

Premessa

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

CORRELAZIONE TRA MIELITE TRASVERSA E SCLEROSI MULTIPLA

di Joanne Lynn (Dottore in Medicina)

Assistente Professore in Neurologia, membro del Centro per la Sclerosi Multipla, Università dello Stato dell'Ohio, membro del Comitato medico Scientifico della TMA.

Link per vedere online la memoria presentata dalla dott.ssa Lynn al Convegno di Baltimore
<http://video.google.com/videoplay?docid=4876029070312278009&q=Transverse+Myelitis>

Se siete una persona con MT, un medico specialista o comunque un operatore del settore che sin occupa del trattamento o della ricerca nel campo della MT, ci sono molteplici ragioni per le quali è pertinente discutere la correlazione tra MT e Sclerosi Multipla (SM).

Una di queste è che le persone con MT tendono alla fine, ad essere seguite da specialisti come ad esempio neurologi esperti in SM che è una malattia infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC) abbastanza diffusa (l'incidenza varia da 1 a 100 soggetti su una popolazione di 100.000, a seconda della area geografica) rispetto all'incidenza della MT che è va da 1 a 5 casi su 1.000.000.

La maggioranza dei dipartimenti ospedalieri universitari hanno uno o più specialisti in SM e gli stessi si occupano anche di pazienti affetti da altri disordini infiammatori o immunologici del midollo spinale. L'unica struttura ospedaliera che si occupa principalmente di MT e che è stata relativamente di recente aperta è il Centro per la MT, guidato dal Dr Kerr. Gli specialisti della SM hanno fatto esperienza terapeutica nel trattare i problemi associati alle malattie del midollo spinale. Di conseguenza, i medici che assistono e curano persone con MT non possono essere di aiuto ma possono vedere la MT attraverso un vetro colorato della conoscenza che si ha circa le cause e la patologia della SM.

La seconda ragione risiede nel fatto che molte persone considerano la Mielite Trasversa Acuta (MTA) come una manifestazione di un più ampio

gruppo di malattie demielinizzanti. Il dott. Lael Stone (1997) ha scritto:

"Ci sono poche informazioni sull'aspetto immunologico della MTA. Benchè questa lacuna possa essere una conseguenza della rarità della malattia, è più probabile che sia invece una conseguenza del fatto che comunemente, giusto o sbagliato che sia, si considera la MTA una malattia facente parte dello spettro delle malattie demielinizzanti del SNC, le cui acute possono essere chiarite, mediante lo studio di altre malattie più comuni, come ad esempio la SM."

Il dott. Weinshenker (1998) ha scritto che *la SM quasi sicuramente non è una singola malattia ma una serie di MDII [malattie demielinizzanti infiammatorie idiopatiche]*. Sindromi come la MT possono essere considerate, malattie infiammatorie demielinizzanti idiopatiche monosintomatiche la cui correlazione con la SM è scarsamente definita.

La terza ragione consiste nel fatto che un piccolo numero di pazienti con MTA è stato soggetto ad un primo attacco di SM.

Per le ragioni sopraelencate, nel proseguio di questo articolo sarà revisionato quanto sino ad oggi pubblicato nella letteratura scientifica sulla correlazione tra MTA e SM.

La SM è una malattia cronica infiammatoria demielinizzante del SNC della quale soffrono negli Stati Uniti più di 200.000 persone. L'eziologia della SM è ad oggi sconosciuta, ma evidenze cliniche indicano che la SM è una malattia del sistema immunitario che colpisce con molta probabilità la

componente proteica della mielina. La patologia della lesione da SM mostra molte caratteristiche di un tipo di reazione ipersensitiva ritardata. Malgrado le indagini cliniche eseguite su 16 batteri e agenti virali, nessuno è stato connesso alla SM in maniera convincente. (I più recenti contendenti sono il Virus dell'Herpes Umano 6 e la Chlamydia pneumoniae).

E' stato stimato che circa il 40-50% dei primi attacchi di MS sono monosintomatici o consistono in sintomi neurologici che possono essere causati dalla presenza di una singola lesione nel SNC. Gli attacchi al midollo spinale sono una caratteristica della SM ma la sindrome di una MT completa acuta è piuttosto inusuale come sintomo iniziale di SM. Solo lo 0,7% della popolazione canadese su un totale di 3500 individui affetti da SM hanno riportato come primo attacco una MTA (Paty e Ebers,1998). A causa della bassa frequenza della MT come sintomo d'esordio della SM, la letteratura medico-scientifica al riguardo è piuttosto scarsa. La Neurite Ottica (NO) è una delle sindromi monosintomatiche della SM meglio studiate e è pertanto utile soffermarsi su quanto è emerso dagli studi sulla correlazione

appunto tra la NO e la SM così da poter determinare ciò che potrebbe essere rilevante anche riguardo alle possibili connessioni tra MT e SM.

La NO è una infiammazione acuta che colpisce uno o entrambi i nervi ottici (in genere è unilaterale). Si manifesta in varie forme che vanno da un moderato offuscamento della vista ad una lieve alterazione della percezione dei colori, sino alla cecità totale. La prognosi è generalmente buona ed in genere nell'arco di alcune settimane o mesi si recupera in maniera significativa la vista. Il recupero viene coadiuvato ed accelerato mediante la somministrazione per via endovenosa (EV) di alte dosi di corticosteroidi. La casistica indica che il rischio che dopo una NO avvenga una degenerazione della malattia in SM varia ampiamente da caso a caso (dal 13 al 88%). Il rischio sembra essere maggiore nei primi due anni successivi all'insorgenza della NO (circa il 20%) e aumenta di un ulteriore 20% al 5 anno. Da alcuni studi clinici è emerso che la stima del rischio nell'arco di 15 anni varia dal 45 all' 80%.

Risultati di sei studi clinici condotti su pazienti affetti da NO e incidenza percentuale della degenerazione in SM suddivisa in funzione dei risultati della RMN		
Studio	RMN Anormale	RMN Normale
Jacobs	6/23 (26%)	3/25 (12%)
Martinelli	7/21 (33%)	0/16 (0%)
Frederiksen	7/30 (23%)	0/20 (0%)
Miller	12/34 (35%)	0/19 (0%)
Morrisey	23/28 (82%)	1/16 (6%)
Beck	55/150 (37%)	19/202 (9%)
Jacobs	6/23 (26%)	3/25 (12%)

La RMN encefalica ha dimostrato essere un buon indicatore per predire il a cui incorrono i pazienti con NO di sviluppare la SM. Sei studi clinici sulla NO hanno dimostrato che pazienti la cui RMN mostrava lesioni della materia grigia *clanicamente silenti* sono soggetti ad un rischio di sviluppare successivamente ad una NO, la SM, pari a 4 -5 volte maggiore rispetto a pazienti che presentavano una RMN normale, al momento dell'esordio della NO (in

media 38% su 8%). Sono state fatte molte supposizioni riguardo al tipo di lesioni emerse presenta alla RMN, indicanti in maniera incisiva una possibile affezione da SM. Il criterio suggerito dall'Università della British Columbia è il seguente: 1) 4 lesioni della materia bianca; 2) 3 lesioni della materia bianca, di cui una in posizione periventricolare; 3) tutte le lesioni hanno un

diametro >di 3mm e sono localizzate in maniera predominante nella materia bianca.

Questi tassi di conversione variano a seconda dei criteri usati per le anomalie della RMN e la durata del periodo di follow-up (controlli periodici post trattamento). Lo studio di Morrissey è caratterizzato dal più lungo periodo di follow-up (in media 5,5 anni) e permette un periodo di conversione più lungo. Il tasso più alto ottenuto (82%) nel suddetto studio indica che molti pazienti con NO e RMN encefalica anomala al momento dell'esordio indicante una possibile SM, col tempo finiscono per sviluppare quella che è clinicamente definibile come SM.

La sindrome di MTA può essere causata da diverse patologie: infezioni, patologie autoimmuni, ecc. Il neurologo ricerca indizi per ricondurre la MT ad una delle cause conosciute. Se il paziente non mostra alcun indizio sintomatico è possibile formulare una diagnosi MT idiopatica. Diversi medici hanno riportato che durante il lungo periodo di follow-up dei loro pazienti affetti da MT, hanno monitorato quanti tra questi hanno sviluppato la SM e la presenza, durante la fase acuta, di peculiarità che potessero aiutare a predire se un determinato soggetto con MT sia maggiormente a rischio di sviluppare la SM.

Il rischio di sviluppare la MT è piuttosto basso secondo quanto riportato dalla maggior parte degli studi clinici e varia da 0 a 36% ad eccezione di un studio clinico esterno che cita una incidenza dell'80%. Si elencano di seguito, i suddetti studi:

1. Una delle più forti variabili per predire se una MT può convertirsi in Sclerosi Multipla Clinicamente Definita (**SMCD**) dipende dal tipo di lesione causata dalla MT (completa, incompleta, parziale). E' raro che in seguito ad una MT completa si sviluppi la SM. MT completa significa perdita totale dei movimenti e delle sensazioni al di sotto del livello spinale affetto dall'infiammazione. In uno studio condotto da Lipton e Teasdale nel 1973, il rischio di conversione in SMCD in seguito ad un episodio di MT completa è molto basso: il 2,9% in un periodo di follow-up variabile tra 5 e 42 anni. La maggior parte dei degli studi durante il periodo di follow-up indicano incidenze di conversione minori

del 25%. Tuttavia uno studio clinico più recente condotto da Ford et alii nel 1992 ha concluso che 12 su 15 pazienti (80%) affetti dalla più comune mielopatia parziale ha sviluppato una SMCD in un periodo di follow-up medio pari a 3.2 anni.

2. Confronto tra simmetria e asimmetria della perdita delle funzioni motorie e sensoriali. Si osserva di sovente che i pazienti con SM spesso presentano una asimmetria in livello o in severità della debolezza o della perdita sensoriale da una parte del corpo all'altra. Le persone con MTA in genere presentano spesso una debolezza simmetrica. Scotte et alii (1998) ha riportato che, nei pazienti con mielopatia acuta trasversa, il grado di simmetria della disfunzione neurologica motoria e sensoriale è un indicatore affidabile di discriminante quale dei pazienti potrebbe eventualmente sviluppare la SM e quali sembravano essere affetti da MT idiopatica. Gli stessi hanno denotato che 15 su 16 pazienti affetti da una SM acuta mielopatica presentavano sintomi di disfunzione motoria o sensoriale asimmetrici e tutti i pazienti affetti da MTA presentavano una debolezza simmetrica e tutti eccetto uno (19/20) presentavano una perdita sensoriale simmetrica. La conclusione del suddetto studio è stata che la simmetria, rispetto al grado di severità della perdita motoria o sensoriale, è un miglior fattore distintivo.

3. Studi del liquido rachidiano. Evidenze di anormalità dell'analisi del liquor hanno un valore prognostico predittivo dello sviluppo della SM in quei soggetti che presentano una demielinizzazione monosintomatica. In uno studio clinico prospettico condotto su un campione di 183 pazienti con sospetta SM nonsintomatica, la presenza di bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale (LCS) è stata associata con un tasso di conversione in SM durante un periodo di follow-up di 34 mesi, pari al 24%, mentre soltanto il 9% dei pazienti che non presentavano bande oligoclonali nel LCS ha sviluppato nell'arco del medesimo periodo di follow-up, la SM (Moulin et alii, 1983).

4. Evidenze della RMN spinale ed encefalica. Spinale: Rispetto alla MTA nella SM le lesioni midollari tendono ad essere più piccole o multifocali, ma visivamente la RMN spesso non aiuta a distinguere queste entità. Il gonfiore midollare è più comune nella MTA ma può essere presente anche nella SM.

Encefalo: La più importante analisi di laboratorio che predice il rischio a cui incorre un paziente con

MTA di sviluppare la SMDC è la presenza di lesioni asintomatiche visibili nelle immagini di RMN.

Pazienti con Mielite Trasversa convertitasi in Sclerosi Multipla		
Studio	RMN Anormale	RMN normale
Ford	12/15 (80%)	1/3 (33%)
Morrisey	10/17 (59%)	1/11 (9%)

Studio clinico di Champs – Sperimentazione clinica controllata di soggetti ad alto rischio in uno studio di prevenzione della Sclerosi Multipla

Ovviamente la RMN encefalica può aiutare ad identificare un sottogruppo di pazienti con una demielinizzazione monosintomatica i quali rischiano maggiormente con l'andar del tempo di sviluppare la SM. La terapia farmacologia con interferone beta o glatiramer acetato poiché ha dimostrato di ridurre le esacerbazioni di 1/3, è stata per molti anni il protocollo standard di trattamento dei pazienti con una SM definita recidiva remittente (SMRR). Alcune osservazioni indicano che gli interventi terapeutici attualmente disponibili possono essere maggiormente efficaci se somministrati prontamente all'inizio del corso della malattia. Tuttavia prima della sperimentazione condotta dal dott. Champ, non esistevano dati sul trattamento dei pazienti con sintomatologia di presentazione monosintomatica. Dette osservazioni hanno costituito un incitamento per il team organizzativo della sperimentazione clinica di Champ per stabilire se il trattamento dei pazienti con una demielinizzazione monosintomatici potrebbe avere effetti benefici sulla percentuale di

conversione in SM clinicamente definita e sul successivo decorso clinico.

Lo studio ha coinvolto un campione di 383 soggetti con una presentazione di SM monosintomatica: neurite ottica, midollo allungato e midollo e RMN encefalica anormale, mettendoli in una categoria ad alto rischio di un successivo sviluppo della SM. Ciascun soggetto è stato sottoposto per tre giorni, ad un terapia endovenosa di alte dosi di steroidi seguita da prednisone per via orale. I soggetti sono stati suddivisi a random in due gruppi: uno per essere sottoposto ad una terapia con interferone beta 1a per via intramuscolare settimanale (193), l'altro per la terapia placebo (190). Ciascun soggetto è stato seguito da una serie di esami clinici sino al termine dello studio o essi giunsero al termine primario che è costituito da un secondo attacco clinico demielinizzante a conferma della diagnosi di SM clinicamente definita. Il periodo di follow up è stato di 3 anni.

I risultati di questo studio sono stati pubblicati nel NEJM (New England Journal of Medicine) edizione settembre 2000. Il dettaglio dei pazienti campione suddiviso in funzione della presentazione clinica monosintomatica è stato:

Neurite Ottica	50%	192 pazienti
Midollo allungato/Cerebellare	28%	108 pazienti
Midollo spinale	22%	83 pazienti

L'articolo pubblicato si riferisce solo al gruppo riunito come un intero. Durante il periodo durante il quale è stato condotto lo studio, è stata rilevata una significativa differenza statistica tra il numero dei soggetti trattati con interferone che sono stati colpiti

da un secondo attacco demielinizzante e quanti trattati con terapia placebo. ($p=0.002$, Kaplan-Meier stima delle probabilità cumulate di sviluppare la SM clinicamente definita). Per la totalità del gruppo sottoposto ad interferone beta, la probabilità

cumulata di sviluppare la SMDC è risultata essere del 35%, mentre quella relativa al gruppo sottoposto a terapia placebo è stata del 50%.

Inoltre, tra i facenti parte del gruppo sottoposto ad interferone e quello placebo l'accumulo di lesioni rilevate mediante RMN pesata in T2 è stata significativamente differente. A 18 mesi dal follow up, il gruppo sotto terapia interferone ha avuto in media un aumento dell'1% del volume delle lesioni, mentre l'aumento medio nel gruppo placebo è stato del 16%. Durante i periodi di misurazione (6, 12 e 18 mesi), nel gruppo sottoposto ad interferone sono state rilevate minori lesioni nuove o amplificate mediante gadolinio.

Si è trattato di uno studio clinico importante che ha permesso di mettere in rilievo il valore interventistico degli agenti immunomodulatori nel periodo di insorgenza per i pazienti colpiti da MT e altre presentazioni monosintomatiche demielinizzanti le cui evidenze di RMN indicavano un alto rischio di sviluppo della SM. Lo studio ha inoltre convalidato l'importanza della RMN nei pazienti con MT al fine di determinare se sussiste un elevato rischio di sviluppo della SM e se esistono possibilità di trarre beneficio dalla somministrazione precoce di una terapia a base di interferoni.

Quanto esposto rappresenta un breve sommario delle aree in cui la MT e la SM si sovrappongono. Il dott. Stone ha affermato che sono molti quelli che sono convinti e sperano che lo studio della SM possa contribuire a capire meglio la patologia e i possibili trattamenti della MT. E' certo che si tratta di un terreno fertile dal quale potrebbero crescere ricerche cliniche più mirate e studi specifici sulla MT.

Riferimenti Bibliografici

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. [The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis.](#) New Engl J Med 1993;329:1764-1769.

Ford B, Tampieri D, Francis G. [Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy.](#) Neurology 1992; 42:250.

Frederiksen JL, Larsson HBW, Henriksen O, Olesen J. [Magnetic resonance imaging of the brain in patients with acute monosymptomatic optic neuritis.](#) Acta Neurol Scand 1989; 80:512-517.

Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. [Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis.](#) Neurology 1991;41:15-19.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW, and the CHAMPS Study Group. [Intramuscular Interferon beta-1a Therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis.](#) N Engl J Med 2000; 343:898-904.

Lipton HL, Teasdale RD. [Acute Transverse myelopathy in adults.](#) Arch Neurol 1993; 50:532.

Martinelli V, Como G, Filippi M, et al. [Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis, basal data and results of a short follow up.](#) Acta Neurol Scand 1991;84:231-236.

Miller DH, Ormerod IEC, McDonald WI, et al. [The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis.](#) J Neurol Neurosurg Psychiatr 1988; 116:135-146.

Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. [The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.](#) Brain 1993; 116:135-146.

Moulin D, Paty DW, and Ebers GC: [The predictive value of cerebrospinal fluid electrophoresis in 'possible' multiple sclerosis.](#) Brain 106:809-816,1983

Paty DW and Ebers GC. Multiple Sclerosis. F.A. Davis, Philadelphia, 1998.

Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffè C. [Transverse myelitis - Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis.](#) Neurology 1998; 50:429-433.

Stone LA. Transverse Myelitis in Neuroimmunology for the Clinician. Rolak LA and Harati Yadollah (eds), Boston, Butterworth-Heinemann, 1997; pp155-165.

Weinshenker BG. The Natural History of Multiple Sclerosis: Update 1998. Seminars in Neurology 1998; 18(3):301-307.

DECLINAZIONE DI RESPONSABILITA'

La Transverse Myelitis Association TMA non approva nessuna delle terapie, dei farmaci e dei prodotti riportati in questo documento. Le informazioni fornite hanno scopo puramente informativo. Raccomandiamo i lettori di consultare sempre e in ogni caso il proprio medico specialista per le terapie e i farmaci menzionati.