

## L'Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM)

Si definisce ADEM una patologia infiammatoria demielinizzante immunomediata del sistema nervoso centrale, acuta e spesso monofasica, caratterizzata da lesioni multifocali a carico della sostanza bianca. La presenza di encefalopatia e il riscontro di specifici autoanticorpi su siero e liquor sono fondamentali per la diagnosi differenziale e l'avvio di un trattamento tempestivo è essenziale per una guarigione completa.

*Ginevra Gargiulo, Francesco Dianin, Chiara Corso, Chiara Ferrari, Giovanni Lepore, Eugenia Spreafico, Thomas Foidelli  
Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia*

### ABSTRACT

*Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) is a monophasic neurological condition, characterized by multifocal demyelinating lesions in the central nervous system. Although its etiopathogenesis is complex and not fully understood, it involves immune-mediated mechanisms that trigger widespread inflammation and damage to the myelin structures. ADEM primarily affects the pediatric population, with a slightly higher prevalence in males than females. The onset of the disease is often preceded by viral infections or, in some cases, vaccinations, although the causal correlation remains a matter of discussion. Diagnosis is based on clinical, radiological, and laboratory criteria, and requires the exclusion of other causes of demyelination. The presence of autoantibodies, like anti-MOG-Abs, is the key to define specific clinical phenotypes and prognostic factors. The treatment focuses on reducing inflammation and acute neurological symptoms, using high-dose corticosteroids as first-line therapy. Despite a good prognosis, some patients may develop long-*

*term complications, such as persistent neurological deficits or recurrent episodes of demyelination. Therefore, an adequate clinical follow-up is essential to monitor the disease's progression over time and to early identify any complications.*

### ABSTRACT

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) rappresenta una patologia neurologica monofasica, caratterizzata da lesioni demielinizzanti multifocali nel sistema nervoso centrale. Sebbene la sua eziopatogenesi sia complessa e non completamente compresa, coinvolge meccanismi immunomediati che scatenano un'infiammazione diffusa e danni alle strutture mieliniche.

L'ADEM colpisce principalmente la popolazione pediatrica, con una prevalenza leggermente maggiore nei maschi rispetto alle femmine. L'insorgenza della malattia è spesso preceduta da infezioni virali o, in alcuni casi, da vaccinazioni, anche se la correlazione causale rimane oggetto di discussione.

La diagnosi si basa su criteri clinici, radiologici e di laboratorio, e richiede l'esclusione di altre cause di infiammazione e demielinizzazione. Il riscontro di autoanticorpi, come gli anti-MOG, permette di descrivere fenotipi neurologici peculiari e definire più precisamente la prognosi. Il trattamento si concentra sulla riduzione dell'infiammazione e dei sintomi neurologici acuti, con l'uso di corticosteroidi ad alte dosi come terapia di prima linea. Nonostante la prognosi favorevole, alcuni pazienti possono sviluppare complicanze a lungo termine, come deficit neurologici persistenti o episodi ricorrenti di demielinizzazione. Pertanto, è essenziale un adeguato *follow-up* clinico per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo e per identificare precocemente eventuali complicanze.

## INTRODUZIONE

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) è un'affezione acuta e monofasica, caratterizzata da lesioni demielinizzanti, multifocali, di tipo infiammatorio, prevalentemente a carico della sostanza bianca del sistema nervoso centrale (SNC). L'ADEM ha una patogenesi immunomediata e, insieme ad altre patologie (tra cui, ad esempio, la sclerosi multipla), fa parte del più ampio ventaglio delle sindromi demielinizzanti acquisite dell'età pediatrica (ADS), con le quali condivide analogie e differenze cliniche e prognostiche.

## EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

L'incidenza annua stimata dell'ADEM è di 0,2-0,5/100.000 bambini con un'età media di insorgenza compresa tra i 3 e i 7 anni, con una lieve prevalenza nel sesso maschile (1,2-2,6:1 M:F). Circa il 75% dei casi sono preceduti da sintomi di infezione virale, tipicamente del tratto respiratorio superiore (1,2). L'ADEM è più frequente nei mesi invernali, durante i quali aumenta la prevalenza di diverse malattie infettive virali respiratorie e gastrointestinali. L'incidenza dell'ADEM è di circa 1/1.000 casi di morbillo, 1/10.000 casi di varicella e 1/20.000 casi di infezione da virus della rosolia. Altri agenti infettivi associati a quadri di ADEM sono i virus della famiglia *Herpesviridae* (HSV, HHV-6, CMV, EBV), SARS-CoV-2, o batteri come il *Mycoplasma Pneumoniae*. Quadri patologici compatibili con ADEM sono stati descritti anche come complicanza della neuroborre-

liosi, dell'infezione da HTLV-1, da HIV, da encefalite giapponese B e da malaria (2,4,5,6,7). In rari casi l'insorgenza può essere preceduta o scatenata anche da vaccinazioni, la cui correlazione causale rimane tuttavia controversa (3).

## PATOGENESI

La patogenesi dell'ADEM non è ancora completamente nota. Si ipotizza che, durante un'infezione, particolari epitopi del patogeno strutturalmente somiglianti ad antigeni *self* (nello specifico antigeni che costituiscono il rivestimento mielinico, come la proteina basica della mielina MBP, la proteina proteolipidica PLP, o la glicoproteina mielinica oligodendrocitaria MOG), possano attivare una risposta immunitaria aberrante per cui i linfociti T cross-reattivi attraversano la barriera ematoencefalica (BEE), reclutando all'interno del SNC altri linfociti e macrofagi, determinando un'infiammazione nel SNC ed una reazione immunitaria diretta contro la mielina che porta alla demielinizzazione. Le citochine e le chemochine rilasciate in risposta all'infiammazione contribuiscono ulteriormente al danno neurologico (4). Oltre al mimetismo molecolare, sono state avanzate altre ipotesi per spiegare il meccanismo fisiopatologico dell'ADEM:

- una inibizione da parte di alcuni virus dei linfociti T-soppressori, che hanno a loro volta il ruolo di inibire la reazione immune;
- un danno virale diretto degli oligodendrociti o degli astrociti.

## QUADRO CLINICO

L'ADEM ha un ampio spettro clinico di manifestazioni. In media, il periodo di latenza che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi è di circa 12 giorni (può variare da alcune ore a circa un mese). La sintomatologia prodromica comprende sintomi del tutto aspecifici quali febbre, cefalea e nausea, per una durata di circa 3-4 giorni prima dell'esordio dei sintomi neurologici. Febbre, mal di testa, vomito e meningismo sono spesso presenti al momento della presentazione iniziale.

La fase acuta di malattia dura da due a quattro settimane: dapprima compare l'encefalopatia, variabilmente associata ad un corteo di deficit neurologici

focali interessanti uno o più distretti (Tabella 1) (1,2). La presenza di encefalopatia è un criterio fondamentale per la diagnosi di ADEM (8), e si manifesta con irritabilità (36%), sonnolenza (50%), confusione (8%), ottundimento (20%) o coma (16%) (9). Nel 25% dei casi di ADEM si rende necessario un trasferimento in un reparto intensivo per encefalopatia severa, convulsioni, paralisi coinvolgente il diaframma (1,10). In assenza di encefalopatia, il quadro clinico neurologico mono- o multifocale andrà classificato come *Clinically Isolated Syndrome* (CIS), e non come ADEM: tale distinzione è prognosticamente importante, perché il rischio di progressione a sclerosi multipla è molto più alto dopo un evento CIS piuttosto che dopo un'ADEM, soprattutto se avviene in soggetti adolescenti e di sesso femminile.

All'encefalopatia tipicamente si associano segni neurologici multifocali, che sono determinati dalla localizzazione spaziale delle lesioni demielinizzanti all'interno del SNC. La progressione dei segni neurologici verso il nadir di solito avviene in quattro-sei giorni. Le manifestazioni neurologiche più comuni della ADEM includono segni piramidali, emiparesi acuta, atassia cerebellare, neuropatie craniche, tra cui neurite ottica e mielite trasversa, i cui sintomi sono paralisi flaccida degli arti inferiori, alterazioni della sensibilità e disfunzione vescicale.

Segni e sintomi neurologici dell'ADEM	
SEGNI E SINTOMI IN FASE ACUTA	PREVALENZA
Encefalopatia	100%
Febbre	12-68%
Cefalea	6-64%
Crisi epilettiche (focali o generalizzate)	12-50%
Deficit dei nervi cranici	18-39%
Disturbi del linguaggio	7-44%
Segni piramidali	18-60%
Deficit sensoriali	0-9%
Atassia cerebellare	36-47%
Neurite ottica	1-15%
Disturbi dell'apparato urinario	6-25%

*Modificato da ref. (1)*

Tabella 1

## APPROCCIO CLINICO E DIAGNOSI

La diagnosi di ADEM è basata sui criteri del 2007 dell'*International Pediatric Multiple Sclerosis Society Group* (IPMSSG), revisionati nel 2013 (Tabella 2) (11,12).

La diagnosi dovrebbe essere sospettata in un bambino che sviluppa anomalie neurologiche multifocali associate ad encefalopatia acuta (i.e. confusione, eccessiva irritabilità o alterazione del livello di coscienza), in particolare se l'esordio avviene entro due settimane dopo un'infezione virale. I bambini con sospetta ADEM dovrebbero essere sottoposti ai seguenti approfondimenti diagnostici e strumentali specifici:

- **Risonanza magnetica (RM) cerebrale con e senza mezzo di contrasto:** i criteri IPMSSG per la diagnosi di ADEM sono in buona misura legati al dato neuroradiologico ed al suo andamento nel corso del tempo. Tipico è il riscontro di ampie lesioni diffuse iper-intense in T2/*Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), scarsamente demarcate e con principalmente il coinvolgimento della sostanza bianca encefalica, con o senza lesioni alla sostanza grigia

Criteri diagnostici dell'ADEM	
CARATTERISTICHE CLINICHE (DEVONO ESSERE TUTTE SODDISFATTE)	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Un primo evento multifocale, clinico del SNC con presunta causa infiammatoria demielinizzante;</li> <li>2. Encefalopatia che non può essere spiegata da febbre, malattia sistemica o sintomi post-ictali;</li> <li>3. Anomalie tipiche alla risonanza magnetica (RM) cerebrale durante la fase acuta (tre mesi);</li> <li>4. Assenza di progressione clinica o neuroradiologica (RM) a 3 o più mesi dall'esordio.</li> </ol>	
LESIONI CARATTERISTICHE DI ADEM ALLA RM CEREBRALE	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lesioni diffuse, scarsamente demarcate, di grandi dimensioni (&gt;1 a 2 cm) che coinvolgono principalmente la sostanza bianca;</li> <li>2. Lesioni della sostanza grigia profonda (ad esempio, coinvolgendo il ganglio basale o il talamo) possono essere presenti;</li> <li>3. Assenza di lesioni ipo-intense T1 nella sostanza bianca (tipiche di SM).</li> </ol>	

*Modificato da ref. (12)*

Tabella 2

- profonda (50% dei casi) più spesso simmetriche, raramente ipo-intense in T1 (13) (Figura 1);
- **RM del midollo spinale con e senza mezzo di contrasto:** il coinvolgimento del midollo spinale nell'ADEM si manifesta tipicamente con un quadro di mielite trasversa con vaste lesioni intra-midollari confluenti che si estendono su più metameri contigui (>3) con aspetto rigonfio del midollo spinale (14);
- **Rachicentesi:** non sussistono riscontri specifici su liquor cefalorachidiano per diagnosi di ADEM. L'esame chimico fisico del liquor, l'esame colturale e la ricerca di acidi nucleici (DNA o RNA) dei principali virus neurotropi tramite tecnica *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sono utili in prima istanza per escludere encefalomieliti di origine infettiva. Di frequente riscontro è una modesta pleiocitosi a predominanza linfocitaria. Talvolta si osserva un rialzo delle proteine, mentre la presenza delle bande oligoclonali si manifesta solo nello 0-20% dei casi (15);
- **Ricerca di autoanticorpi su siero e su liquor:** la ricerca di anticorpi anti-MOG e anti-acquaporina 4 (AQP4) sia su siero che su liquor è indispensabile nella diagnosi

differenziale. L'ADEM può infatti costituire il fenotipo di presentazione di un *MOG-associated disorder* (MOGAD) o di un *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMO-SD). Gli anticorpi anti-MOG vengono riscontrati fino al 66% dei casi di ADEM pediatriche e sono associati a livello prognostico ad un possibile andamento recidivante della patologia (nel 50% dei casi di persistente positività degli anticorpi anti-MOG). Tuttavia, la presenza di anticorpi anti-MOG rende estremamente improbabile l'evoluzione a sclerosi multipla (1,16).

- **Elettroencefalogramma (EEG):** l'EEG viene spesso registrato in acuto a causa del quadro di encefalopatia e/o degli eventi critici all'esordio. In acuto, la maggior parte degli EEG risultano anormali, in genere con riscontro di un diffuso rallentamento del tracciato. Non è tuttavia presente una chiara associazione tra i riscontri elettroencefalografici e quelli neuroradiologici. L'epilessia costituisce una complicanza possibile dell'ADEM (0-16%) (17), in particolare nei pazienti che esordiscono con crisi convulsive o che presentano episodi di demielinizzazione recidivanti (spesso coincidenti con i pazienti con positività anti-MOG).

**Lesioni demielinizzanti della sostanza bianca, diffuse e simmetriche, iper-intense in FLAIR (sinistra) e T2 (centro), ed estese anche al midollo spinale con quadro di mielite trasversa longitudinalmente estesa (destra)**

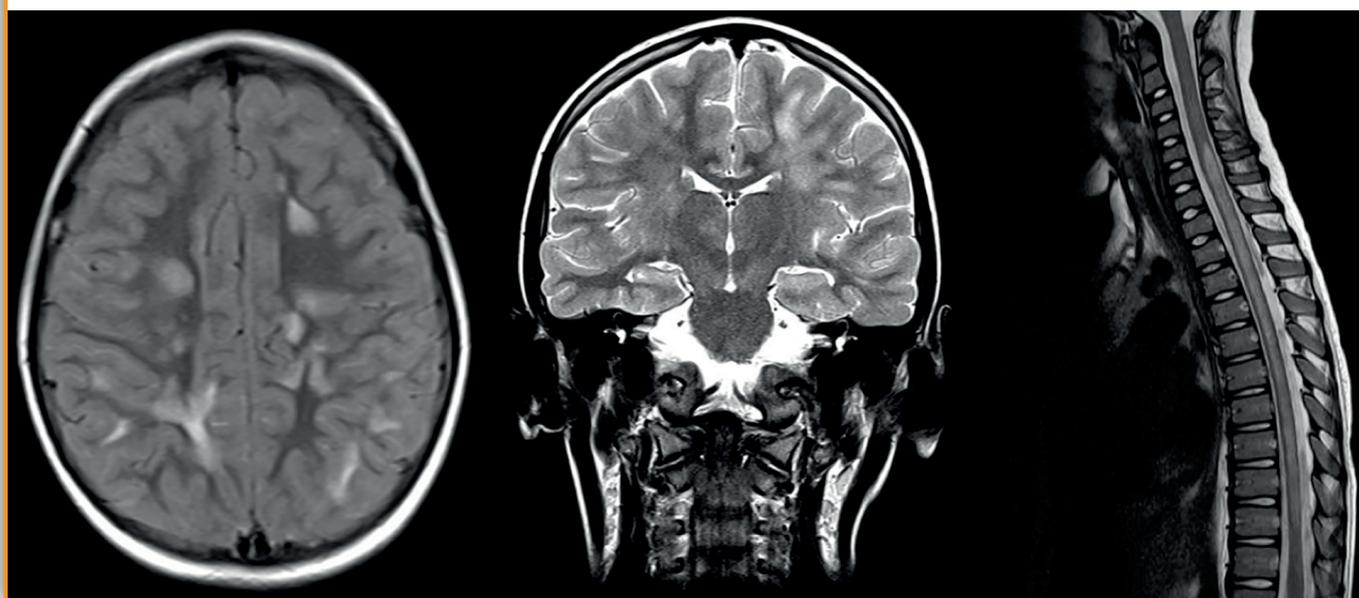


Figura 1

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale è molto ampia, ed include: meningiti, encefaliti e meningoencefaliti infettive, sclerosi multipla, disordini dello spettro delle neuromieliti ottiche (NMO-SD), disordini associati agli anticorpi anti-MOG (MOGAD), leucodistrofia, vasculiti con interessamento centrale, alcune neoplasie cerebrali (i.e. linfomi del SNC) e linfocitocitosi emofagocitica isolata del SNC.

## TERAPIA

Il trattamento principale per l'ADEM è rappresentato da glucocorticoidi per via endovenosa ad alte dosi (18,19). La posologia più comunemente utilizzata è metilprednisolone (MPD) a 20-30 mg/kg/die (dose massima 1000 mg/die) per 3-5 giorni, con successivo lento *tapering* per via orale (i.e. con prednisone) in 8-12 settimane (15). Un approccio terapeutico alternativo è costituito dall'uso di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) al dosaggio totale di 1-2 g/kg somministrate in singola dose o suddivisa su 3-5 giorni (generalmente 0.4 g/kg/die per 5 giorni). Il deterioramento continuo o l'assenza di miglioramento significativo a cinque-sette giorni dall'inizio del trattamento dovrebbero segnalare la necessità di un trattamento alternativo e più aggressivo, come ad esempio la plasmaferesi (1,2,20).

## PROGNOSI E CONCLUSIONI

Nella maggior parte dei casi la guarigione è completa, con il recupero delle funzioni neurologiche compromesse con tempistiche variabili, in media dopo 30 giorni dalla dimissione. La mortalità correlata all'evento acuto è stimata tra lo 0 ed il 3% (1,9,21). Sebbene l'ADEM sia per definizione una malattia monofasica, in circa un terzo dei casi, l'evento demielinizante può essere ricorrente nel tempo, individuando sottotipi di malattia differenti (ADEM multifasica, tipica delle MOGAD e spesso associata a ricorrenza a carico del nervo ottico – ADEM-ON) o diagnosi alternative (sclerosi multipla). La diagnosi di sclerosi multipla dopo un primo evento di ADEM si osserva nello 0-17% dei casi. Fattori di rischio in tal senso sono la presenza di bande oligoclonali, negatività agli anticorpi anti-MOG e riscontri atipici in RM. Nonostante la prognosi favorevole, alcuni pazienti possono sviluppare complicanze

a lungo termine: ad esempio, nei casi con quadro clinico di mielite trasversa e con neurite ottica possono persistere, rispettivamente, deficit motori o riduzione dell'acuità visiva, come deficit neurologici persistenti o episodi ricorrenti di demielinizzazione. Pertanto, è essenziale un adeguato *follow-up* clinico per monitorare l'evoluzione della malattia nel tempo e per identificare precocemente eventuali complicanze.

## Bibliografia

1. Cole J, Evans E, Mwangi M, Mar S. Acute Disseminated Encephalomyelitis in Children: An Updated Review Based on Current Diagnostic Criteria. *Pediatr Neurol*. 2019 Nov;100:26-34. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.017.
2. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS; International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S23-36. doi: 10.1212/01.wnl.0000259404.51352.7f.
3. Chen Y, Ma F, Xu Y, Chu X, Zhang J. Vaccines and the risk of acute disseminated encephalomyelitis. *Vaccine*. 2018 Jun 18;36(26):3733-3739. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.063.
4. Stonehouse M, Gupte G, Wassmer E, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: recognition in the hands of general paediatricians. *Arch Dis Child*. 2003 Feb;88(2):122-4. doi: 10.1136/adc.88.2.122.
5. Siracusa L, Cascio A, Giordano S, Medaglia AA, Restivo GA, Pirrone I, Saia GF, Collura F, Colomba C. Neurological complications in pediatric patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021 Jun 2;47(1):123. doi: 10.1186/s13052-021-01066-9.
6. Stüve O, Zamvil SS. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol*. 1999 Aug;12(4):395-401. doi: 10.1097/00019052-199908000-00005.
7. Kim SC, Jang HJ, Han DJ. Acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation in patients with positive Epstein-Barr virus antibody. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3139. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00967-1.

8. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
9. Fridinger SE, Alper G. Defining encephalopathy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2014 Jun;29(6):751-5. doi: 10.1177/0883073813489732.
10. Absoud M, Parslow RC, Wassmer E, Hemingway C, Duncan HP, Cummins C, Lim MJ; UK & Ireland Childhood CNS Inflammatory Demyelination Working Group and the the Paediatric Intensive Care Audit Network. Severe acute disseminated encephalomyelitis: a paediatric intensive care population-based study. *Mult Scler*. 2011 Oct;17(10):1258-61. doi: 10.1177/1352458510382554.
11. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S7-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8.
12. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 Sep;19(10):1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
13. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1408-25. doi: 10.1177/0883073812455104. Epub 2012 Aug 21.
14. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1224-31. doi: 10.1212/wnl.59.8.1224.
15. 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 Dec;123 Pt 12:2407-22. doi: 10.1093/brain/123.12.2407.
16. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, Jitrapaikulsan J, Kothapalli N, Tillema JM, Chen J, Weinschenker B, Wingerchuk D, Sagen J, Gadoth A, Lennon VA, Keegan BM, Lucchinetti C, Pittock SJ. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*. 2018 Nov 1;75(11):1355-1363. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1814.
17. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001 May 22;56(10):1308-12. doi: 10.1212/wnl.56.10.1308.
18. Alper G. Acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol*. 2012 Nov;27(11):1408-25. doi: 10.1177/0883073812455104.
19. Gray MP, Gorelick MH. Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Jun;32(6):395-400. doi: 10.1097/PEC.0000000000000825.
20. Stricker RB, Miller RG, Kiproff DD. Role of plasmapheresis in acute disseminated (postinfectious) encephalomyelitis. *J Clin Apher*. 1992;7(4):173-9. doi: 10.1002/jca.2920070403.
21. Absoud M, Lim MJ, Chong WK, De Goede CG, Foster K, Gunny R, Hemingway C, Jardine PE, Kneen R, Likeman M, Nischal KK, Pike MG, Sibtain NA, Whitehouse WP, Cummins C, Wassmer E; UK and Ireland Childhood CNS Inflammatory Demyelination Working Group. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler*. 2013 Jan;19(1):76-86. doi: 10.1177/1352458512445944.