

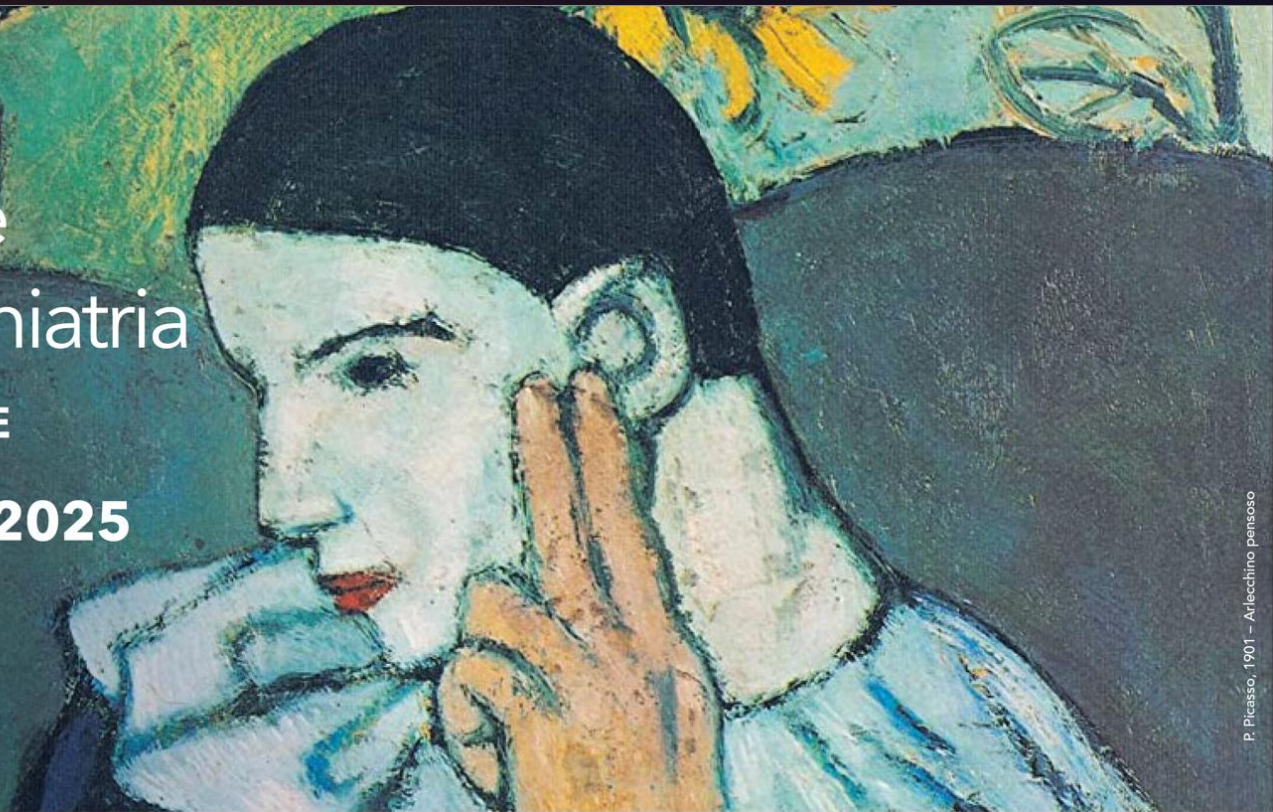
...la vita scolpisce la mente...

Up Date di Neuropsichiatria

6^a EDIZIONE

10/11 ottobre 2025
TORINO


Humana



P. Picasso, 1901 - Arlechino pensoso

Maria Margherita Mancardi
UO Neuropsichiatria Infantile - Dipartimento Scienze Medico Pediatriche
IRCCS Gaslini – Genova

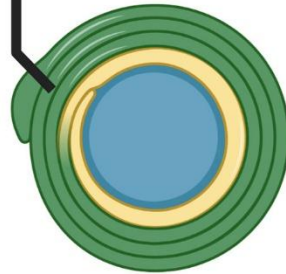
margheritamancardi@gaslini.org

Astrocytes grant stimuli
to progenitor cell
recruitment and
differentiation into
myelinating cells

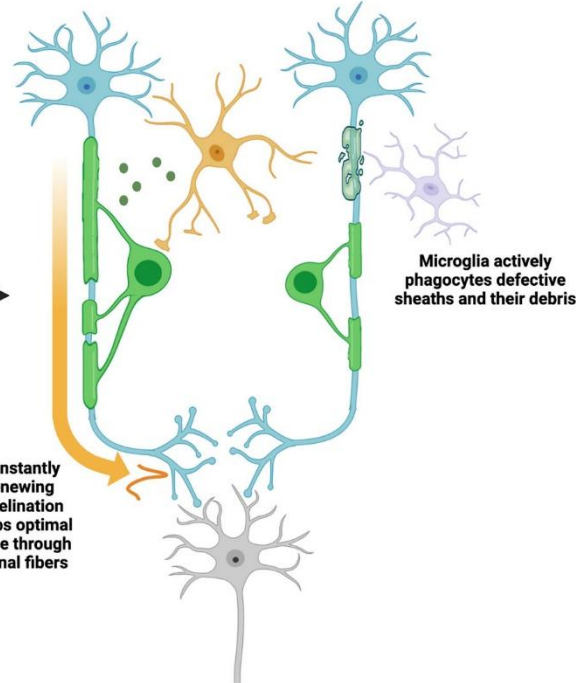
Astrocytes grant trophic
support to
oligodendrocytes and
keep OPCs recruitment,
guaranting sheath renewal

Glycolipids;
Sphingolipids;
Constituent
proteins: PLP,
MBP, MOG;
Inhibitory
proteins: Nogo-A,
MAG, OMgp.

Compacted myelin sheath



Constantly
renewing
myelination
keeps optimal
pulse through
axonal fibers

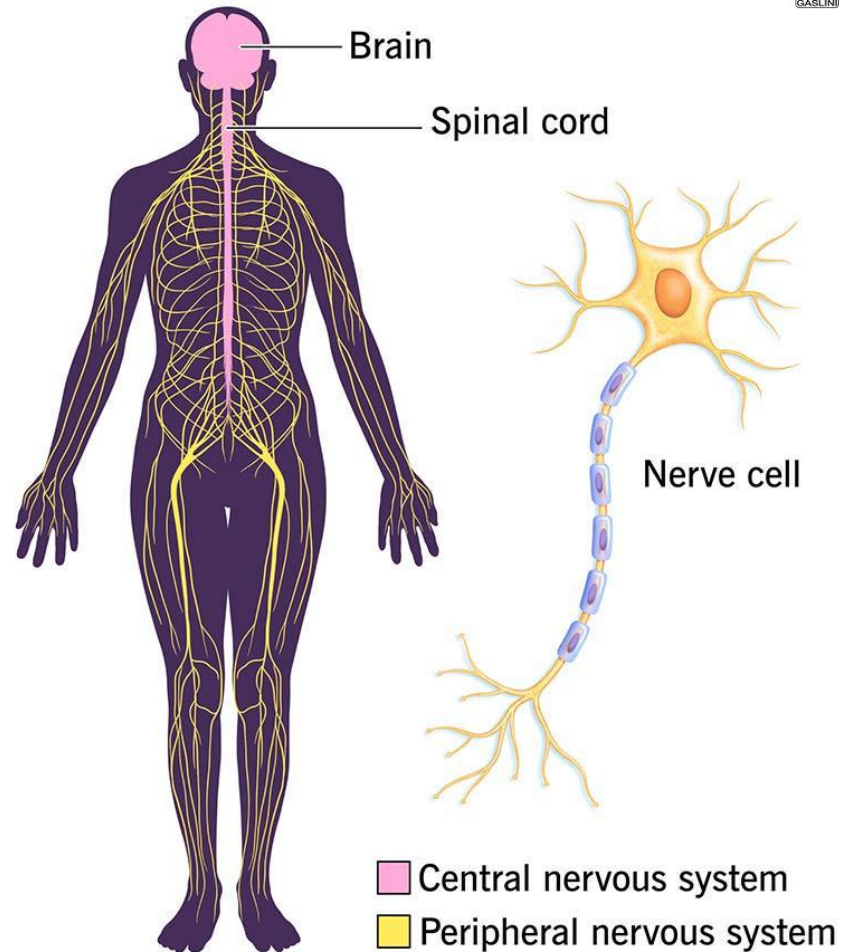




Demi

Malattie
Infezioni con pr
Disordini nu
Infiammazione targett

Nervous system



Sindromi demielinizzanti



ADEM

CIS

MOGAD

SM

NMOSD

S. Guillain Barrè

Charcot-Marie-Tooth



Krabbe

Distrofia metacromatica

Adernoleucodistrofia

PML

Carenze/tossici





Spettro di patologie – infiammatorie immunomediate

Ma fisiopatogenesi diverse, diverse distribuzioni, gravità, decorso

Fattori di predisposizione genetica + trigger ambientali

Sindromi demielinizzanti SNC



ADEM

ADEM: acute demyelinating encephalomyelitis

CIS

CIS: clinically isolated syndrome

MOGAD

MOGAD: disorders associated to anti MOG antibodies

SM

SM: multiple sclerosis

NMOSD

~~NMSOD: neuromyelitis optica spectrum disorder~~

Incidenza età pediatrica sindromi demielinizzanti SNC

Studi Europa-nord America 2-3/100.000 bambini/anno

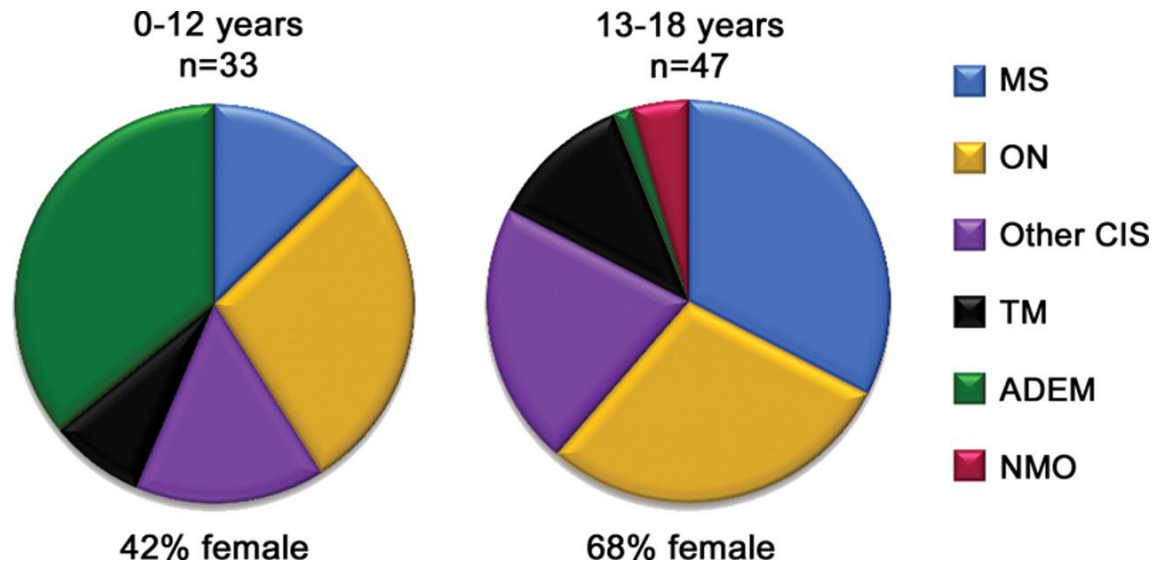
La maggior parte degli eventi acuti demielinizzanti in età pediatrica sono monofasici (ADEM seguite da CIS)

La probabilità che è un evento demielinizzante in età pediatrica rimanga monofasico è intorno al 70%

Langer-Gould et al, 2011; Banwell et al, 2009; Boesen et al, 2018; Banwell et al, 2023; Jua et al, 2024

Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children

Langer-Gould et al, 2011



- Qualunque parte del SNC
- Presentazione clinica eterogenea
- Esordio tipicamente acuto/subacuto
- Evolvono in giorni e settimane
- Work up diagnostico
- Rm esame diagnostico cardine





ADEM

Acute disseminated encephalomyelitis

International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions

Multiple Sclerosis Journal
19(10) 1261–1267
© The Author(s) 2013
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458513484547
msj.sagepub.com
SAGE

Lauren B Krupp^{1*}, Marc Tardieu^{2*}, Maria Pia Amato³, Brenda Banwell⁴, Tanuja Chitnis⁵, Russell C Dale⁶, Angelo Ghezzi⁷, Rogier Hintzen⁸, Andrew Kornberg⁹, Daniela Pohl¹⁰, Kevin Rostasy¹¹, Silvia Tenenbaum¹² and Evangeline Wassmer¹³ for the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group

Pediatric ADEM (all are required)

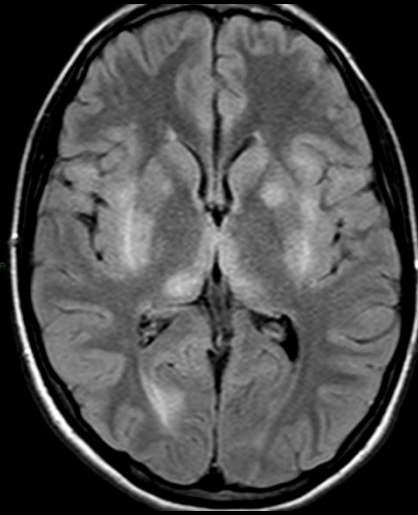
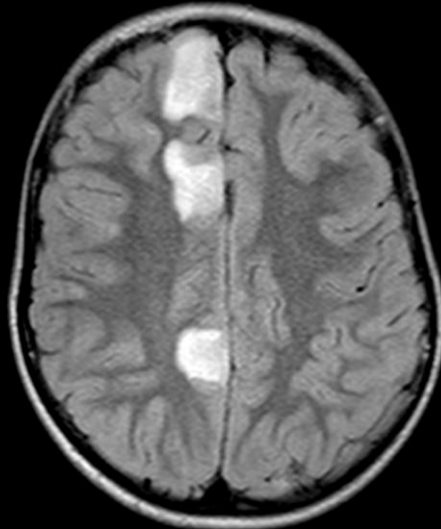
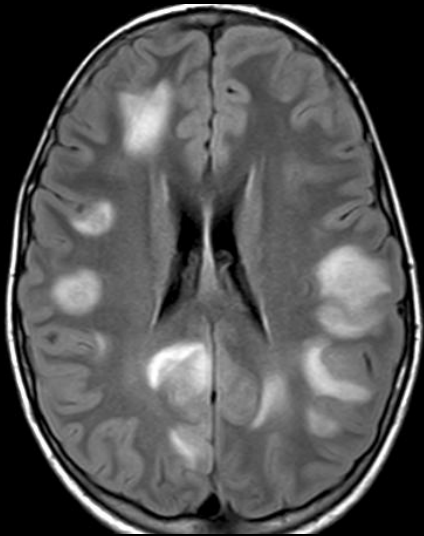
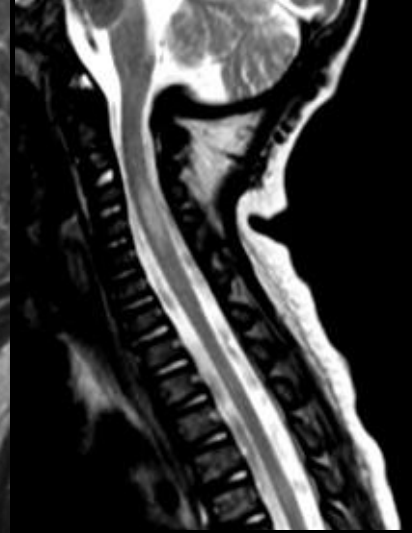
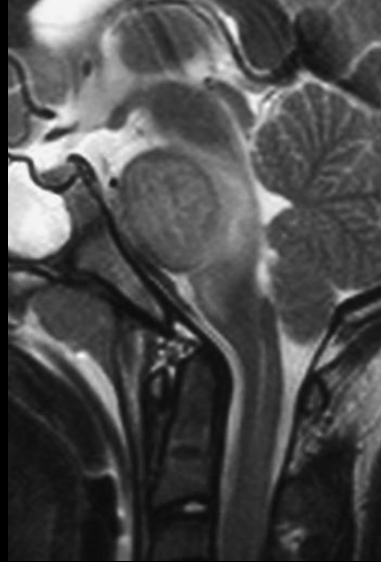
- A first polyfocal, clinical CNS event with presumed inflammatory demyelinating cause
- Encephalopathy that cannot be explained by fever
- No new clinical and MRI findings emerge three months or more after the onset

Encefalopatia è segno obbligatorio per la diagnosi

- T1 hypointense lesions in the white matter are rare
- Deep grey matter lesions (e.g. thalamus or basal ganglia) can be present

ADEM: imaging

- Aree di demielinizzazione diffuse poco demarcate ampie > 1-2 cm
- Prev. SB profonda e sottocorticale
- Possibile coinvolgimento nn. base, frequente tronco
- Possibile CE 14-30% casi
- Mielite associata 40% dei casi



Courtesy from Prof Rossi A

ADEM

- Forma più frequente infiammazione SNC
- Età media 4-7 yrs
- 50-70% precedute da infezione (1-2 settimane)
- 5% post-vacciniche
- Picco inverno/primavera
- Encefalopatia sintomo cardine
- Altri segni/sintomi: crisi epilettiche, deficit motori sensitivi sfinterici atassia visivi etc
- Generalmente evento monofasico e buon recupero funzionale
- Rischio che sia un primo evento nel contesto di SM molto basso

Kazzi et al, 2024; Massa et al, 2021; Koelman et al, 2015; Cole et al, 2019

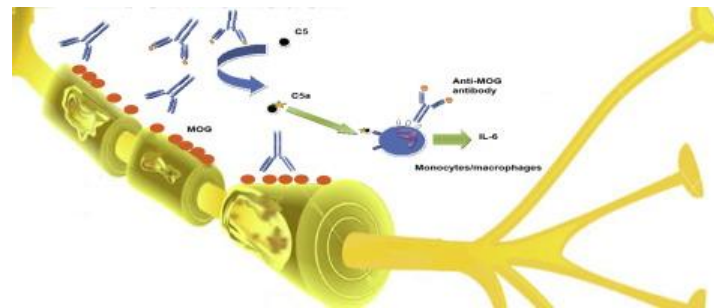
Dalle ADEM alla «scoperta» degli anticorpi anti MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)

2000-2006

studi in
pazienti SM
ma positivi
anche
popolazione

2007

segnalazione
correlazione con
ADEM



2000 - 2025

ADEM

Frequente la positività MOG in età pediatrica

Maggior rischio ricorrenza (38% vs 3% sieronegative)

Banwell et al, 2023

■ MOG +

2005-2006

studi in
pazienti SM
(ELISA e
western blot)
ma pos
anche
popolazione

2007

segnalazione
correlazione
con ADEM

2007-2023

descrizione
fenotipi clinici

ADEM prima dei
10 anni neuriti
ottiche dopo i 10
anni ...

2023 Panel

2000 – 2025

Personal View



Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria

Brenda Banwell, Jeffrey L Bennett*, Romain Marignier*, Ho Jin Kim*, Fabienne Brilot, Eoin P Flanagan, Sudarshini Ramanathan, Patrick Waters, Silvia Tenenbaum, Jennifer S Graves, Tanuja Chitnis, Alexander U Brandt, Cheryl Hemingway, Rinze Neuteboom, Lekha Pandit, Markus Reindl, Albert Saiz, Douglas Kazutoshi Sato, Kevin Rostasy*, Friedemann Paul*, Sean J Pittock*, Kazuo Fujihara*, Jacqueline Palace**

Lancet Neurol 2023; 22: 268–82

MOGAD

Condizione infiammatoria demielinizzante a carico del SNC caratterizzata da decorso **monofasico o recidivante** che non rientra nei criteri diagnostici per SM o altre condizioni neuroinfiammatorie in presenza di positività sierica di anticorpi specifici (IgG) anti MOG, utilizzando cell-based assay

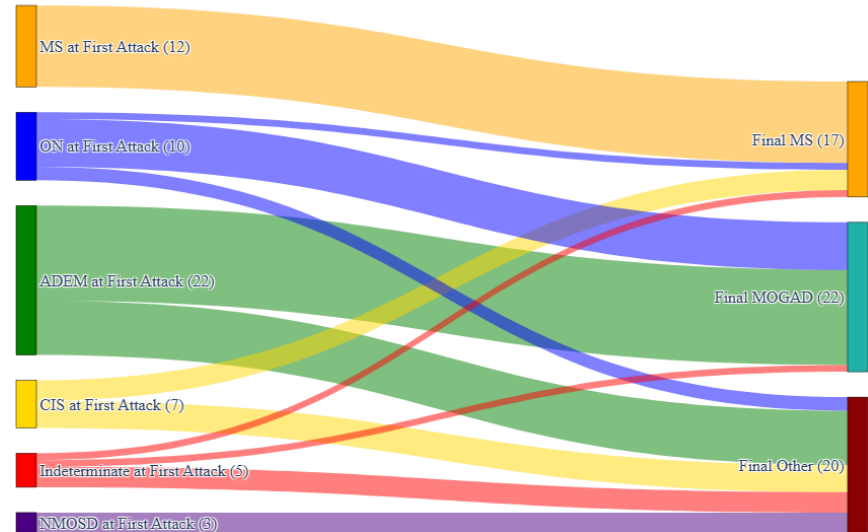
Banwell et al, Panel, Lancet Neurol 2023

Gaslini 2012-2024

- 59 ADS (30m, 29f)



Diagnosis Transition from First Attack to Final Diagnosis

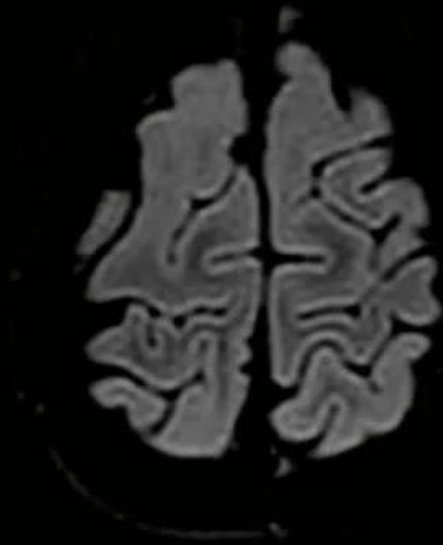


Mattia, 6 anni

Settimane prima sindrome influenzale

20 giorni dopo ricomparsa febbre, vomiti, inappetenza, sonnolenza, ipostenia, atassia

H: febbrile 38.5, GCS 7 intubato trasferito



Metilprednisolone 7 gg ev + Ig
ev e tapering prednisone per
os 3 mesi

MOG neg

2 anni e mezzo no ricadute



CIS

Clinically Isolated Syndrome



Evento clinicamente isolato associato ad alterazioni focali o multifocali alla RM
in assenza di encefalopatia

Possono rientrare nei MOGAD o no

- Neuriti ottiche (NO)
- Mieliti trasverse (MT)
- Lesioni troncali o cerebellari o cerebrali

Neurite ottica

- 70% età pediatrica sono MOG +
- Monofasico o possibile manifestazione di disturbo cronico (SM e MOGAD)
- Rischio che sia una SM aumenta se ragazzi più grandi, femmine, BO e alterazioni demielinizzanti altre sedi (22-30%)

Brenton et al, 2022; Hardy et al, 2023

Stefano, 10 anni

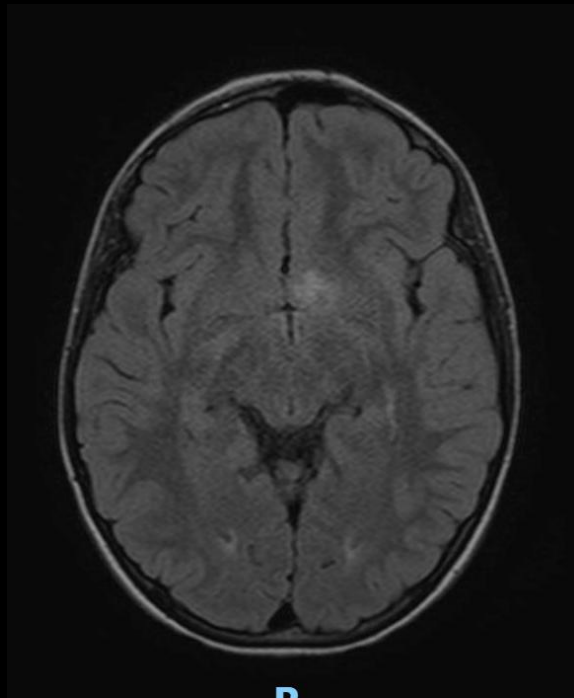
Evento febbrile alte vie

4 giorni dopo: offuscamento e calo visus sin, cefalea

Visita oculistica: papilledema sin



5



5

BO assenti
MOG positivi

Bolo MPS 5 gg poi tapering 2
mesi prednisone

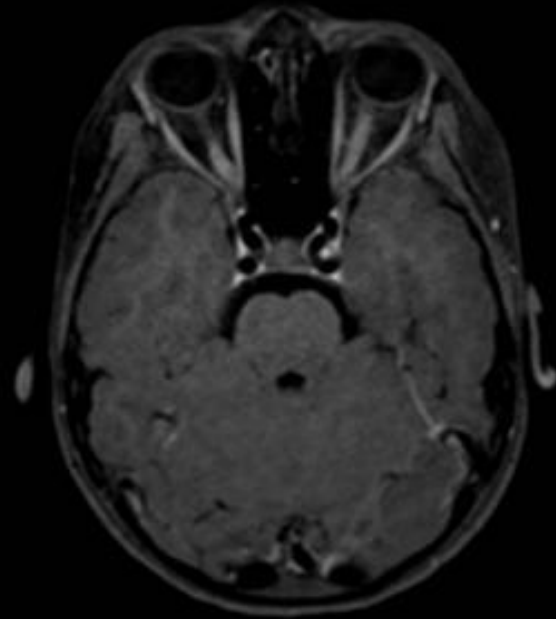
Già un mese dopo 10/10

8 anni follow-up

Femmina, 5 anni
MOG+

discromatopsia, calo acuità visiva

diagnosi dopo 1 mese



Mielite trasversa

- Debolezza parestesie livello sensitivo disfunzioni vescicali spesso flaccida paralisi rigidità dolore colonna
- Esiti 18-20% Mirchi and Hopkins 2024
- 14% hanno MOG positivi
- Rischio che sia l'esordio di una SM è del 14-22% stt se femmine se più grandi e con BO



Giacomo, 8 an

Dolore addominale (accentuato da flessione)
PS ecoaddome nn: tp sintomatica
Prurito tronco – lesioni grattamento

Due giorni dopo: ipostenia AAll, priapismo,
PS



Azzurra, 11 anni

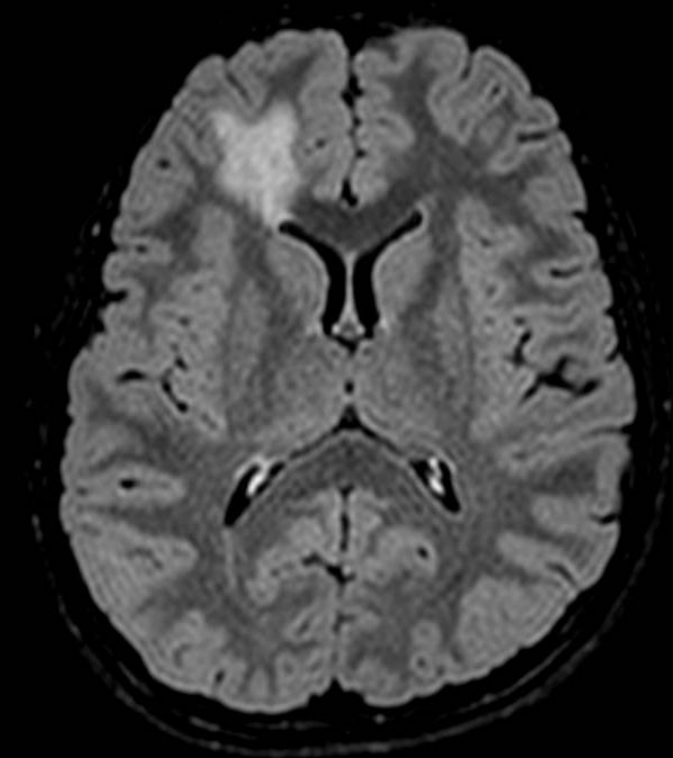
Infezione SarsCoV2 (febbre, faringodinia)

5 giorni da inizio sintomi: dolore lombare poi ipostenia arti inferiori

non sentiva flusso pipì

PS: EON patologico

2 anni dopo



Sclerosi multipla (POMS)

- 10% delle SM esordio prima dei 18 anni
- Prevalenza femminile 3:1 – fattori di rischio
- Caratterizzato da alto burden di lesioni, maggior attività infiammatoria, alto tasso di ricaduta e precoce disabilità rispetto ad adulto
- Devono iniziare una DMT
- Oggi tp alta efficacia

Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis

Tomas Olsson¹, Lisa F. Barcellos² and Lars Alfredsson³

Table 1 | **Established and possible lifestyle and environmental risk factors for MS**

Factor	OR	HLA gene interaction	Combined OR (nongenetic factor + HLA allele)	Effect during adolescence	Immune system implied	Level of evidence
Smoking	~1.6	Yes	14	No	Yes	+++
EBV infection (seropositivity)	~3.6	Yes	~15	Yes	Yes	+++
Vitamin D level <50 nM	~1.4	No	NA	Probably	Yes	+++
Adolescent obesity (BMI >27 at age 20 years)	~2	Yes	~15	Yes	Yes	+++
CMV infection (seropositivity)	0.7	No	NA	Unknown	Yes	++
Night work	~1.7	No	NA	Yes	Yes	++
Low sun exposure	~2	No	NA	Probably	Yes	++
Infectious mononucleosis	~2	Yes	7	Yes	Yes	++
Passive smoking	~1.3	Yes	6	No	Yes	+
Organic solvent exposure	~1.5	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	+
Oral tobacco/nicotine	0.5	No	NA	Unknown	Yes	+
Alcohol	~0.6	No	NA	Unknown	Yes	+
Coffee	~0.7	No	NA	Unknown	Yes	+

Alessia, 12 anni

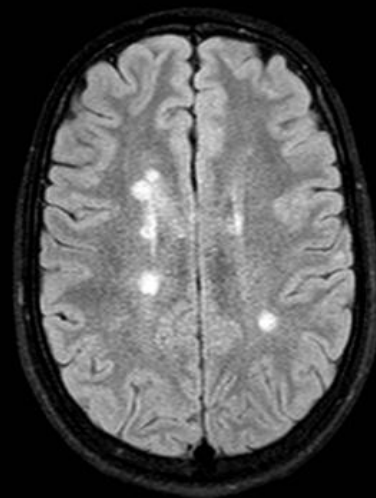
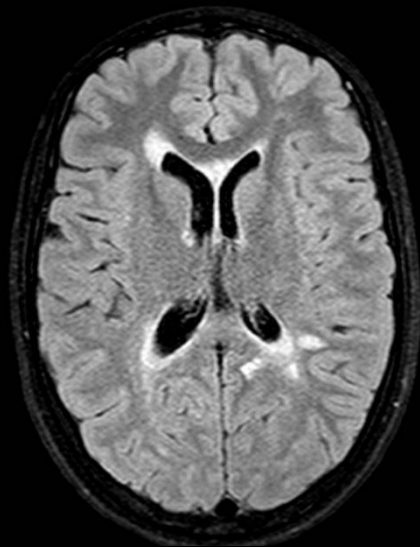
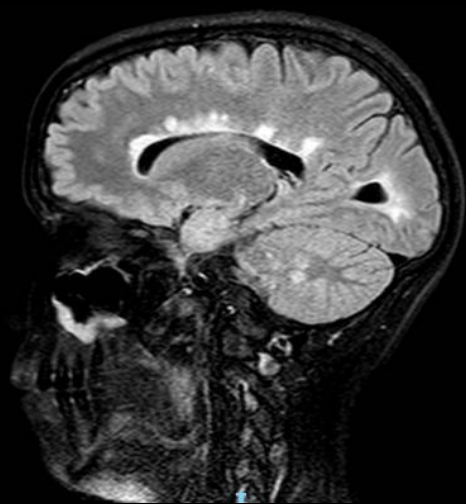
Al mattino: diplopia

Il giorno dopo: strabismo e deficit acuità visiva, midriasi

L'anno prima: vertigini

PS: EON segni dismetria spasticità e strabismo paralitico

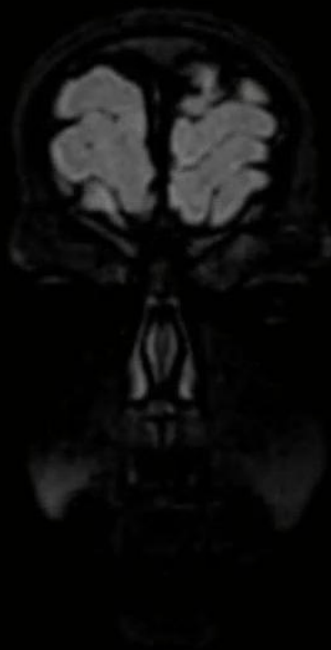
Più di 12 anni: dg SM a esordio clinico, criteri 2013



Kevin, 5 anni

- Febbricola e diarrea – anche familiari
- Due settimane dopo astenia, cambiamento deambulazione (steppage dx)
- Dg coxite ibuprofene (rialzo VES)
- 1 settimana dopo: EON ipostenia e segni piramidali AI dx

Meno di 12 anni: dg SM a esordio clinico, criteri 2024



Position Paper



Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria

Xavier Montalban, Christine Lebrun-Frény, Jiwon Oh, Georgina Arrambide, Marcello Moccia, Maria Pia Amato, Lilyana Amezcua, Brenda Banwell, Amit Bar-Or, Frederik Barkhof, Helmut Butzkueven, Olga Ciccarelli, Jeremy Chataway, Jeffrey A Cohen, Giancarlo Comi, Jorge Correale, Florian Deisenhammer, Massimo Filippi, Julie Fiol, Mark S Freedman, Kazuo Fujihara, Cristina Granziera, Ari J Green, Hans-Peter Hartung, Kerstin Hellwig, Ludwig Kappos, Dorlan Kimbrough, Joep Killestein, Fred Lublin, Romain Marignier, Ruth Ann Marrie, Aaron Miller, Susana Otero-Romero, Daniel Ontaneda, Sudarshini Ramanathan, Daniel Reich, Maria A Rocca, Àlex Rovira, Shiv Saidha, Amber Salter, Jaume Sastre-Garriga, Deanna Saylor, Andrew J Solomon, Maria Pia Sormani, Bruno Stankoff, Mar Tintore, Helen Tremlett, Anneke Van der Walt, Shanthi Viswanathan, Heinz Wiendl, Brigitte Wildemann, Bassem Yamout, Paola Zarin, Peter A Calabresi, Timothy Coetzee, Alan J Thompson

Lancet Neurol 2025; 24: 850–65

A single diagnostic criterion for paediatric-onset and adult-onset multiple sclerosis

Just as in adults, criteria for diagnosing multiple sclerosis should be applied with care to children (younger than age 12 years) and adolescents with acquired demyelinating syndromes due to the risk of misdiagnosis.

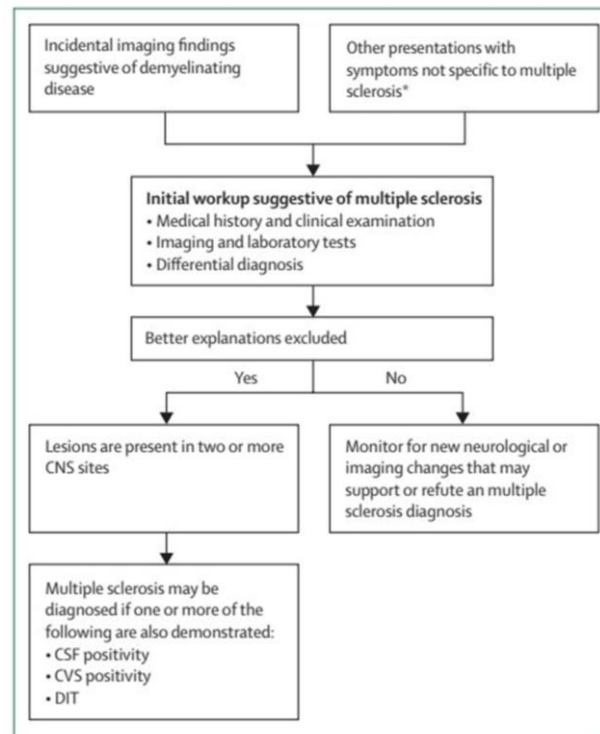


Figure 2: Diagnostic algorithm for radiologically isolated syndrome and other non-specific presentations

Terapia farmacologica

Terapia evento acuto demielinizzante

- Scelta è basata su standard of care
- Prima linea Metilprednisolone ev 30 mg/kg max 1 g per 3-5 giorni
- Tapering prednisone 1-2 mg/kg/die 2-8 settimane
- Se severo o non risposta Ig ev o plasmaferesi
- MOGAD: possibile associazione steroide + Ig ev ab initio

Wynford Thomas, J Neurol 2019; Barbosa Paolilo et al, Children 2020; Whittam et al, 2020; Khoshood and Santoro Sem Ped Neurol 2023
Khoshood and Santoro Sem Ped Neurol 2023

Terapia in cronico?

La grande maggioranza degli eventi demielinizzanti acquisiti in infanzia necessitano terapia acuta ma non in cronico e rimangono monofasiche (ADEM/CIS)

MOGAD – controversie in via di risoluzione

Alto rischio cronicizzazione

POMS – sempre avviata tp

NMOSD – sempre avviata tp

DMT (Disease-modifying therapies) nella POMS

Dati real world da registro italiano 3198 POMS FU medio 21.8 anni: il tempo per raggiungere EDSS di 4 tra 1993-1999 e 2007-2013 è aumentato del 50%

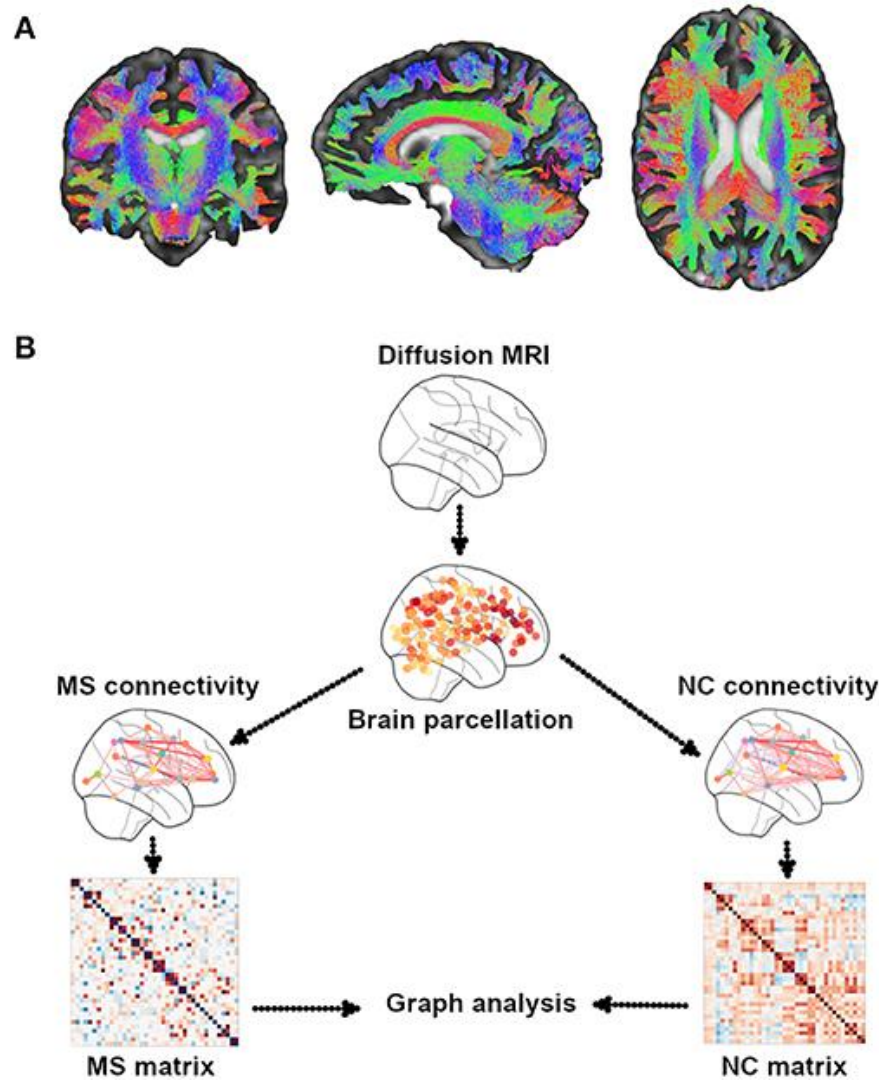
Baroncini et al, 2021

Comorbidità sindromi demielinizzanti acquisite

- Prevalentemente conseguenze della demielinizzazione
- Variano a seconda della dg e nettamente meno presenti in disordini monofasici

- 
- Altre problematiche autoimmuni (tiroidite, Sjögren, neuro-Behçet, LES)
 - Epilessia
 - Disturbi cognitivi
 - Affaticamento
 - Disturbi psichiatrici
 - Disturbi sonno

Impairment cognitivo nelle sindromi demyelinizzanti acquisite





NIH Public Access

Author Manuscript

J Child Neurol. Author manuscript; available in PMC 2013 May 13.

Published in final edited form as:

J Child Neurol. 2013 January ; 28(1): 102–107. doi:10.1177/0883073812464816.

Cognitive Impairment Occurs in Children and Adolescents With Multiple Sclerosis: Results From a United States Network

Laura Julian, PhD¹, Dana Serafin, BS², Leigh Charvet, PhD², Joseph Ackerson, PhD³, Ralph Benedict, PhD⁴, Ellen Braaten, PhD⁵, Tanya Brown, PhD⁶, Ellen O'Donnell, PhD⁵, Joy Parrish, PhD⁷, Thomas Preston, PhD⁸, Michael Zaccariello, PhD⁶, Anita Belman, MD², Tanuja Chitnis, MD⁹, Mark Gorman, MD⁹, Jayne Ness, MD¹⁰, Marc Patterson, MD¹¹, Moses Rodriguez, MD¹¹, Emmanuelle Waubant, MD¹², Bianca Weinstock-Guttman, MD⁴, Ann Yeh, MD⁴, and Lauren B. Krupp, MD² for the Network of Pediatric MS Centers of Excellence

¹Department of Neuropsychology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

²Department of Neurology, Stony Brook University Medical Center, Stony Brook, NY, USA

³Department of Psychiatry and behavioral Neurobiology, University of Alabama, Birmingham, AL, USA

⁴Department of Neurology, Jacobs Neurological Institute, State University of New York, Buffalo, NY, USA

⁵Department of Psychology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

⁶Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

⁷Department of Neuropsychology, Jacobs Neurological Institute, State University of New York, Buffalo, NY, USA

⁸Department of Neurology, Stony Brook University Medical Center, Stony Brook, NY, USA

NIH-PA Author Manuscript

NIH-PA Author Manuscript



Impairment cognitivo in POMS

- Deficit funzioni esecutive
- Velocità elaborazione
- Memoria lavoro
- Attenzione
- Denominazione

Portaccio et al, 2024

- 
- Oggi si stima 30% POMS abbiano problematiche neurocognitive
Brenton et al, 2022
 - Sembra più frequente che nella SM ad esordio in età adulta
 - Avviene più precocemente e progredisce più velocemente che nell'adulto anche in assenza di compromissione motoria
McKay et al, 2019
 - Impatta negativamente su altri fattori come affaticamento e sintomi depressivi

ADEM – impairment cognitivo

- 20-25%
- In diverse variabili cognitive stt attenzione e funzioni esecutive
- Maggior incidenza di d. apprendimento e ADHD (alcune casistiche fino 44%)

Beatty et al, 2016; Suppiej et al, 2014; Iype et al, 2018

Cognitive and psychopathological outcomes in acute disseminated encephalomyelitis

Christina Kazzi ^{1,2} Rubina Alpitsis,^{1,2} Terence J O'Brien,^{1,2} Charles Malpas,^{1,2,3,4}
Mastura Monif ^{1,2,3}

- Review, variabilità studi 16-66% in almeno un dominio cognitivo (attenzione, apprendimento, memoria, funzioni esecutive, abilità accademiche) riportate come persistenti oltre i 5 anni dall'evento
- Impairment come > 1 SD non vuol dire che abbiano però deficit impattante

Table 1 Cognitive functions impaired in patients with ADEM reported across studies

	Attention and processing speed	Language	Visuospatial and construction	Memory	Executive function	IQ	Psychopathology/ QoL
Paediatric-onset							
Beatty et al. ¹	•	•	•	•	•	•	•
Burton et al. ⁴	•	N/A	•	•	•	•	•
Deery et al. ²²	•	N/A	N/A	N/A	•	-	N/A
Hahn et al. ²³	•	-	-	•	•	-	•
Iype et al. ⁵	•	•	N/A	•	N/A	N/A	N/A
Jacobs et al. ²⁴	•	N/A	N/A	N/A	•	•	•
Jayakrishnan & Krishnakumar ³⁴	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	•	N/A
Kanmaz et al. ⁷	•	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	•
Kuni et al. ²⁰	•	•	•	•	•	-	•
Rostasy et al. ²¹	•	N/A	•	•	•	•	N/A
Shilo et al. ³⁷	•	N/A	N/A	N/A	N/A	•	•
Supplej et al. ¹⁴	•	-	-	-	-	-	•
Adult-onset							
Adamec et al. ³⁷	•	-	-	•	•	N/A	-
Singh-Curry et al. ³⁶	•(+ neglect)	•	N/A	•	•	N/A	-
Sunnerhagen et al. ³⁸	N/A	N/A	N/A	•	•	N/A	•

• evidence for impairment; - no evidence for impairment; N/A not investigated.

Impairments are indicated in the table above if (1) the authors classify the ADEM group mean score as impaired or (2) if at least one participant is reported to have an impairment in the respective cognition function. Readers should refer to online supplemental table 1 and the original article for further details to assess the significance/clinical relevance of the impairment for the ADEM population (ie, an impairment in one participant out of the sample is unlikely to be reflective of the ADEM population).

ADEM, acute disseminated encephalomyelitis; QoL, quality of life.



Affaticamento, ansia, depressione e disturbi del sonno



Depressione 25-50% pazienti SM adulti, variabili % in POMS (3-40%) Banwell 2023

Fattori patofisiologici sostanza bianca e psicosociali

Spesso in associazione a disturbo ansia in varie modalità

Sottodiagnosticati – intervento precoce

Affaticamento POMS 50% questionari genitori 32% pazienti

Stephens et al 2023

REVIEW



Sleep counts! Role and impact of sleep in the multimodal management of multiple sclerosis

Maria P. Mogavero^{1,2} · Giuseppe Lanza^{3,4} · Oliviero Bruni⁵ · Lourdes M. DelRosso⁶ · Raffaele Ferri⁷ · Luigi Ferini-Strambi^{1,2}

Received: 23 January 2023 / Revised: 27 February 2023 / Accepted: 28 February 2023 / Published online: 11 March 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2023

55% pazienti adulti MS hanno disturbi sonno versus 33% altri d. cronici
In adulti: impatto su affaticamento depressione e ansia
POMS studi con questionari non informativi

1 studio canadese con actigrafia 25 POMS 25 controlli, tra i POMS miglior efficienza sonno minor sintomo affaticamento di giorno; maggiori risvegli maggior sintomi depressione anche rispetto ai controlli

POMS – approccio terapeutico

Approccio multimodale integrando interventi medici, riabilitativi, scolastici e psicosociali

Controllo malattia

Gestione precoce
acuzie

Riabilitazione cognitiva specifica
(approcci personalizzati, lavoro
velocità elaborazione, etc)

Supporto psicologico

Supporto scolastico e
ambientale

Diagnosi e trattamento
problematiche
cognitive/depressione/ansia/d.
sonno

Attività fisica e stile di
vita

Vitamina D

Conclusioni



margheritamancardi@gaslini.org

Batterie neuropsicologiche più utilizzate

- **Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)** –memoria verbale/visuospaziale, attenzione e velocità di elaborazione
- **MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in MS)** – più estesa
- **Pediatric Cognitive Assessment tools**
- **Symbol Digit Modalities Test (SDMT) T**
- **est di apprendimento verbale** (es. CVLT-C, California Verbal Learning Test–Children’s Version) → memoria verbale e strategie di apprendimento
- **Test di memoria visuospaziale** (Rey-Osterrieth Complex Figure, Corsi Block Tapping)
- **Test di attenzione e funzioni esecutive:**
 - Trail Making Test (TMT A e B).
 - Stroop Color-Word Test.
 - Tower of London / Wisconsin Card Sorting Test (nei più grandi).
- **Screening rapidi raccomandati**
- **Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS):** triplo test (SDMT, CVLT-II, BVM-T-R), già validato negli adulti, e in corso di adattamento per età pediatrica. Utile come screening perché breve (15–20 min).
- **Questionari comportamentali e adattivi** (es. BRIEF per funzioni esecutive, CBCL per aspetti emotivi e comportamentali).
- **Valutazione scolastica:** rendimento, difficoltà specifiche negli apprendimenti, osservazioni degli insegnanti.