

Premessa

Questo articolo è stato tradotto da Federica Boiani con il permesso della Transverse Myelitis Association www.myelitis.org

Proposta per un criterio diagnostico e nosologico della Mielite Trasversa Acuta

Transverse Myelitis Consortium Working Group*, 2002

Articolo tratto da NEUROLOGY 2002;59:499–505

* per l'elenco completo dei membri del Transverse Myelitis Working group si veda l'appendice

Indirizzo per la corrispondenza e le richieste di ristampa:

Dr. Douglas Kerr, Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Pathology 627C, 600 N. Wolfe St., Baltimore, MD 21287-6965; e-mail: dkerr@jhmi.edu

Copyright © 2002 by AAN Enterprises, Inc. **499**

INDICE

1. Sintesi	1
2. Epidemiologia e storia naturale della Mielite Trasversa Acuta	2
3. Rassegna ed analisi dei precedenti criteri diagnostici	2
4. Tavola 1 – Criteri per la mielite trasversa acuta idiopatica	3
5. Proposta per un criterio diagnostico della Mielite Trasversa Acuta	4
6. Limitazioni del criterio proposto	5
7. Valutazione e work-up diagnostico	6
8. Bibliografia	10

1. SINTESI

La Mielite Trasversa Acuta (MTA) è un disordine infiammatorio focale del midollo spinale che provoca disfunzioni motorie, sensoriali e autonome. In questo articolo proponiamo una serie univoca di criteri diagnostici e nosologici la MTA allo scopo di evitare le confusioni che inevitabilmente si creano durante l'indagine clinica usando dei criteri disomogenei. L'utilizzo di criteri unificati assicura un linguaggio clinico unico di classificazione, riduce la confusione diagnostica e pone le basi per adeguati e quanto mai necessari *trial* clinici di sperimentazione multicentrici. Inoltre, è suggerito un inquadramento per la valutazione di soggetti che presentano sintomi e segni di sospetta MTA. Le terapie migliori spesso dipendono dalla precocità e dall'accuratezza diagnostica. Poiché le mielopatie acute trasverse sono patologie relativamente rare, spesso il ritardo e l'incompletezza ricorrono di sovente. Una diagnosi rapida e precisa assicura non solo l'individuazione e il trattamento di una lesione da compressione meccanica ma anche la possibilità di distinguere la mielite trasversa idiopatica dalle forme mieliniche secondarie ad un qualsiasi conosciuta altra patologia di fondo.

L'identificazione eziologia è coadiuvante per la formulazione di una appropriata terapia, benché attualmente per la MTA idiopatica non esiste un protocollo terapeutico standard. Stabilire un diagramma di flusso diagnostico può sicuramente condurre ad una prestazione d'assistenza migliore, anche se in realtà non è possibile stilare un quadro clinico valutativo completo per ogni malato.

2. EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE DELLA MIELITE TRASVERSA ACUTA

La MTA ha un'incidenza annuale di 1 - 4 casi clinici per milione di persone e colpisce individui di tutte le fasce d'età con un picco bimodale tra i 10 - 19 anni e i 30 - 39 anni¹⁻⁴. Non esiste una predisposizione alla malattia legata al sesso o a fattori genetici familiari. Clinicamente è caratterizzata da uno sviluppo o sub-acuto di sintomi e di segni neurologici di disfunzioni motoria, sensoriale e autonoma dei nervi o di tratti dei nervi spinali. Esistono spesso evidenze della disfunzione sensoriale in una zona rostrale definita e, mediante la risonanza magnetica nucleare (RMN) e la Rachicentesi o puntura lombare è possibile visivamente individuare la zona affetta dall'infiammazione acuta. Quando il picco massimo di deficit è raggiunto, approssimativamente il 50% dei pazienti perde la mobilità degli arti inferiori, quasi il 100% riporta una disfunzionalità alla vescica e tra l'80 e il 94% lamenta intorpidimento, parestesia o disestesia simile ad una compressione toracica¹⁻⁶. I sintomi autonomi sono variabili e consistono in: aumento della minzione, incontinenza intestinale o urinaria, difficoltà o inability di svuotamento dell'intestino o della vescica, stipsi⁷. Dalla serie di casi clinici di MTA longitudinale è emerso che approssimativamente 1/3 dei pazienti perviene ad un recupero funzionale che si avvicina di molto al 100% e riporta piccole o poche conseguenze permanenti, 1/3 riporta una disabilità permanente moderata e 1/3 disabilità grave^{1, 4, 5}. La rapidità di progressione dei sintomi, quale il dolore alla schiena e lo shock midollare sono indici predittivi di scarse possibilità di recupero funzionale^{6, 8-10}. Scoperte paracliniche come ad esempio l'assenza di conduzione spinale accertata mediante esame dei potenziali evocati e la presenza della proteina 14-3-3, marker del danneggiamento neuronale, nel liquor durante la fase acuta, sono anch'essi indici predittivi di una scarsa possibilità di recupero funzionale¹¹. La MTA può essere la caratteristica d'esordio della Sclerosi Multipla SM. E' più probabile che i pazienti con una diagnosi finale di SM presentino segni clinici asimmetrici, sintomi sensoriali predominanti senza coinvolgimento del sistema motorio, lesioni da RM che si estendono a meno di due segmenti spinali, RMN anormale e presenza di bande oligoclonali nel liquor^{9, 12-16}. Un paziente con una demielinizzazione monofocale nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) (Mielite Trasversa o Neurite Ottica), la cui imaging a risonanza magnetica mostra lesioni significative con demielinizzazione¹⁷ ha l'83% delle possibilità di rientrare nei criteri d'inclusione della SM nei successivi dieci anni, tale percentuale scende all'11% nei pazienti la cui imaging a risonanza magnetica dell'encefalo è risultata nella norma¹⁸.

3. RASSEGNA ED ANALISI DEI PRECEDENTI CRITERI DIAGNOSTICI

Nel 1882 furono descritti numerosi casi clinici di *mielite acuta* e da analisi patologiche emerse che essi erano imputabili in parte a lesioni vascolari e in parte a infiammazione acuta¹⁹. In seguito, tra il 1922 e il 1923, in Inghilterra, furono riportati oltre 200 casi clinici d'encefalomielite post vaccino, una complicanza delle vaccinazioni antivaricella e antirabbia²⁰. L'analisi patologica dei casi fatali rivelò la presenza di cellule infiammatorie e demielinizzazione piuttosto che la patologia vascolare, denotata nelle relazioni cliniche precedenti. In passato, nelle pubblicazioni medico-scientifiche la mielopatia acuta trasversa (che include cause non infiammatorie) e la MT acuta erano usate in modo intercambiabile per indicare la stessa patologia. In un report clinico, si legge la seguente definizione di mielopatia trasversa: *disfunzione bilaterale del midollo spinale, che si sviluppa in un intervallo di tempo inferiore a 4 settimane con un interessamento sensoriale del livello superiore ben definito, nessuna malattia antecedente, ed esclusione di eziologie da compressione*⁸. In

seguito i sopra citati criteri diagnostici furono modificati facendo rientrare in quelli d'inclusione soltanto i pazienti, nei quali lo sviluppo delle disfunzioni motorie, sensitive e sfinteriche acute avviene in un periodo inferiore o pari a 14 giorni e in quelli d'esclusione i pazienti con altre malattie neurologiche o malattie sistemiche di base³.

4. TAVOLA 1 – CRITERI PER LA MIELITE TRASVERSA ACUTA IDIOPATICA

Criteri di inclusione

Sviluppo di disfunzioni sensoriale, motoria o autonoma attribuibile al midollo spinale

Segni e/o sintomi bilaterali (non necessariamente simmetrici)

Livello sensoriale definito

Esclusione di un'etiologia da compressione extra-assiale confermata da esami per immagini (RMN o mielografia; insoddisfacente la TAC)

Inflammatione midollare dimostrata da presenza di pleiocitosi nel liquido cerebro-spinale (LCS) o da un indice elevato di IgG o RMN con gadolinio (Se non si è riscontrato alcun criterio infiammatorio al momento dello sviluppo del sintomo, ripetere la RMN e la puntura lombare tra i 2 e i 7 giorni seguenti l'inizio del sintomo stesso)

Progressione e raggiungimento del punto di deficienza massima (nadir) tra 4 ore e 21 giorni dall'esordio (se il paziente riporta un risveglio dei sintomi, questi ultimi devono divenire più pronunciati dal momento del risveglio)

Criteri di Esclusione

Storia clinica d'irradiazione terapeutica alla colonna vertebrale eseguita nei 10 anni antecedenti

Deficit clinico di distribuzione arteriosa compatibile con trombosi dell'arteria anteriore spinale

Flusso anomalo che si ripercuote sulla superficie del midollo spinale compatibile con MAV

Evidenze sierologiche o segni clinici di malattia del tessuto connettivo (sarcoidosi, malattia di Behcet, sindrome di Sjogren, LES, disordine misto dei tessuti connettivi, ecc.) (Diagnosi clinica d'affezione patologica ai Tessuti Malattie del SNC (Sifilide, Sindrome di Lyme, AIDS, Virus della leucemia delle cellule T HTLV, mycoplasma e altre infezioni virali del tipo: Herpes Simplex HSV-1, HSV-2, il virus varicella-zoster VZV, il virus Epstein-Barr EBV, il cytomegalovirus CMV, il virus erpetico umano di tipo 6 HHV-6, gli enterovirus Polio, Cocksackie e Echo) (Diagnosi clinica di Mielite Infettiva)

Anomalie nella RMN spinale ed encefalica che indicano un'affezione da SM

Storia clinica di neurite ottica apparente

MAV= malformazione arterio-venosa; LES= lupus sistemico eritematoso; HTLV-1= virus-1 da cellule T-linfotropiche umane; HSV= virus da herpes simplex; VZV= virus zoster da varicella; EBV= virus di Epstein-Barr; CMV= citomegalovirus; HHV= virus da herpes umano.

Altri autori, poi, definirono la MT acuta come lo sviluppo acuto di una paraparesi (senza specificare il tempo di raggiungimento del deficit massimo) con obiettiva alterazione sensoriale bilaterale e funzionalità sfinterica compromessa, disturbo sensorio del livello segmentario spinale, andamento stabile non progressivo (da distinguere dalle paraparesi spastiche progressive), e nessun segno clinico o di laboratorio di compressione spinale¹. Furono esclusi i pazienti con paraparesi spastica progressiva, deficit sensorio a macchie o emisindrome spinale, sifilide, gravi traumi alla schiena, tumore metastatico o encefalite.

Per separare ulteriormente le malattie con eziologie distinte, i criteri suggeriti per la MT acuta furono rivisti per includere solo quei pazienti in grado di migliorare dal deficit massimo entro 4 settimane e furono escluse altre malattie conosciute come le malformazioni arterio-venose del midollo spinale, l'infezione da virus-1 da cellule T-linfotropiche umane (HTLV-1) e la sarcoidosi². Con l'uso di questi criteri diagnostici, i casi di MT acuta furono classificati come parainfettivi, connessi alla SM, ad ischemia del midollo spinale o idiopatici.

Più recentemente, le mielopatie acute non compressive sono state classificate secondo uno schema eziologico¹² in: 1) mielopatie connesse alla SM, 2) connesse ad una malattia sistemica (per esempio il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome anti-fosfolipidi, la malattia di Sjogren), 3) post-infettive, 4) mielopatia da radiazioni a distanza di tempo, 5) da infarto del midollo spinale, e 6) mielopatia idiopatica.

La presenza della SM o di una malattia sistemica fu determinata in base a criteri standard²¹⁻²³, mentre la mielopatia para-infettiva fu diagnosticata sulla base della positività sierologia del IgM o ad un aumento quadruplo, o più grande, dei livelli del IgG su due test successivi su un agente candidato/infettivo specifico.

La mielopatia da radiazione a distanza di tempo fu diagnosticata secondo la storia clinica, e l'infarto del midollo spinale sulla base degli esami clinici di laboratorio e di quelli per immagini specifiche in assenza d'altre probabili eziologie.

La mielopatia trasversa idiopatica fu definita in quegli individui che non potevano essere altrimenti categorizzati e costituivano il 16,5% di questi gruppi.

5. PROPOSTA PER UN CRITERIO DIAGNOSTICO DELLA MIELITE TRASVERSA ACUTA

I criteri diagnostici per la MT acuta idiopatica sono elencati nella Tavola 1. Una diagnosi di MT acuta dovrebbe essere formulata, quando sono riscontrati tutti i criteri d'inclusione e nessun criterio d'esclusione. Una diagnosi di una malattia associata alla MTA dovrebbe essere formulata quando sono riscontrati tutti i criteri d'inclusione e il paziente una condizione patologica elencata nella lista delle malattie specifiche da escludere.

Come la sindrome clinica della mielopatia trasversa acuta può avere cause non infiammatorie (p.es. cause vascolari) allo stesso modo la MTA rappresenta un sottogruppo di mielopatie acute. La diagnosi di MTA richiede evidenze cliniche della presenza di un corso infiammatorio midollare. Poiché la biopsia del midollo non è un esame obiettivamente pratico da eseguire, nella valutazione clinica di routine di questi pazienti, la RMN spinale e l'analisi del liquido rachidiano costituiscono gli unici strumenti attualmente disponibili per stabilire la presenza se nella lesione è presente un corso infiammatorio. Nella valutazione clinico diagnostica di una sospetta MTA, sono indispensabili sia la RMN con gadolinio sia la rachicentesi; inoltre per una diagnosi certa di MTA sono necessarie: anomalie nella RMN spinale con gadolinio o presenza di pleiocitosi nel liquido cerebrospinale (LCS) o un titolo elevato di IgG nell'LCS. Se nessuno dei criteri indicanti la presenza di una infiammazione viene riscontrato durante la fase di esordio, è necessario ripetere la RMN e la Rachicentesi, tra 2 e 7 giorni successivi. A differenza del titolo^{24,25}, il tasso di sintesi delle IgG non è un indicatore specifico di un corso infiammatorio nel SNC di conseguenza non dovrebbe essere considerato a fini diagnostici. Per favorire l'identificazione dei pazienti affetti da mielopatie vascolari per i quali potrebbero essere appropriate altre strategie di trattamento, per i pazienti che presentano una sintomatologia che raggiunge la severità massima a distanza di quattro ore dall'esordio si dovrebbe ipotizzare un'eziologia ischemica. Riteniamo ciò giustificabile dal fatto che il corso temporale delle lesioni vascolari (ed in particolare se trattasi di un evento trombotico delle arterie) generalmente raggiunge la punta massima (nadir) molto rapidamente. Nel caso i suddetti criteri diagnostici siano utilizzati per verificare l'idoneità dei pazienti alle sperimentazioni cliniche terapeutiche prospettiche, l'esclusione di pazienti con mielopatie ischemiche per i quali le terapie antinfiammatorie non sono indicate, costituisce un fattore critico. Anche la differenziazione tra MTA idiopatica e MTA associata ad un'altra patologia è importante. Molti disordini infiammatori sistemici (Il LES la sindrome di Behçet, la

sindrome di Sjögren, ecc.) sono associati alle vasculiti e possono comportare la MTA. Poiché questi stati clinici avvengono con uno spettro fisiopatologico simile e per la maggior parte di loro esiste un protocollo terapeutico consolidato, la MTA associata a questi disordini deve essere distinta dalla MTA idiopatica. Pertanto si avranno due categorie diagnostiche: la MTA idiopatica e la MTA associata ad un'altra patologia (p.es. MTA associata al LES), ammesso che si abbia un riscontro degli altri criteri diagnostici (vedi proseguo). Questa distinzione è di supporto alla conduzione dei trials terapeutici per i quali è richiesta una comparazione dei gruppi omogenea. Allo stesso modo, la MTA può essere in alcuni pazienti una prima manifestazione patologica che termina con una diagnosi di SM. Poiché per i pazienti con una diagnosi certa di SM e anche per i pazienti che presentano un alto rischio di sviluppare la SM ²⁶, esistono diverse possibilità di trattamento terapeutico, è importante identificare questi soggetti. Pertanto, suggeriamo che evidenze rilevate attraverso la RMN di un'inflammatione a focolai multipli indicano piuttosto che una MTA idiopatica, una MTA in associazione ad un'altra patologia. Questo criterio svolgerà un ruolo importante nell'identificazione di quei casi clinici di probabile SM o di encefalomyelite acuta disseminata (ADEM).

6. LIMITAZIONI DEL CRITERIO PROPOSTO

Il criterio diagnostico proposto presenta alcune limitazioni che richiedono un approfondimento. Potrebbero presentarsi dei casi clinici che soddisfano tutti i criteri proposti ad eccezione della documentazione oggettiva di un'inflammatione midollare. Di conseguenza, è possibile che avvenga una situazione nella quale la RMN mostra in una sequenza pesata in T2 un segnale d'intensità appropriata di una lesione, ma non presenta un taglio netto delle anomalie migliorate con la somministrazione di gadolinio. Se la rachicentesi è normale allora non, è possibile in base al criterio proposto, formulare una diagnosi di MTA. Inoltre, i risultati degli esami clinici di un individuo, potrebbero anche non essere compatibili con un'ipotesi di mielopatia vascolare. Ciononostante, classificare questa situazione come una sospetta affezione da MTA potrebbe essere la migliore scelta del momento. Allo stesso modo, nonostante l'arbitrarietà dell'esclusione dei casi clinici, fondata sull'intervallo tra l'esordio e il raggiungimento del massimo deficit, la letteratura medica e la pratica clinica lo ritiene un criterio tutto valido. Per quanto ci riguarda restiamo ancorati al principio di differenziazione della MTA dalla mielopatia cascolare a progressione rapida (4 ore dall'esordio) o dalla mielopatia ereditaria intermittente, i tumori del midollo, la mielopatia originata da fistole arterovenose e la SM in forma progressiva cronica (progressione superiore a 21 giorni). Nonostante questo, alcune mielopatie vascolari rientrano ancora senza dubbio nei criteri diagnostici della MTA, mentre alcuni pazienti con una reale inflammatione da MTA potrebbero essere esclusi semplicemente sulla base della rapida progressione dei sintomi. Inoltre, per la gestione clinica e la ricerca l'inclusione di pazienti con una sospetta MTA potrebbe non essere prudente attendere il raggiungimento del massimo deficit (punto di nadir). Piuttosto, il trattamento potrebbe avere inizio con un'osservazione continua del paziente finalizzata a stabilire se in ultima analisi lo stesso rientra nei criteri diagnostici. Sebbene i pazienti con un tumore spinale (come ad esempio un glioma) generalmente presentano una sintomatologia che perdura da settimane a mesi, potrebbero essere casi nei quali dalla storia clinica del paziente non emerge una chiara distinzione tra la MTA e il tumore midollare. Inoltre, i pazienti con tumore, potrebbero avere una lesione spinale midollare accentuata e pertanto rientrare nei criteri infiammatori. In realtà non si tratta di un disordine propriamente infiammatorio e l'accentuazione è meramente una conseguenza dell'avvenuta rottura della barriera emato-encefalica. In genere, la rachicentesi di questi pazienti non mostra la presenza di pleiocitosi, la quale unitamente al decorso temporale potrebbero essere l'unico modo per distinguere la MTA dal glioma midollare a meno che non venga considerata la possibilità di eseguire una biopsia. Nel caso in cui la differenziazione non è ben chiara può essere pertinente iniziare comunque la somministrazione di steroidi seguita da nuovi esami per immagini. Se persiste un

accentuazione marcata del gadolini, è consigliabile prendere in considerazione l'esecuzione di una biopsia spinale. Un altro stato clinico che potrebbe presentare in base ai criteri diagnostici correnti, difficoltà di differenziazione dalla MTA idiopatica è la neuromielite ottica di Devic (NMO). Benché le patologie infiammatorie della SM, l'ADEM e la NMO possono essere associate alla MTA e soltanto le forme midollari della SM e dell'ADEM possono essere distinte da un sospetto di MTA basato sui risultati della RMN encefalica come parte della valutazione diagnostica iniziale. Il consorzio non ha proposto la necessità di effettuare un semplice esame dei potenziali evocati, in quanto anche questo tipo di esami non esclude in maniera assoluta un eventuale diagnosi di NMO²⁷⁻²⁸. Inoltre, benché un soggetto con MTA e una storia clinica di apparente NMO possa rientrare nei criteri della NMO e molto probabilmente è affetto da una malattia in forma ricorrente e/o progressiva, tutto ciò può non essere altrettanto valido per quei soggetti affetti da una malattia subclinica del nervo ottico²⁹. Nel tempo, una diagnosi di NMO può essere cambiata in una di MTA allorché, una forma apparente di neurite ottica si presenta in seguito ad una sindrome midollare. Abbiamo consigliato di eseguire sui pazienti con MTA l'esame dei potenziali evocati, anche se ad oggi non costituiscono una garanzia in termini di rischio di ricorrenza o progressione. Tuttavia, questi criteri, pur rappresentano una base utile per studi e ricerche futuri, dovranno essere convalidati in maniera prospettica allo scopo di stabilire se la pertinenza di classificazione degli individui e se le categorie di classificazione sono rilevanti in termini di strategie terapeutiche o miglioramenti a lungo termine. Crediamo che l'utilizzo di criteri diagnostici, malgrado possa essere percepito come una restrizione, porterà ad una più omogenea identificazione dei soggetti da includere negli studi clinici. Infine, l'adozione dei criteri proposti permetterà di formulare nei report una descrizione degli individui più accurata e fornirà la base sulla quale in futuro potranno essere definite successive classificazioni che ci aiuteranno a capire meglio le mielopatie infiammatorie.

7. VALUTAZIONE E WORK-UP DIAGNOSTICO

La valutazione iniziale di un paziente che presenta una mielopatia in evoluzione dovrebbe mirare a stabilire se è possibile identificare delle cause strutturali (p.es. un ernia del disco, una frattura vertebrale patologica, metastasi tumorali o una spondilolisi (si veda figura). Idealmente, una RMN con mezzo di contrasto (gadolinio) dovrebbe essere eseguita nelle prime ore successive all'esordio. Tuttavia benché presenta lo svantaggio di non permettere una valutazione del midollo, una mielografia costituisce una valida alternativa. La presenza di una causa di mielopatia strutturale impone la necessità di considerare la possibilità di intervenire chirurgicamente; se invece non si riscontra una causa strutturale è consigliabile eseguire una puntura lombare atta a distinguere una forma di mielopatia infiammatoria da una non-infiammatoria. L'esame del liquor dovrebbe includere i tests di routine (conta delle cellule, differenziale, livelli di proteine e di glucosio) come pure la sintesi intratecale anticorpale (bande oligoclonali e titolo IgG) e l'analisi citologica. Nei casi i cui dalla RMN non emerge un'accentuazione del gadolinio e l'esame del liquor non presenta pleiocitosi o un incremento del titolo IgG, allora è possibile propendere per una mielopatia non infiammatoria. Tra le cause all'origine di una mielopatia non-infiammatoria ricordiamo: l'ischemia (arteriosa, venosa, dei vasi, di confine (infarti corticali) o causati da malformazioni arteroovenose), le radiazioni, la lipomatosi epidurale e l'ebolismo cartilagineo³⁰⁻³⁴. nel caso venga identificata una mielopatia infiammatoria, è opportuno stabilire l'estensione dell'infiammazione. Per mezzo di una RMN con gadolinio e i potenziali visivi evocati è possibile stabilire se è presente una demielinizzazione in parti diverse dagli assi neuronali e di conseguenza definire processo come multifocale. Nel caso la demielinizzazione si limitati al tratto ottico nervoso, è possibile ipotizzare un'affezione da NMO. Se invece, è presente una demielinizzazione oltre al tratto e al nervo ottico, allora è possibile ipotizzare una diagnosi di ADEM o SM. Oppure, i soggetti che presentano una demielinizzazione midollare monofocale (sia i potenziali evocati che la RMN encefalica non mostrano una demielinizzazione) e rientrano nei criteri sopra

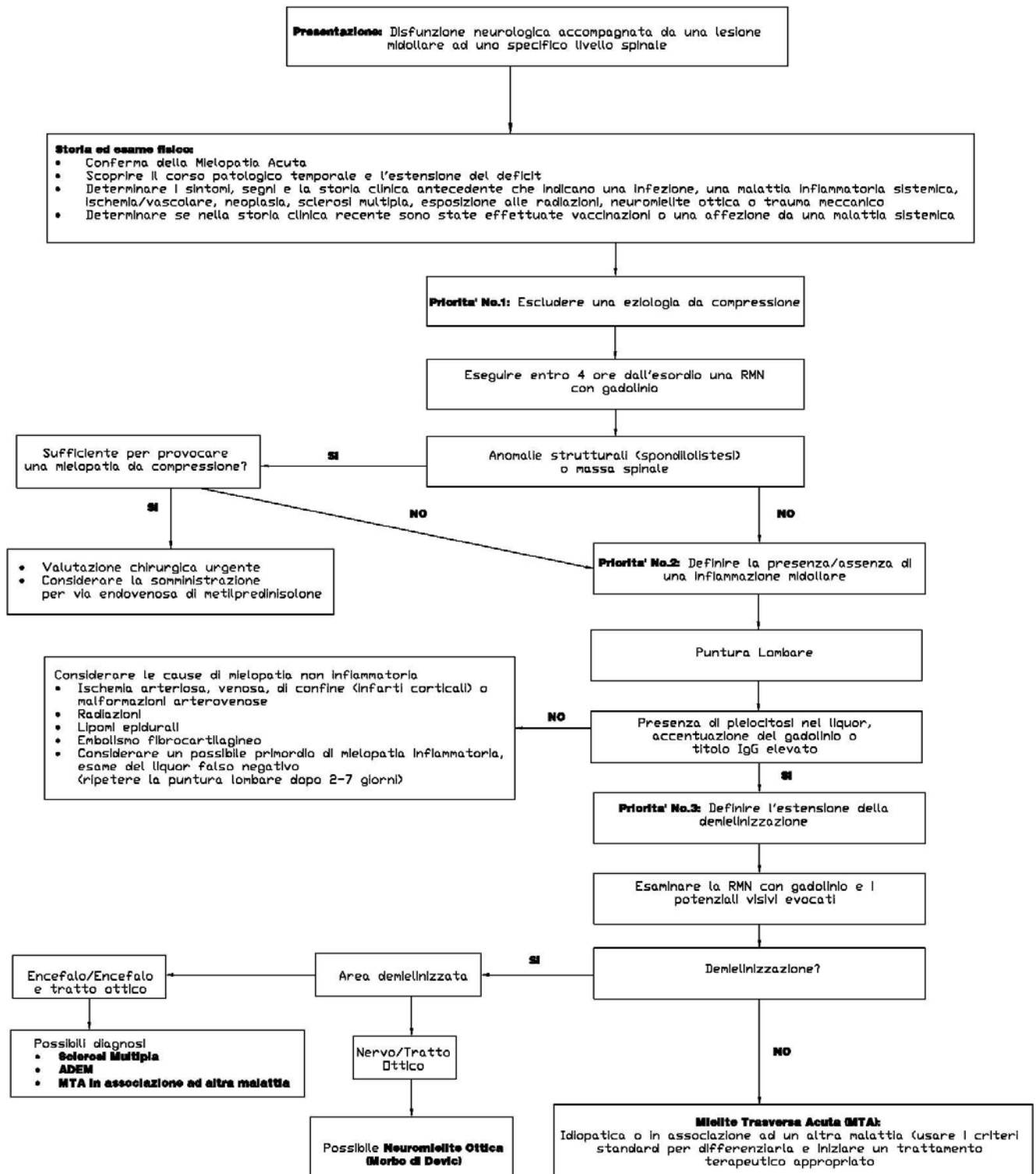
enunciati, sono definiti come affetti da MTA. La valutazione diagnostica successiva dovrebbe essere mirata a determinare se si tratta di MTA idiopatica o in associazione ad un'altra patologia. Le caratteristiche cliniche, come ad esempio la febbre, la meningite, gli eritemi, concomitanza con infezioni sistemiche (per esempio la polmonite o le diarree), stato immunitario compromesso (per esempio l'AIDS o terapie immunosoppressive) infezioni ai genitali ricorrenti, dolore radicolare bruciante con o senza vescicole che indicano una radicolite zoster o una adenopatia, potrebbero suggerire una eziologia infettiva della MTA (si veda Tavola 2). In questi casi è consigliabile eseguire il test di reazione rapida della reagina plasmatici (R.P.R.), le culture virali e batteriche del liquido cerebro spinale, i test di laboratorio per la ricerca delle malattie veneree, esame virale del liquor e PCR (reazione a catena della polimerasi) e titoli sierologici per agenti infettivi vari. Durante la convalescenza, da 4 a 8 settimane dall'esordio è consigliabile eseguire gli esami dei titoli virali. Altre caratteristiche cliniche (si veda tavola 2 e per una recensione dei criteri Vitali et al.,²¹ Lockshin et al.,²² and Tan et al.,²³ and Statement on Sarcoidosis) che possono indicare una malattia infiammatoria sistemica come ad esempio la Sindrome di Sjögren, la sindrome antifosfolipidica, il lupus, la sarcoidosi o una patologia mista dei tessuti connettivi. In tutti i casi sopraelencati, è raccomandabile eseguire i seguenti test sierologici: livello dell'enzima di conversione dell'angiotensina, anticorpi antinucleari, SS-A (Ro), SS-B (La), anticorpi anti-cardiolipina, anticoagulanti del lupus, la β_2 glicoproteina I e i livelli del complemento. E' opportuno anche fare l'analisi delle urine, incluso il test per l'ematuria. Inoltre, se sussistono livelli clinici sospetti, dovrebbero essere considerati: la biopsia labiale/salivare, una tomografia assiale computerizzata (TAC) toracica con agente di contrasto iniettato per via endovenosa e il test di Schirmer. Se il paziente non presenta alcuna caratteristica che indica una patologia in associazione alla MTA e si ha il riscontro dei criteri diagnostici sopraelencati, è possibile formulare una diagnosi di MT idiopatica o primaria. I potenziali evocati, esami elettromiografici e livelli 14-3-3 del liquor dovrebbero essere considerati allo scopo di stabilire l'estensione del danno neuronale e la prognosi di remissione^{36,37}. Riguardo alle terapie di trattamento raccomandate per i pazienti con MTA non essendo comprese nello scopo del presente articolo saranno trattate altrove. Report precedenti hanno fornito le basi, per definire la sindrome MTA e, vecchi criteri diagnostici hanno in diversa misura, distinto altre eziologie di mielopatia diversa dalla compressione (meccanica). A causa di questo, è molto probabile che malattie con una distinta patologia, epidemiologia e trattamenti potenziali sono state incluse nei termini diagnostici comunemente usati. Questa limitazione guidata dal ruolo delle nuove tecniche per esami neurologici per immagini giocano un importante ruolo nella definizione clinica della MTA, come dimostrano i nuovi criteri diagnostici descritti nel presente articolo. Lo schema nosologico proposto differenzia i pazienti in due categorie: idiopatica e in associazione ad un'altra patologia, ai fini sia degli studi di storia naturale longitudinale sia per il reclutamento dei pazienti per le sperimentazioni cliniche. Abbiamo anche proposto una strategia per la valutazione dei pazienti affetti da MTA. I criteri diagnostici proposti dovranno essere valutati da uno studio longitudinale sulla MTA.

8. APPENDICE

Elenco dei membri facenti parte del Gruppo di lavoro Consortile per la MT (Transverse Myelitis Consortium Working Group):

G. Barnes, MD; S. Benjamin, MD; J.D. Bowen, MD; N. Cutter, MD, PT; B.J. de Lateur, MD; W.D. Dietrich, PhD; M.M. Dowling, MD, PhD; J.W. Griffin, MD; L. Hummers, MD; D. Irani, MD; P.G. Jorens, MD, PhD; A.I. Kaplin, MD, PhD; J.D. Katz, MD; D.A.

9. FIGURA. APPROCCIO DIAGNOSTICO IMMEDIATO ALLA MIELOPATIA ACUTA.



10. TAVOLA 2 – PROPOSTA PER UNA VALUTAZIONE MEDICA DI SOSPETTA MTA

Segni e Sintomi Indicativi	Valutazione Suggestiva
Eziologia Infettiva	
Febbre	Rachicentesi: Colorazione di Gram e coltura batterica
Meningismo	Rachicentesi e PCR: herpes simplex tipo 1, 2 e 6 (HSV-1, HSV-2 e HSV-6), Virus Varicella Zoster (VZV), Citomegalovirus (CMV), Virus di Epstein Barr (EBV), enterovirus e HIV
Eritemi	Rachicentesi : Colture virali
Concomitanza Infettiva Sistemica	Rachicentesi: Striscio per Bacilli Acid-Fast e coltura per tubercolosi
Stato Imunitario Compromesso	Rachicentesi HSV, VZV e anticorpi retrovirus umano dei linfociti T di tipo 1 (Human T-cell lymphotropic virus) (HTLV-1)
Infezione Genitale Ricorrente	Rachicentesi anticorpi anti-Borrelia Burgdorferi
Sintomi di Radiculopatia Zoster	Rachicentesi test per la ricerca della malattie veneree (VDRL)
Adenopatia	Rachicentesi esame con indian ink e colture fungine
Residenza in una zona endemica per le infezioni parassitarie	Radiografia Toracica Sierologia per anticorpi HSV,VZV,HTL-1, Borrelia Burgdorferi Sierologia per Epatite A,B,C e micoplasma Considerare sierologia per parassiti
Malattia Infiammatoria Sistemica (vasculiti, collagenopatie vascolari, disordini dei tessuti connettivi)	
Eritemi	Siero di conversione dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE)
Ulcere orali o genitali	Autoanticorpi ANA, ds-DNA, SS-A (Ro), SS-B (La), Sm (Smith), RNP
Adenopatia	Livelli del complemento
Livedo Reticularis	Analisi delle Urine con analisi al microscopia per l'hematuria
Sierosite	Biopsia delle labbra/ghiandole salivari
Fotosensibilità	Tomografia Computerizzata toracica
Artrite Infiammatoria	Test di Schirmer
Eritema Nodoso	Radiografia Toracica
Xerostomia	Anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anti-cardiolipina, Tempo al veleno di vipera Russel diluito, tempo di tromplastina parziale
Cheratite	
Congiuntivite	
Contratture o ispessimento della pelle	
Anemia/Leucopenia/Trombocitopenia	
Fenomeno di Reynaud	
Storia Clinica di trombosi arteriosa e venosa	
Sclerosi Multipla	
Evento di demielinizzazione antecedente	RMN encefalica
Deficit clinico incompleto con anomalie della RMN a due o meno tratti spinale e inferiori al 50% del diametro midollare	Potenziali evocati
Rachicentesi: Bande Oligoclonali	
Neuromielite Ottica (Malattia di Devic)	
Neurite Ottica	Potenziali evocati
RMN encefalica Normale	RMN encefalica (generalmente negativa)
Mielite Trasversa Idiopatica	
Assenza di evidenze cliniche o paracliniche indicanti una diversa categoria diagnostica	Potenziali Evocati Elettromiografia/velocità di conduzione nervosa

Kerr, MD, PhD; C. Krishnan, MHS; C.E. Levy, MD; C. Lucchinetti, MD; D.J. Lynn, MD; R.N. Mandler, MD; J.C. McArthur, MPH, MBBS; J.W. McDonald III, MD, PhD; L. Morrison, MD; C. Pardo-Villamizar, MD; F.S. Pidcock, MD; R. Ransohoff, MD; K.L. Roos, MD; M.K. Trovato, MD; T.L. Vollmer, MD; S.T. Wegener, PhD; B.G. Weinshenker, MD; and D.M. Wingerchuk, MD. *Institutional affiliations:* Departments of Neurology (Drs. Kerr, Irani, Pardo, Griffin, and McArthur, C. Krishnan), Psychiatry and Neuroscience (Dr. Kaplin), Physical Medicine and Rehabilitation (Drs. de Lateur, Trovato, and Wegener), Pediatrics (Dr. Pidcock), Pediatric Rehabilitation Medicine (Dr. Benjamin), and Rheumatology (Dr. Hummers), Johns Hopkins University, Baltimore, MD; Department of Neurology (Drs. Lucchinetti and Weinshenker), Mayo Clinic, Rochester, MN; Department of Neurology (Dr. Wingerchuk), Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; Department of Neurology (Dr. Vollmer), Yale University, New Haven, CT; Department of Neurology (Dr. McDonald), Washington University, St. Louis, MO; Department of Neurological Surgery (Dr. Dietrich), University of Miami, Miami Project to Cure Paralysis, FL; Department of Neurology (Dr. Morrison), University of New Mexico, Albuquerque; Departments of Neurology, Pediatrics, and Molecular and Cellular Biochemistry (Dr. Barnes), University of Kentucky, Lexington; Department of Intensive Care Medicine (Dr. Jorens), University Hospital of Antwerp, Belgium; Department of Neurology (Dr. Ransohoff), Cleveland Clinic Foundation, OH; Department of Neurology (Dr. Lynn), Ohio State University, Columbus; Department of Neurology (Dr. Bowen), University of Washington, Seattle; Department of Neurology (Dr. Katz), Tufts University, Boston, MA; Department of Neurology (Dr. Mandler), George Washington University, Washington, DC; Department of Neurology (Dr. Dowling), Children's Medical Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas; Department of Orthopaedics and Rehabilitation (Dr. Levy), University of Florida, North Florida/South Georgia Veterans Health System, Gainesville; Neuro-Rehabilitation Unit (Dr. Cutter), Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ; Department of Neurology (Dr. Roos), Indiana University School of Medicine, Indianapolis.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981;31:966–971.
2. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50:532–535.
3. Christensen PB, Wermuth L, Hinge HH, Bomers K. Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:431–435.
4. Altrocchi PH. Acute transverse myelopathy. *Arch Neurol* 1963;9:21–29.
5. Misra UK, Kalita J, Kumar S. A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 1996; 138:150–156.
6. Lipton HL, Teasdall RD. Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 1973;28:252–257.
7. Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 1996;34: 481–485.
8. Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 1978;4:51–59.
9. Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 1992;42:250–252.

10. Kalita J, Misra UK, Mandal SK. Prognostic predictors of acute transverse myelitis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:60–63.
11. Irani DN, Kerr DA. 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. *Lancet* 2000;355:901.
12. de Seze J, Stojkovic T, Breteau G, et al. Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001;124:1509–1521.
13. Miller DH, Ormerod IE, Rudge P, Kendall BE, Moseley IF, McDonald WI. The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 1989;26:635–639.
14. Ungurean A, Palfi S, Dibo G, Tizlavicz L, Vecsei L. Chronic recurrent transverse myelitis or multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1996;11:209–214.
15. Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:429–433.
16. Bakshi R, Kinkel PR, Mechtler LL, et al. Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998;5:35–48.
17. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127.
18. O’Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:353–357.
19. Bastian HC. Special diseases of the spinal cord. In: Quain R, ed. *A dictionary of medicine: including general pathology, general therapeutics, hygiene, and the diseases peculiar to women and children/by various writers*. London: Longmans, Green, 1882:1479–1483.
20. Rivers TM. Viruses. *JAMA* 1929;92:1147–1152.
21. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren’s syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren’s Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116–121.
22. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440–443.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–1277.
24. Rudick RA, French CA, Breton D, Williams GW. Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 1989; 39:964–968.
25. Hung KL, Chen WC, Huang CS. Diagnostic value of cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) in pediatric neurological diseases. *J Formos Med Assoc* 1991;90:1055–1059.
26. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898–904.
27. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O’Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome). *Neurology* 1999;53:1107–1114.
28. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic’s neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993;34:162–168.
29. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382–387.
30. Oldfield EH, Doppman JL. Spinal arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 1988;34:161–183.

31. Ferch RD, Morgan MK, Sears WR. Spinal arteriovenous malformations: a review with case illustrations. *J Clin Neurosci* 2001;8:299–304.
32. Davis GA, Klug GL. Acute-onset nontraumatic paraplegia in childhood: fibrocartilaginous embolism or acute myelitis? *Childs Nerv Syst* 2000;16:551–554.
33. Tosi L, Rigoli G, Beltramello A. Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord: a clinical and pathogenetic reconsideration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:55–60.
34. Koch CA, Doppman JL, Patronas NJ, Nieman LK, Chrousos GP. Do glucocorticoids cause spinal epidural lipomatosis? When endocrinology and spinal surgery meet. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:86–90.
35. Statement on Sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736–755.
36. Kalita J, Misra UK. Neurophysiological studies in acute transverse myelitis. *J Neurol* 2000;247:943–948.
37. Misra UK, Kalita J. Can electromyography predict the prognosis of transverse myelitis? *J Neurol* 1998; 245:741–744.

DECLINAZIONE DI RESPONSABILITA'

L'AIMT e la TMA non approvano nessuna delle terapie, dei farmaci e dei prodotti riportati in questo documento. Le informazioni fornite hanno scopo puramente informativo. Si raccomanda ai lettori di consultare sempre e in ogni caso il proprio medico specialista curante riguardo alle terapie e ai farmaci menzionati.