retrobulbare; RM: risonanza magnetica; NR: non riportato.

il 3,6% di sierologie positive al *Mycoplasma pneumoniae* (2 pazienti) con colture di liquor negative. In uno studio di Dale [4], fra 35 EMAD, 10 hanno delle sierologie positive (3 agli streptococchi, 1 ai micoplasmii, 1 ai virus influenzali del gruppo B, 1 agli enterovirus, 1 ai virus Epstein-Barr, 1 al virus varicella zoster (VZV), 1 al virus parotitico e 1 alla rosolia).

Liquor

Il liquor nell'EMAD può essere normale. Dale [4] rileva un liquor infiammatorio (pleiocitosi o iperproteinorachia) in 24 delle 33 EMAD valutate (75%) e Marchioni [16] in 47 dei 60 soggetti (79%). Il liquor può mostrare un aumento della pressione e una pleiocitosi a predominanza linfocitaria (fino a 1 000/mm³) ma che, all'inizio, può essere a polimorfonucleati neutrofili con glicorachia normale e colture sterili. Nello studio di Dale il liquor rivela un'iperlinfocitosi media di 51/mm³ in 21 delle 33 EMAD (64%). In quello di Marchioni essa è di 61/mm³ in 35 delle 60 EMAD (58,3%). Il numero medio dei leucociti è di 49,2 ± 134,1/mm³ nello studio di De Sèze [12]. Il liquor può rivelare un'iperproteinorachia. Così, Dale riscontra un'iperproteinorachia media di 0,69 g/l in 20 delle 33 EMAD (60%) della sua coorte, rispetto a un tasso medio di 1,21 g/l in 35 delle 60 EMAD (58,3%) di Marchioni. Nel suo studio De Sèze rileva un'iperproteinorachia superiore a 1 g/l nel 14% (5 su 35) delle EMAD. L'indice di immunoglobulina G (IgG) può essere aumentato, con la presenza di bande oligoclonali (OCB) sull'immunofissazione del liquor che testimoniano una sintesi intratecale. Queste OCB sono presenti nello 0%-58% delle EMAD [5, 6, 9, 12] e possono essere transitorie [56, 57]. Così, in una casistica di nove pazienti portatori di EMAD con inizialmente OCB nella loro puntura lombare (PL), queste erano scomparse quando l'analisi è stata rifatta da 6 giorni a 6 mesi più tardi [16].

L'interesse dell'analisi del liquor è essenzialmente a scopo di diagnosi differenziale con una patologia infettiva [18]. Così,

differenti *polymerase chain reaction* (PCR) sono effettuate: PCR CMV, EBV, HIV, HSV, VZV, virus JC. Sono anche realizzate delle colture del liquor.

Elettroencefalogramma

L'elettroencefalogramma (EEG) [58] non rivela alterazioni specifiche dell'EMAD, ma può mostrare un rallentamento generale o focalizzato del ritmo di fondo e delle scariche epilettiche. Uno studio effettuato da Hollinger, nel 2002, trova anomalie sull'EEG in sette delle otto EMAD che hanno beneficiato di questo esame [59]. Queste alterazioni andavano da una sonnolenza aumentata a un rallentamento generalizzato moderato o grave con, a volte, un rallentamento focale, fino a scariche epilettiche. Erano osservati disordini gravi in tre pazienti, che erano ben correlati con la gravità e con l'evoluzione della sindrome clinica. In uno studio di Dale [4] 21 delle 35 EMAD hanno beneficiato di un EEG. Uno solo era normale. Tutti gli altri mostravano onde lente (asimmetriche per 13 e simmetriche per 7). Un solo tracciato rivelava una scarica epilettica.

Potenziali evocati

Pochi studi riportano dati di potenziali evocati (PE) nel corso delle EMAD. Dale ha valutato i PE visivi in 21 EMAD [4]. Undici erano normali, dieci anomali (sette bilaterali e tre unilaterali), con un P100 di ampiezza o di latenza patologiche. Gli otto casi di EMAD portatori di una neurite ottica bilaterale avevano dei PE visivi anormali. Tra i 13 casi di EMAD senza disturbi visivi clinici, solo due avevano dei PE visivi anormali.

Pohl nel 2007 [2] ha valutato i PE in 14 pazienti della sua casistica di 28 EMAD. Fra questi 14 pazienti, otto avevano dei PE anormali (57%), di cui cinque avevano delle anomalie dei PE visivi (36%), quattro dei PE somestesici (29%) e uno dei PE uditivi (7%).

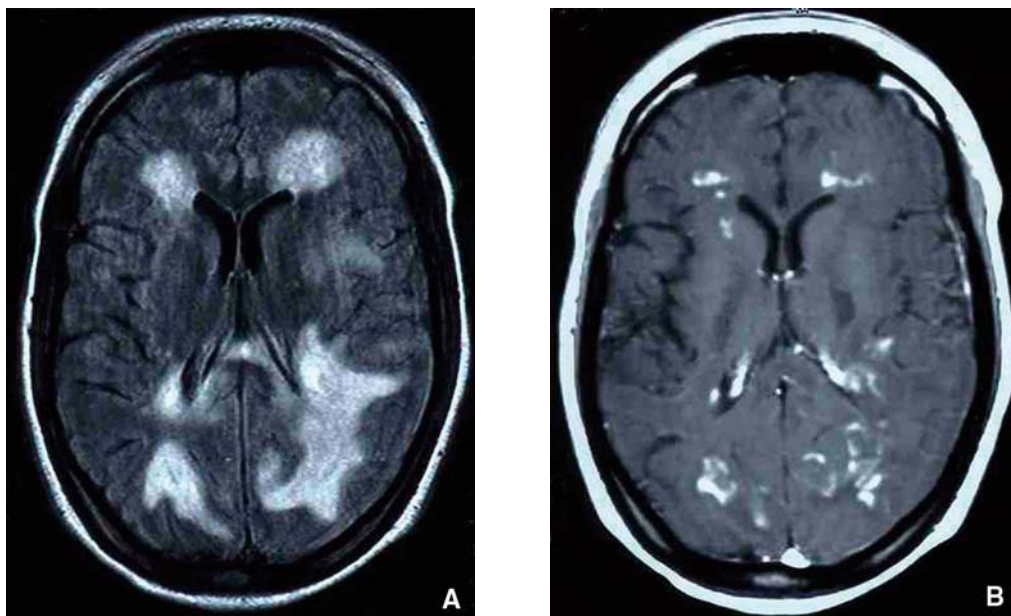


Figura 1. RM encefalica.

A. Sequenza FLAIR.

B. T1 gadolinio. Le immagini mostrano ipersegnali asimmetrici di grandi dimensioni della sostanza bianca che aumentano dopo iniezione di gadolinio.

Neuroimmagini dell'EMAD

TC cerebrale

La TC cerebrale è in genere normale all'inizio. Ipodensità multiple possono comparire in 5-14 giorni nella sostanza bianca. Con il tempo, è riportato un incremento dopo somministrazione di mezzo di contrasto [60].

Risonanza magnetica (RM)

La RM è utile sia per la diagnosi di EMAD che per scartare altre patologie.

Le anomalie RM dell'EMAD sono visualizzate sulle sequenze T2 e *fluid-attenuated inverse recovery* (FLAIR) sotto forma di ipersegnali di varie dimensioni, mal limitati, molteplici, asimmetrici e, generalmente, senza effetto massa [18]. Questi ipersegnali sono localizzati nella sostanza bianca sottocorticale e profonda, ma anche a livello della giunzione tra sostanza grigia-sostanza bianca dei due emisferi cerebrali, nel cervelletto, nel tronco cerebrale e nel midollo spinale [54] (Fig. 1). Il midollo spinale è implicato nell'11%-28% dei casi [4, 7, 9, 61]. Le lesioni midollari sono spesso ampie, diffuse, possono estendersi in altezza su diversi corpi vertebrali e si potenziano spesso dopo somministrazione di gadolinio [62]. Le alterazioni in iposegnale T1 sono rare [4]. Nel bambino l'interessamento del cervelletto e del tronco cerebrale è più frequente che nell'adulto [18].

Contrariamente alle placche della sclerosi multipla, nelle EMAD la sostanza grigia dei nuclei della base e del talamo è spesso sede di lesioni. Il quaranta per cento dei pazienti ha una lesione talamica. Le lesioni del corpo calloso sono invece rare.

Per parlare di EMAD, le lesioni in ipersegnale devono avere la stessa età e non deve apparire nessuna nuova lesione. Benché le lesioni di EMAD, tutte della stessa età e recenti, debbano teoricamente prendere il gadolinio, non è sempre così. Il 30%-100% degli ipersegnali T2 visualizzati nelle EMAD prendono il contrasto [9, 63, 64]. Questi aumenti si presentano sotto forma di anelli completi o meno, nodulari [64, 65]. È rara la presa di contrasto delle meningi.

La sede e la distribuzione delle lesioni di EMAD possono, sulle RM precoci, essere difficilmente distinguibili da quelle della SM. Tuttavia, tre caratteristiche possono permettere di decidere a favore dell'EMAD: ipersegnali bilaterali e simmetrici, un risparmio relativo della sostanza bianca periventricolare o un interessamento della sostanza grigia profonda. Il risparmio assoluto o relativo della zona periventricolare è tipico

dell'EMAD ed è individuato nel 78% dei pazienti dello studio di Dale [4]. Tuttavia, il 22% dei pazienti colpiti da EMAD ha lesioni periventricolari indistinguibili dalle lesioni della SM. L'esistenza o meno di un'atrofia cerebrale può orientare verso l'una o l'altra di queste due patologie. In effetti, se può essere messa in evidenza un'atrofia cerebrale precoce nella sclerosi multipla, questo non è il caso nell'EMAD.

Una classificazione delle lesioni dell'EMAD in quattro *pattern* diversi è stata proposta da Tenenbaum [9]:

- il primo *pattern* corrisponde a lesioni di piccole dimensioni, inferiori ai 5 mm;
- il secondo comprende le lesioni ampie, confluenti o tumefatte, con edema perilesionale ed effetto massa;
- il terzo *pattern* riguarda le lesioni bitalamiche;
- il quarto le lesioni di encefalomielite emorragica acuta.

Questi differenti *pattern* RM non sembrano correlati all'evoluzione né alla disabilità.

Nuove tecniche di neuroimmagini

Risonanza magnetica spettroscopica (SpectroRM)

Negli ipersegnali T2 sono stati individuati bassi tassi di N-acetil-aspartato (NAA), che riflettono una distruzione neuronale e livelli elevati di lattati, testimonianza di un metabolismo anaerobico [66, 67], senza aumento della colina nella fase acuta delle EMAD. L'assenza di aumento della colina indica l'assenza di proliferazione cellulare.

RM di diffusione-perfusione

La RM di diffusione-perfusione non è informativa, perché rivela anomalie di diffusione con un coefficiente apparente di diffusione (ADC) aumentato, normale o diminuito nelle lesioni dell'EMAD [68, 69].

Single photon emission computed tomography (SPECT)

La SPECT mostra un'ipoperfusione, spesso più estesa delle lesioni RM e mette in evidenza dei deficit circolatori cerebrali persistenti che potrebbero contribuire ai deficit cognitivi e di linguaggio conseguenti [70, 71].

Tomografia a emissione di positroni (PET scan)

La PET rivela un ipometabolismo a livello delle lesioni dell'EMAD [72].

Biopsia cerebrale

Prima dell'uso della RM venivano realizzate delle biopsie quando la TC cerebrale rilevava ampie lesioni con un possibile effetto massa. Dall'avvento della RM, l'indicazione delle biopsie è riservata alle lesioni singole con effetto massa per escludere un tumore cerebrale o una metastasi. In assenza di classificazione istopatologica dettagliata che permetta di stabilire una diagnosi certa di EMAD, la biopsia stereotassica diagnostica di routine è sconsigliata, poiché ritarda il trattamento [31].

■ Criteri diagnostici dell'EMAD proposti dall'International Pediatric MS Study Group [73]

Per maggior chiarezza e al fine di uniformare i criteri di diagnosi, l'International Pediatric MS Study Group (IPMSSG), che raggruppa neurologi, genetisti, immunologi, epidemiologi, neuropsicologi e infermieri, ha proposto dei criteri diagnostici dell'EMAD (Tabella 7). Questi criteri sono stati sviluppati per bambini di meno di 10 anni. Essi dovranno essere validati in modo prospettico e resta da determinare se questi criteri sono applicabili nell'adulto.

■ Diagnosi differenziali

Anche se l'associazione di cefalee, disturbi della vigilanza, segni e sintomi neurologici focali deve far pensare a un'EMAD, devono essere escluse altre eziologie [10, 74].

Cause infettive

Meningoencefaliti infettive virali, batteriche o parassitarie

Esse hanno una sintomatologia clinica febbrile simile all'EMAD. La PL permette di porre la diagnosi differenziale con una pleiocitosi più importante e con le colture.

Encefaliti subacute virali

Vanno considerate l'encefalite subacuta legata al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (LEMP), da cui la necessità di eseguire una sierologia HIV.

Cause autoimmuni

Sclerosi multipla

La diagnosi di sclerosi multipla si basa sui criteri di McDonald [75] revisionati nel 2005 [76] e basati sulla disseminazione nel tempo e nello spazio. In caso di primo evento neurologico, la distinzione tra sclerosi multipla ed EMAD non è sempre semplice e spesso è la prova del tempo a permettere di dirimere.

Tuttavia, alcuni sintomi sono meno suggestivi di sclerosi multipla, come le cefalee, i disturbi della vigilanza, le crisi di epilessia, una neurite ottica bilaterale e un'afasia. Inoltre, nella sclerosi multipla raramente si riscontra all'anamnesi il concetto di infezione o di vaccinazione che precedono la comparsa dei disturbi. Tipicamente, le lesioni RM sono di età differenti e di sede piuttosto periventricolare, frequentemente con un interessamento del corpo calloso e con il risparmio dei gangli della base e del talamo. Durante il follow-up RM non è raro che appaiano nuove lesioni T2 o che prendono il gadolinio, permettendo di confermare la disseminazione nel tempo. Nella sclerosi multipla alcune bande oligoclonali permanenti sono spesso scoperte nel LCR.

Il quadro di sclerosi multipla pediatrica è più esplosivo che nell'adulto con la presenza, più frequente, di segni di ipertensione endocranica. La sclerosi multipla pediatrica (inizio prima dei 16 anni) rappresenta dallo 0,4% al 10% dei casi di sclerosi multipla [14, 77]. Mentre si riscontra una maggioranza di donne

Tabella 7.

Criteri diagnostici dell'encefalomielite acuta disseminata (EMAD) secondo l'International Pediatric MS Study Group (IPMSSG, secondo [73]).

EMAD monofasica

Primo evento clinico con una causa presunta infiammatoria o demielinizzante e a esordio acuto o subacuto che interessa diverse aree del sistema nervoso centrale; la presentazione clinica deve essere polisintomatica e deve comprendere un'encefalopatia definita da una o più fra le seguenti condizioni:

- cambiamento di comportamento (confusionale, irritabilità ecc.)
- disturbo di coscienza (letargia, coma)
- evento che migliora clinicamente e/o in RM, ma persistenza di disturbi residui
- paziente senza precedenti di eventi demielinizzanti
- nessun'altra eziologia che possa spiegare l'episodio
- nuovi sintomi, segni, lesioni RM o fluttuazioni che compaiono nei 3 mesi successivi all'episodio iniziale
- neuroimmagini che mostrano lesioni focali o multifocali che coinvolgono la sostanza bianca senza argomentazioni per lesioni anteriori
 - RM cerebrale che rivela, sulle sequenze T2 o FLAIR, ampie lesioni (>1 o 2 cm) multifocali, in ipersegnale, localizzate nella sostanza bianca sopraclavicolare e/o sottotentoriale; è frequentemente interessata la sostanza grigia dei gangli della base e del talamo
 - in rari casi, la RM cerebrale rivela solo un'ampia lesione singola (1-2 cm) localizzata nella sostanza bianca
 - RM midollare che può rivelare una o più lesioni intramidollari con un incremento incostante dopo gadolinio oltre alle anomalie in RM cerebrale descritte precedentemente

EMAD ricorrente

- recidiva dei sintomi e dei segni iniziali nei 3 mesi o più dopo il primo episodio di EMAD senza alcun nuovo interessamento all'anamnesi, all'esame clinico o in RM
- evento che non deve manifestarsi durante la corticoterapia e che deve manifestarsi almeno 1 mese dopo la sospensione del trattamento
- RM che non rivela alcuna nuova lesione; le lesioni iniziali devono prendere il gadolinio
- nessun'altra spiegazione

EMAD multifasica

- EMAD seguita da un nuovo evento clinico che soddisfa i criteri di EMAD, ma che coinvolge una nuova zona anatomica del sistema nervoso centrale dopo l'anamnesi, l'esame neurologico, e le neuroimmagini
- il nuovo evento deve verificarsi almeno 3 mesi dopo l'inizio dell'EMAD iniziale e almeno 1 mese dopo la sospensione dei corticosteroidi
- il nuovo evento deve essere polisintomatico con encefalopatia, segni e sintomi neurologici differenti da quelli dell'episodio iniziale (i disturbi della coscienza possono non differire dalla malattia iniziale)
- la RM cerebrale deve oggettivare la lesione di nuove zone e deve dimostrare la risoluzione parziale o completa delle lesioni associate al primo episodio di EMAD

RMN: risonanza magnetica nucleare.

alla pubertà, con una sex-ratio di 2,8, prima della pubertà la sex-ratio è vicina a 1. L'età media di esordio è di 13,7 ± 2,4 anni. Le sclerosi multiple pediatriche esordiscono con un interessamento delle vie lunghe (37,8%), una neurite ottica isolata (23,4%) o un interessamento del tronco cerebrale (16,8%) e, meno frequentemente (7%), con sintomi di encefalite (cefalee, vomito, sincope, disturbi della coscienza). L'evoluzione è, il più delle volte, remittente (97,7%). In media, il tempo tra le prime due poussées è di 2 anni. Le sclerosi multiple pediatriche impiegano un tempo medio di 20, 28,9 e 37 anni per raggiungere rispettivamente i limiti della disabilità: EDSS 4,0 (disturbo ambulatoriale), 6,0 (ricorso a un bastone) e 7,0 (ricorso a una sedia a rotelle). L'età media in questi limiti è, rispettivamente, di 34,6, 42,2 e 50,5 anni.

Neurosarcoidosi

La sintomatologia può essere simile a quella dell'EMAD, ma l'evoluzione è spesso recidivante, con un interessamento

poliviscerale del sistema nervoso centrale e periferico. Il dosaggio dell'enzima di conversione dell'angiotensina, una radiologia del torace, una TC toracica e un lavaggio broncoalveolare permettono di porre la diagnosi.

Behçet

Questa vasculite è frequente nel bacino del Mediterraneo. L'esordio avviene generalmente tra i 20 e i 40 anni, con una predominanza maschile. Il quadro clinico e la RM possono imitare un'EMAD. L'interessamento sottotentoriale è predominante nella malattia di Behçet. Tuttavia, evolve per poussées e comprende un interessamento oftalmico e cutaneomucoso.

Neuromielite ottica (NMO) o malattia di Devic

La NMO è una patologia che ha un tropismo sia a livello del nervo ottico sia a livello del midollo. Può manifestarsi con una neurite ottica bilaterale, come nell'EMAD. La sua frequenza è stimata pari al 23% su una serie di 40 soggetti etichettati «EMAD» da Dale et al. D'altronde, la NMO, come alcune forme di EMAD, può manifestarsi attraverso forme midollari isolate [78]. Tuttavia, in questo caso, il carattere di disseminazione dell'encefalomielite è discutibile; si tratta più di encefalomielite postinfettiva.

Nelle coorti di EMAD alcuni casi di NMO sono stati rilevati con la prova del tempo. Benché i criteri di Wingerchuk della NMO suggeriscano che la RM cerebrale deve essere normale, nuove pubblicazioni ampliano lo spettro della NMO con la possibilità di lesioni RM simili a quelle della sclerosi multipla e dell'EMAD [79]. La presenza di un marker biologico della NMO, l'anticorpo antiacquaporina 4, può aiutare nella diagnosi, anche se la sua specificità non è del 100% [80].

Vasculiti del sistema nervoso centrale

Sindrome da antifosfolipidi (APL) [12]

La presentazione iniziale e l'aspetto RM possono essere simili all'EMAD. Precedenti di trombosi venose profonde, perdite fetali e la presenza di anticorpi anticardiolipidi e di anticoagulanti lupici sono patognomoni della sindrome da APL.

Angioite primaria isolata del sistema nervoso centrale

La sintomatologia è spesso ingannevole, con cefalea, segni neurologici polimorfi acuti e disturbi della vigilanza. Le neuroimmagini in RM rivelano infarti profondi che possono simulare lesioni della sostanza bianca. L'arteriografia o l'angiografia mediante risonanza magnetica (angioRM) sono allora utili per confermare la vasculite. A volte può rivelarsi necessario il ricorso alla biopsia leptomeningeale.

Vasculiti secondarie a una malattia reumatica autoimmune

Alcune vasculiti possono essere secondarie al lupus eritematoso disseminato, per esempio. La diagnosi è possibile per la presenza di anticorpi sierici specifici. L'angiografia può rivelare vasi patologici.

Encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Si tratta di un'entità clinicoradiologica che associa cefalee, confusione, disturbi visivi e crisi di epilessia a alterazioni transitorie posteriori sulle neuroimmagini [81]. La fisiopatologia è ancora incompletamente nota. La PRES è stata riportata in diverse circostanze: assunzione di farmaci (inibitori del reuptake della serotonina, immunosoppressore, ecc.), eclampsia, ipertensione arteriosa grave ecc.

Cause tumorali: tumore cerebrale primitivo, metastasi

L'inizio è generalmente a macchia d'olio, più insidioso di quello dell'EMAD; tuttavia, i disturbi della coscienza, le cefalee

e i segni e sintomi neurologici focali sono i segni clinici riscontrati nell'EMAD. Inoltre, la RM cerebrale può assomigliare a quella di un'EMAD con effetto massa, edema perilesionale. In questo caso una biopsia stereotassica può rivelarsi necessaria.

Cause genetiche

Encefalopatie mitocondriali

Può trattarsi, per esempio, di *mitochondrial encephalopathy with lactate acidosis and stroke* (MELAS). Le encefalopatie mitocondriali si possono discutere nel bambino di fronte a un quadro di cefalee tipo emicranie, di deficit neurologici focali e di segni di encefalopatia. Spesso il quadro si associa, contrariamente all'EMAD, a una sordità e a un ritardo dello sviluppo. L'aspetto RM può essere simile a quello di un'EMAD. La diagnosi si basa sul tasso elevato di lattati, sulla biopsia muscolare e sui test di genetica molecolare.

Adrenoleucodistrofia

L'adrenoleucodistrofia, malattia recessiva legata all'X, è secondaria a un'impossibilità di ossidare gli acidi grassi a catena molto lunga. Essa si esprime tra i 5 e i 10 anni. In occasione di questa malattia esistono una demielinizzazione progressiva del sistema nervoso centrale e, spesso, un deficit surrenalico. La forma cerebrale si manifesta con un cambiamento dell'umore, con segni neurologici focali e con crisi di epilessia. La RM cerebrale rivela, sulle sequenze T2, anomalie della sostanza bianca bilaterali confluenti. La diagnosi è posta con il dosaggio degli acidi grassi a catena molto lunga, il cui tasso si rivela elevato.

■ Indagine diagnostica in caso di sospetto clinico di EMAD

La raccolta dell'anamnesi e la ricerca di una infezione recente, di un viaggio o di una vaccinazione sono fondamentali. La valutazione biologica comprende almeno un emocromo, la ricerca di una sindrome infiammatoria con una VES e una PCR, un'immunofissazione sanguigna, una valutazione autoimmune con anticorpi antinucleo, anticorpi anti-acido desossiribonucleico (DNA) nativi, anticorpi anticardiolipidi e dosaggio del complemento. Sono frequentemente eseguite diverse sierologie: sierologie HIV, HSV, EBV, VZV, CMV, virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV). Viene eseguita una PL con citologia, biochimica, batteriologia e isofocalizzazione elettrica. Infine, la RM cerebrale con sequenze T1, T1 gadolinio, T2 e FLAIR, permette di oggettivare le lesioni. Può essere eseguita una RM midollare. Ovviamente, un follow-up RM è indispensabile per controllare l'assenza di nuove lesioni.

■ Evoluzione

L'EMAD è considerata un evento monofasico. Tuttavia, circa il 15% delle EMAD pediatriche evolverebbe verso una sclerosi multipla [4, 5, 8, 9, 82]. Il 32% e il 35% delle EMAD degli adulti evolverebbe verso una sclerosi multipla rispettivamente a 37 e a 38 mesi, secondo gli studi di De Sèze [12] e di Schwarz [15]. Due terzi delle EMAD presenterebbero ulteriori poussées che corrispondono a EMAD multifasiche [10, 82, 83]. Il concetto di EMAD multifasica è tuttora dibattuto e la sua distinzione con una sclerosi multipla non è sempre facile.

Per tentare di chiarire le cose, il gruppo internazionale pediatrico di sclerosi multipla ha definito tre categorie [73]: l'EMAD, l'EMAD ricorrente e l'EMAD multifasica.

L'EMAD corrisponde a un primo episodio clinico con encefalopatia e segni e sintomi multifocali a inizio acuto o subacuto. La RM cerebrale deve manifestare degli ipersignali focali o multifocali della sostanza bianca. Non deve essere trovato alcun evento demielinizante progressivo. Se si verifica una poussée nelle 4 settimane della diminuzione dei corticosteroidi o nei primi 3 mesi dopo l'episodio iniziale, questa poussée precoce

deve essere considerata come collegata alla precedente. Si tratta, dunque, di un evento monofasico.

L'EMAD ricorrente corrisponde a un nuovo evento demielinizante, che risponde ai criteri dell'EMAD, che compaiono più di 3 mesi dopo l'episodio iniziale e più di 4 settimane dopo la fine della terapia con corticosteroidi. Questo nuovo episodio deve avere le stesse caratteristiche cliniche e coinvolgere gli stessi territori in RM cerebrale che la malattia iniziale.

L'EMAD multifasica corrisponde a diversi episodi di EMAD con encefalopatia e deficit multifocali che coinvolgono zone diverse del sistema nervoso centrale rivelato dall'esame neurologico e in RM cerebrale. Queste poussées si verificano almeno 3 mesi dopo la malattia iniziale e almeno 4 settimane dopo la sospensione dei corticosteroidi. In caso di EMAD multifasica, un follow-up RM è fortemente consigliato a 6 mesi per individuare eventuali nuove lesioni che potrebbero testimoniare una disseminazione nel tempo e, pertanto, una sclerosi multipla [76].

■ Trattamenti

Il trattamento delle EMAD si basa sull'uso di terapie immunoattive non specifiche simili a quelle della sclerosi multipla quali gli steroidi, le immunoglobuline endovenose e gli scambi plasmatici.

Steroidi

L'impiego degli steroidi è empirico. In effetti, il loro reale vantaggio è difficile da valutare, poiché sono disponibili solo osservazioni isolate e piccole serie di pazienti. Non è stato realizzato alcun studio controllato.

Lo scopo del loro impiego è quello di ridurre l'infiammazione del sistema nervoso centrale e di accelerare il recupero clinico.

Diversi gruppi di pediatri riportano serie di pazienti portatori di EMAD trattati con alte dosi di steroidi o metilprednisone da 10 a 30 mg/kg/die fino a 1 g/die in perfusione endovenosa o desametasone 1 mg/kg per 3-5 gg [4, 5, 9, 84-86]. Questi trattamenti endovenosi sono seguiti da un trattamento per via orale a dosi decrescenti su 4-6 settimane. Sotto steroidi, la percentuale di guarigione completa è del 50% all'80% dei pazienti [5, 9]. Uno studio comparativo di EMAD trattate con metilprednisone con EMAD trattate con desametasone endovenoso mostra un'evoluzione più favorevole in termini di scala di handicap *expanded disability status scale* (EDSS) nei soggetti che hanno ricevuto metilprednisone [9]. Secondo alcuni studi l'evoluzione sarebbe influenzata dalla durata di diminuzione degli steroidi, con un rischio maggiore di poussée in caso di riduzione su meno di 3 settimane [4, 7].

Le principali complicanze degli steroidi a forti dosi sono l'insorgenza di ulcere gastrointestinali, di emorragie digestive potenzialmente letali [87], di tromboflebiti cerebrali, il cui rischio aumenta in caso di realizzazione di una PL sotto steroidi, di scompenso di diabete, di ipokaliemia con il rischio di disturbi del ritmo cardiaco, di ipertensione arteriosa, di *flush* cutanei e di disturbi psichiatrici. Tenuto conto di questi rischi, una prevenzione delle ulcere gastrointestinali e un monitoraggio della kaliemia, della glicemia, dell'elettrocardiogramma e della pressione arteriosa si rivelano indispensabili per il trattamento.

Immunoglobuline endovenose

Le immunoglobuline endovenose (IgEV) alla dose di 0,4 g/kg/die per 5 gg sono utilizzate anch'esse per il trattamento delle EMAD. Nessuno studio randomizzato ha convalidato la loro efficacia in questa indicazione vs steroidi o scambi plasmatici. Il loro impiego si basa su osservazioni che riportano un'efficacia puntuale, o utilizzate da sole [88, 89] o in associazione con steroidi. Alcune osservazioni riferiscono la loro efficacia nei casi di EMAD che non hanno risposto ai boli di steroidi [42, 90, 91] o in caso di recidiva [92, 93].

I principali effetti secondari delle IgEV sono il rischio di insufficienza renale, che richiede un'idratazione importante e il monitoraggio della funzione renale, il rischio di shock anafilattico, soprattutto se il paziente presenta un deficit di IgA, una meningite asettica e reazioni tipo brivido-ipertermia.

Scambi plasmatici

Gli scambi plasmatici (SP) hanno un ruolo di immunomodulatore, eliminando gli autoanticorpi che si presume provochino la demielinizzazione e alterno l'interazione tra le cellule T e B.

Weinszhenker, nel 1999 [94], in uno studio randomizzato vs placebo, testa l'efficacia degli SP in 12 sclerosi multiple e in 10 pazienti affetti da patologie infiammatorie con deficit neurologico grave (coma, afasia ecc.) dopo il fallimento dei corticosteroidi a dosi elevate. Dopo 7 SP il 42,1% dei pazienti con sclerosi multipla rispondeva al trattamento vs il 5,9% nel braccio placebo a 6 mesi. Un gruppo più ampio di malati è stato, in seguito, studiato dalla stessa équipe della Mayo Clinic. Essi riportano l'utilizzo di SP in 59 pazienti, di cui 22 sclerosi multiple remittenti, 10 neuromieliti ottiche e 10 EMAD. Dopo 7 SP il 44% dei pazienti migliora. Questo studio ha permesso di individuare tre fattori predittivi di buona risposta agli SP: il fatto di essere uomo, la conservazione dei riflessi osteotendinei e un trattamento precoce [58].

Gli SP non sono privi di effetti secondari: ipotensione, anemia grave, trombocitopenia da eparina e setticemia che ha come punto di partenza la sede della puntura. Per questo motivo, e dal momento che richiedono attrezzature specializzate con un personale esperto, gli SP sono spesso utilizzati in ultima analisi dopo l'insuccesso degli steroidi e/o delle IgEV.

Altre terapie

Alcune osservazioni puntuali riferiscono casi di EMAD resistente ai corticosteroidi che sono migliorate dopo l'uso di ciclofosfamide [15] o di mitoxantrone [91, 95].

■ Strategia terapeutica dinnanzi a un sospetto clinico di EMAD

Il trattamento di prima scelta in presenza di un'EMAD consiste nell'utilizzo di corticosteroidi per via endovenosa a forti dosi, 1 g/die per 5 gg. In assenza di miglioramento dopo 15 gg o di peggioramento malgrado la realizzazione dei boli di corticosteroidi, si ricorre agli SP [94]. Tipicamente, in queste due situazioni sono realizzati 7 EP 1 giorno su 2. Il ruolo delle IgEV e degli immunosoppressori non è chiaramente stabilito.

■ Prognosi

La prognosi dell'EMAD è di solito favorevole con, malgrado tutto, una percentuale di mortalità del 10% [96]. Secondo diverse casistiche di EMAD [6-9], il 42%-92% dei casi recupera completamente dopo il trattamento. Tuttavia, il 23%-89% dei casi conserva deficit motori focali che vanno da una semplice atassia a emiparesi o a cecità. Il 10%-47% dei soggetti presenta sequele tipo crisi di epilessia. Il 6%-50% dei bambini presenta, nei postumi, dei disturbi del comportamento e cognitivi. Alcuni studi mostrano che, anche in bambini che sembrano completamente guariti, esistono lievi deficit neurocognitivi che riguardano l'attenzione, le funzioni esecutive e il comportamento, rilevati dopo 3 anni di follow-up [71]. Uno studio che paragona 19 bambini portatori di EMAD con soggetti controllo appaiati per età e per sesso mostra che i bambini di meno di 5 anni al momento dell'EMAD hanno un quoziente intellettivo significativamente più basso rispetto ai soggetti controllo durante la valutazione a 3,9 anni in media, mentre i bambini più grandi al momento dell'EMAD hanno un flusso verbale più lento in occasione della valutazione a 2,2 anni in media [97]. Altri studi saranno necessari per caratterizzare i disturbi neurocognitivi presentati nei postumi di EMAD.

■ EMAD/sclerosi multipla

Benché alcuni studi suggeriscano che i bambini con pregressa EMAD sarebbero a più alto rischio di sviluppare una sclerosi

Tabella 8.

Caratteristiche che permettono di distinguere encefalomielite acuta disseminata (EMAD) e sclerosi multipla (SM).

	EMAD	Sclerosi multipla
Febbre inaugurale	Frequente	Poco frequente
Segni e sintomi	Interessamento multifocale del sistema nervoso centrale	Spesso monosintomatica
Evoluzione	Monofasica	Remittente
Caratteristiche delle neuroimmagini	Carico lesionale importante	Carico lesionale generalmente meno importante
	Ipersegnali T2 ampi della SB bilaterali	Ipersegnali T2 più piccoli nella SB profonda
	Lesione dei talami	Risparmio dei talami
	Risparmio del corpo calloso	Interessamento del corpo calloso
	Lesioni della stessa età	Lesioni di età diverse
	Mancanza di atrofia precoce	Atrofia corticale precoce
LCR	OCB generalmente assenti o transitorie	OCB frequenti e persistenti

SB: sostanza bianca; OCB: bande oligoclonali.

multipla [4, 8], questo rischio è tuttora mal valutato e soggetto a controversie [98]. Nei bambini sarebbe stimato tra lo 0% per Tenenbaum [9] e il 28% per Mikaeloff [61]. Questi studi hanno diversi limiti, tra cui l'eterogeneità dei criteri di diagnosi delle sclerosi multiple pediatriche e durate del follow-up molto varie. Nell'adulto, soltanto due studi hanno valutato questo rischio. Il 32% per cento e il 35% delle EMAD negli adulti evolverebbero verso una sclerosi multipla, rispettivamente a 37 e a 38 mesi dopo gli studi di De Sèze [12] e di Schwarz [15].

Il rischio di evoluzione dell'EMAD verso una sclerosi multipla sarebbe più basso di quello dei primi eventi infiammatori demielinizzanti (PEID) del sistema nervoso centrale. Inoltre, in uno studio su bambini con PEID ed EMAD, il 57% sviluppa una sclerosi multipla definita da due eventi demielinizzanti [61]. Il 29% dei bambini con EMAD iniziale (34/114) sviluppa una sclerosi multipla, rispetto al 75% (134/177) dei bambini con PEID iniziale. In questo studio, i fattori predittivi di evoluzione verso una sclerosi multipla sono: età di 10 anni o più, una RM iniziale suggestiva di sclerosi multipla o un interessamento del nervo ottico. I fattori «protettivi» sono: una mielite al primo episodio e i disturbi della coscienza.

Se la clinica non è sufficiente per distinguere EMAD e inizio di sclerosi multipla, sarebbe logico pensare che la RMN sia contributiva. Tuttavia, le caratteristiche RM non sono specifiche dell'una o dell'altra di queste patologie [6] (Tabella 8). In effetti, se le malattie del corpo calloso e della sostanza bianca periventricolare sono più frequenti nei pazienti affetti da sclerosi multipla [5], queste si osservano anche nelle autentiche EMAD [4, 6]. Il 50% dei pazienti con EMAD ha una RMN suggestiva di sclerosi multipla.

L'individuazione di BOC nel liquor non è più uno strumento che permette di discriminare EMAD e sclerosi multipla. In effetti, se esse sono presenti nel 64%-92% delle sclerosi multiple pediatriche e nello 0%-29% delle EMAD, la differenza non è statisticamente significativa [4].

Se ciascuno degli elementi (clinica, neuroimmagini, OCB) preso separatamente non è di alcun aiuto per differenziare EMAD e sclerosi multipla, diversi studi hanno studiato dei fattori combinati. Così, dopo diverse casistiche pediatriche i fattori prognostici a favore di un'EMAD monofasica sono: un'infezione o una vaccinazione pregressa, manifestazioni polisintomatiche, l'assenza di lesioni periventricolari e l'assenza di OCB [4, 5, 8]. Nell'adulto, De Sèze [12] mostra, in una coorte di 60 EMAD seguita per 3 anni, che un paziente con un primo

episodio demielinizzante è a maggior rischio di EMAD se presenta due dei tre criteri seguenti:

- sintomi atipici per una sclerosi multipla, comprendente alterazione della coscienza, ipersonnia, crisi di epilessia, deficit cognitivi, emiplegia, tetraplegia, afasia, neurite ottica bilaterale;
- assenza di OCB nel liquor;
- coinvolgimento della sostanza grigia (linfonodo della base o lesione corticale).

“ Punto importante

Criteri di differenziazione tra encefalomielite acuta disseminata (EMAD) e sclerosi multipla (SM)

L'EMAD richiede almeno due dei tre criteri seguenti:

- uno o diversi segni atipici per una SM: disturbo della coscienza, ipersonnia, crisi epilettica, lesione cognitiva, emiplegia, tetraplegia, afasia, neurite ottica bilaterale;
- assenza di bande oligoclonali nel liquor;
- interessamento della sostanza grigia (talami, nuclei grigi centrali).

Con questi criteri, 29 dei 35 pazienti portatori di EMAD (83%) erano ben classificati. Tra le 19 SM, 18 (95%) non avevano nessuno di questi criteri o ne avevano uno solo ed erano classificate correttamente. La sensibilità di questi criteri è dell'83% e la specificità è del 95%.

Infatti, l'assenza di biomarker che differenziano formalmente EMAD e SM all'inizio confermerà l'importanza di un follow-up preciso, poiché solo la prova del tempo permette di porre una diagnosi definitiva.

Questo articolo è dedicato al nostro amico, il Prof. Étienne Roulet †.



■ Riferimenti bibliografici

- [1] Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;**356**:2603-13.
- [2] Pohl D, Hennemuth I, von Kries R, Hanefeld F. Paediatric multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis in Germany: results of a nationwide survey. *Eur J Pediatr* 2007;**166**:405-12.
- [3] Apak RA, Kose G, Anlar B, Turanlı G, Topaloglu H, Ozdirim E. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: report of 10 cases. *J Child Neurol* 1999;**14**:198-201.
- [4] Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;**123**(Pt12):2407-22.
- [5] Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;**56**:1308-12.
- [6] Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;**110**(2Pt1):e21.
- [7] Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003;**34**:194-9.
- [8] Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**:756-64.
- [9] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;**59**:1224-31.
- [10] Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005;**62**:1673-80.

- [11] Samile N, Hassan T. Acute disseminated encephalomyelitis in children. A descriptive study in Tehran, Iran. *Saudi Med J* 2007;**28**:396-9.
- [12] De Sèze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007;**64**:1426-32.
- [13] Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;**103**:281-300.
- [14] Simone IL, Carrara D, Tortorella C, Liguori M, Lepore V, Pellegrini F, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;**59**:1922-8.
- [15] Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;**56**:1313-8.
- [16] Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005;**65**:1057-65.
- [17] Amit R, Shapira Y, Blank A, Aker M. Acute, severe, central and peripheral nervous system combined demyelination. *Pediatr Neurol* 1986;**2**:47-50.
- [18] Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;**79**(927):11-7.
- [19] Sacconi S, Salviati L, Merelli E. Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection. *Arch Neurol* 2001;**58**:1679-81.
- [20] Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol India* 2002;**50**:238-43.
- [21] Voudris KA, Vagiakou EA, Skardoutsou A. Acute disseminated encephalomyelitis associated with parainfluenza virus infection of childhood. *Brain Dev* 2002;**24**:112-4.
- [22] Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;**113**(1Pt1):e73-e76.
- [23] Miller HG, Evans MJ. Prognosis in acute disseminated encephalomyelitis; with a note on neuromyelitis optica. *Q J Med* 1953;**22**:347-79.
- [24] Stuve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 1999;**12**:395-401.
- [25] Sommer JB, Erbguth FJ, Neundorfer B. Acute disseminated encephalomyelitis following Legionella pneumophila infection. *Eur Neurol* 2000;**44**:182-4.
- [26] Riedel K, Kempf VA, Bechtold A, Klimmer M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) due to Mycoplasma pneumoniae infection in an adolescent. *Infection* 2001;**29**:240-2.
- [27] Toivanen AL, Valanne L, Tatlisumak T. Acute disseminated encephalomyelitis following nephropathia epidemica. *Acta Neurol Scand* 2002;**105**:333-6.
- [28] Hartel C, Schilling S, Gottschalk S, Sperner J. Multiphasic disseminated encephalomyelitis associated with streptococcal infection. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;**6**:327-9.
- [29] Ito S, Nezu A, Matsumoto C, Aihara Y, Yokota S. Acute disseminated encephalomyelitis and poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Brain Dev* 2002;**24**:88-90.
- [30] Unay B, Sarici SU, Bulakbasi N, Akin R, Gokcay E. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis A infection. *Pediatr Int* 2004;**46**:171-3.
- [31] Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;**68**(16suppl2):S23-S36.
- [32] Hemachudha T, Griffin DE, Giffels JJ, Johnson RT, Moser AB, Phanuphak P. Myelin basic protein as an encephalitogen in encephalomyelitis and polyneuritis following rabies vaccination. *N Engl J Med* 1987;**316**:369-74.
- [33] Held JR, Adaros HL. Neurological disease in man following administration of suckling mouse brain antirabies vaccine. *Bull World Health Organ* 1972;**46**:321-7.
- [34] Label LS, Batts DH. Transverse myelitis caused by duck embryo rabies vaccine. *Arch Neurol* 1982;**39**:426-30.
- [35] Swamy HS, Shankar SK, Chandra PS, Aroor SR, Krishna AS, Perumal VG. Neurological complications due to beta-propiolactone (BPL)-inactivated antirabies vaccination. Clinical, electrophysiological and therapeutic aspects. *J Neurol Sci* 1984;**63**:111-28.
- [36] Murthy JM. MRI in acute disseminated encephalomyelitis following Semple antirabies vaccine. *Neuroradiology* 1998;**40**:420-3.
- [37] Chakravarty A. Neurologic illness following post-exposure prophylaxis with purified chick embryo cell antirabies vaccine. *J Assoc Physicians India* 2001;**49**:927-8.
- [38] Fenichel GM. Neurological complications of immunization. *Ann Neurol* 1982;**12**:119-28.
- [39] Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;**47**:707-17.
- [40] Prineas J, McDonald WI, Franklin R. Demyelinating diseases. In: Grahams DI, editor. *Greenfield's neuropathology*. London: Edwards Arnold; 2002. p. 471-550.
- [41] Oppenheimer D. Demyelinating diseases. In: Blackwood W, Corsellis J, editors. *Greenfield's neuropathology*. London: Edwards Arnold; 1976.
- [42] Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, Veilleux M, Francis G. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000;**54**:1370-2.
- [43] Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Robbins basic pathology*. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
- [44] Huang CC, Chu NS, Chen TJ, Shaw CM. Acute haemorrhagic leucoencephalitis with a prolonged clinical course. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;**51**:870-4.
- [45] Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;**38**:585-91.
- [46] Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985;**230**:1043-5.
- [47] Liu J, Marino MW, Wong G, Graill D, Dunn A, Bettadapura J, et al. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 1998;**4**:78-83.
- [48] Sabelko-Downes KA, Russell JH, Cross AH. Role of Fas--FasL interactions in the pathogenesis and regulation of autoimmune demyelinating disease. *J Neuroimmunol* 1999;**100**:42-52.
- [49] Boullerne AI, Nedelkoska L, Benjamins JA. Role of calcium in nitric oxide-induced cytotoxicity: EGTA protects mouse oligodendrocytes. *J Neurosci Res* 2001;**63**:124-35.
- [50] Van der Goes A, Brouwer J, Hoekstra K, Roos D, Van den Berg TK, Dijkstra CD. Reactive oxygen species are required for the phagocytosis of myelin by macrophages. *J Neuroimmunol* 1998;**92**:67-75.
- [51] Matute C, Alberdi E, Domercq M, Perez-Cerda F, Perez-Samartin A, Sanchez-Gomez MV. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci* 2001;**24**:224-30.
- [52] Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;**11**:90-5.
- [53] Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, Yip PK, Wu RM. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;**78**:162-7.
- [54] Wingerchuk DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;**3**:256-64.
- [55] Sonnevile R, Demeret S, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Audibert J, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 2008;**34**:528-32.
- [56] Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990;**113**(Pt2):291-302.
- [57] O'Riordan JI, Gomez-Anson B, Moseley IF, Miller DH. Long term MRI follow-up of patients with post infectious encephalomyelitis: evidence for a monophasic disease. *J Neurol Sci* 1999;**167**:132-6.
- [58] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;**58**:143-6.
- [59] Hollinger P, Sturzenegger M, Mathis J, Schroth G, Hess CW. Acute disseminated encephalomyelitis in adults: a reappraisal of clinical, CSF, EEG, and MRI findings. *J Neurol* 2002;**249**:320-9.
- [60] Lukes SA, Norman D. Computed tomography in acute disseminated encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1983;**13**:567-72.
- [61] Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;**144**:246-52.
- [62] Dale RC, Branson JA. Acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis: can the initial presentation help in establishing a correct diagnosis? *Arch Dis Child* 2005;**90**:636-9.

- [63] Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002;**32**:59-66.
- [64] Lim KE, Hsu YY, Hsu WC, Chan CY. Multiple complete ring-shaped enhanced MRI lesions in acute disseminated encephalomyelitis. *Clin Imaging* 2003;**27**:281-4.
- [65] Caldemyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994;**36**:216-20.
- [66] Bizzi A, Ulug AM, Crawford TO, Passe T, Bugiani M, Bryan RN, et al. Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;**22**:1125-30.
- [67] Mader I, Wolff M, Nagele T, Niemann G, Grodd W, Kuker W. MRI and proton MR spectroscopy in acute disseminated encephalomyelitis. *Childs Nerv Syst* 2005;**21**:566-72.
- [68] Harada M, Hisaoka S, Mori K, Yoneda K, Noda S, Nishitani H. Differences in water diffusion and lactate production in two different types of postinfectious encephalopathy. *J Magn Reson Imaging* 2000;**11**:559-63.
- [69] Bernarding J, Braun J, Koennecke HC. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging in a patient with acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM). *J Magn Reson Imaging* 2002;**15**:96-100.
- [70] Okamoto M, Ashida KI, Imaizumi M. Hypoperfusion following encephalitis: SPECT with acetazolamide. *Eur J Neurol* 2001;**8**:471-4.
- [71] Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL, Blaser SI, Banwell BL, Hetherington CR. Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 2003;**29**:117-23.
- [72] Tabata K, Shishido F, Uemura K, Inugami A, Tomura N, Higano S, et al. Positron emission tomography in acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *Kaku Igaku* 1990;**27**:261-5.
- [73] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;**68**(16suppl2):S7-S12.
- [74] Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;**14**:1157-74.
- [75] McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;**50**:121-7.
- [76] Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;**58**:840-6.
- [77] Muller R. Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age of onset. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1951;**66**:561-70.
- [78] Al Deeb S, Yaqub B, Bruyn G, Biary N. Acute transverse myelitis: a localized form of postinfectious encephalomyelitis. *Brain* 1997;**120**:1115-22.
- [79] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;**66**:1485-9.
- [80] Giovannoni G. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies: widening the clinical phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;**77**:1001-2.
- [81] Lamy C, Oppenheim C, Meder J, Mas J. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;**14**:89-96.
- [82] Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, Vallee L, Ponsot G, Confavreux C, et al. MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain* 2004;**127**(Pt9):1942-7.
- [83] Wingerchuk DM. The clinical course of acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Res* 2006;**28**:341-7.
- [84] Shahar E, Andraus J, Savitzki D, Pilar G, Zelnik N. Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins. *J Child Neurol* 2002;**17**:810-4.
- [85] Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E, Coad NA, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 2003;**39**:336-42.
- [86] Kotlus BS, Slavin ML, Guthrie DS, Kodsi SR. Ophthalmologic manifestations in pediatric patients with acute disseminated encephalomyelitis. *J AAPOS* 2005;**9**:179-83.
- [87] Thomas GS, Hussain IH. Acute disseminated encephalomyelitis: a report of six cases. *Med J Malaysia* 2004;**59**:342-51.
- [88] Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Ouchi K, Furukawa S. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 1999;**21**:583-6.
- [89] Kleiman M, Brunquell P. Acute disseminated encephalomyelitis: response to intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 1995;**10**:481-3.
- [90] Pradhan S, Gupta RP, Shashank S, Pandey N. Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 1999;**165**:56-61.
- [91] Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, Bottanelli M, Pichiecchio A, Soragna D, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol* 2002;**249**:100-4.
- [92] Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gammaglobulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1996;**46**:1173-4.
- [93] Revel-Vilk S, Hurvitz H, Klar A, Virozov Y, Korn-Lubetzki I. Recurrent acute disseminated encephalomyelitis associated with acute cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. *J Child Neurol* 2000;**15**:421-4.
- [94] Weinshenker BG, O'Brien PC, Peterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;**46**:878-86.
- [95] Apak RA, Anlar B, Saatci I. A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev* 1999;**21**:279-82.
- [96] Rust RS. Multiple sclerosis, acute disseminated encephalomyelitis, and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2000;**7**:66-90.
- [97] Jacobs RK, Anderson VA, Neale JL, Shield LK, Kornberg AJ. Neuropsychological outcome after acute disseminated encephalomyelitis: impact of age at illness onset. *Pediatr Neurol* 2004;**31**:191-7.
- [98] Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol* 2008;**28**:84-94.

A. Fromont.

T. Moreau (thibault.moreau@chu-dijon.fr).

Service de neurologie, Hôpital Général, 3, rue du Faubourg-Raines, 21000 Dijon, France.

E. Rouillet.

Service de neurologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

Ogni riferimento a questo articolo deve portare la menzione: Fromont A., Moreau T., Rouillet E. Encefalomielite acuta disseminata. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologia, 17-066-A-55, 2010.

Disponibile su www.em-consulte.com/it



Algoritmi
decisionali



Iconografia
supplementare



Video-
animazioni



Documenti
legali



Informazioni
per il paziente



Informazioni
supplementari



Autovalutazione



Caso
clinico