



The Transverse Myelitis Association

www.myelitis.org

Immunopatogenesi della Mielite Trasversa Acuta

di Douglas A. Kerr^a e Harold Ayetey^b

La Mielite Trasversa Acuta fa parte di un gruppo diversificato di malattie caratterizzate da una infiammazione focale del midollo spinale che provoca danni a livello neuronale. Può manifestarsi isolatamente, in un contesto multifocale o patologico multisistemico. E' noto, che il substrato patologico (il danno e la disfunzione neuro-cellulare del midollo) può essere determinato da una serie di meccanismi immunologici. Per esempio, nella Mielite Trasversa associata ad una patologia sistemica, come il Lupus Sistemico Eritematoso o la Sarcoidosi, possono essere identificati come tali il processo vasculitico o granulomatoso. Nella Mielite Trasversa Acuta idiopatica ha luogo, a livello midollare, un afflusso cellulare intraparenchimale o perivascolare che causa una rottura della barriera ematoencefalica, una demielinizzazione variabile e un danno neuronale.

Prima di poter comprendere con completezza la malattia sarà necessario poter dare una risposta ai seguenti quesiti:

1. Quali sono le cause scatenanti i processi infiammatori che provocano il danno neuronale?
2. Quali sono i fattori cellulari e umorali che danneggiano i neuroni spinali?
3. Esiste un modo per regolare la risposta infiammatoria così da poter migliorare le aspettative di remissione dei malati?

Per quanto concerne le cause che determinano la malattia ad oggi sono ancora molti gli interrogativi senza risposta, sebbene negli ultimi anni la ricerca medico- scientifica si sia impegnata molto nello studio del meccanismo immunopatogenico della MTA e delle altre patologie.

Grazie a questo impegno stiamo iniziando a comprendere meglio il meccanismo immune che provoca la lesione neuromidollare. In futuro sarà necessario compiere un ulteriore e notevole sforzo collaborativo multicentrico.

In questo report ci proponiamo di illustrare alcuni dei risultati ottenuti.

E' opportuno premettere che gli studi a cui si farà riferimento si basano sui dati relativi a patologie analoghe, come ad esempio l'Encefalomyelite Acuta Disseminata, la Sindrome di Guillain-Barre e la Neuromielite Ottica.

Tratto da **Current Opinion in Neurology** (Attuali Opinioni neurologiche) 2002, 15:339-347. Lippincott Williams & Wilkins.

^aDepartment of Neurology (Dipartimento di Neurologia), School of Medicine (Scuola di Medicina), Johns Hopkins University (Università), Baltimore, Maryland, USA;

^bGuy's, King's and St Thomas' School of Medicine, University of London, London, UK

Per la corrispondenza scrivere a:
Douglas A. Kerr, MD/PhD, Assistant Professor,
Department of Neurology, Johns Hopkins
Hospital, Pathology 627 C, 600 N. Wolfe Street,
Baltimore, MD 21287-6965, USA
Tel: +1 410 502 7099; fax: +1 410 502 6736;
e-mail: dkerr@jhmi.edu

Abbreviazioni

MTA	Mielite Trasversa Acuta
SNC	Sistema Nervoso Centrale
LCS	Liquido Cerebrospinale
SGB	Sindrome di Guillain-Barre
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SM	Sclerosi Multipla
NMO	Neuromielite Ottica
LES	Lupus Sistemico Eritematoso

Introduzione

La Mielite Trasversa Acuta (MTA) fa parte di un gruppo di disordini infiammatori clinicamente poco conosciuti che provocano danni

neuromidollari. Non è chiaro quali siano i meccanismi scatenanti ed effettori che inducono detti danni sebbene siano recentemente emersi diversi indizi. La MTA come pure la Sindrome di Guillain-Barre (SGB), l'Encefalomyelite Acuta Disseminata (ADEM), la Sclerosi Multipla (SM) e la Neuromielite Ottica (NMO), sono malattie neuronali infiammatorie croniche. Differiscono l'una dall'altra in funzione della zona midollare interessata e della durata del corso infiammatorio, che ha luogo nel sistema nervoso centrale (SNC); studi clinici e patogenici ne hanno messo evidenziato talune similitudini. In questo articolo sono illustrati alcuni recenti studi clinici aventi come oggetto l'immunopatogenesi sia della MTA che delle altre malattie infiammatorie neuromidollari. Da questi studi si evince la varietà di permutazioni umorali e cellulari immunitarie che possono potenzialmente provocare la lesione neuronale e la demielinizzazione. In futuro, per comprendere meglio detto meccanismo sarà necessario svolgere degli studi clinici controllati mirati a stabilire la correlazione tra l'epidemiologia e la patologia. Solo allora, potrà essere stilato un programma dettagliato di attuazione degli interventi strategici mirati a migliorare il recupero funzionale dei pazienti.

Storia

Nel 1882 furono resi noti numerosi casi di *mielite acuta* e analisi patologiche rivelarono che alcuni erano imputabili a lesioni vascolari, altri ad infiammazioni acute [1, 2]. Tra il 1922 e il 1923 alcuni medici inglesi e olandesi iniziarono a notare dei rari casi di infiammazione del midollo e del cervello [3] in seguito a vaccinazioni anti-vaiolo. Nell'arco di quei due anni si ebbero ben 200 casi, i quali vennero clinicamente definiti con il nome di *encefalomyelite post-vaccinale*. L'analisi istopatologica dei casi fatali rivelò infiammazioni cellulari e demielinizzazione. Si osservò che *alla prima comparsa dei sintomi neurologici, la temperatura diminuiva e gli eritemi regredivano* [4], così nel 1928 venne avanzata la teoria che molti casi di *Mielite Acuta* non erano causati da un corso infettivo ma post-infettivo; di qui l'ipotesi che la causa della malattia e delle lesioni risiedeva probabilmente nella risposta allergica ad un virus e non ad un corso virale. Nel 1948 venne usata per la prima volta l'espressione *Mielite Traversa Acuta* per descrivere un caso di polmonite con complicazioni infiammatorie mielopatiche fulminanti [5].

Diagnosi

La MTA è un processo infiammatorio che coinvolge un livello midollare circoscritto. Clinicamente è caratterizzata da sintomi progressivi acuti o sub-acuti accompagnati da disfunzioni neurologiche motorie, sensoriali e autonome dei nervi e di tratti dei nervi midollari. Spesso è possibile individuare dalla risonanza magnetica nucleare RMN e una puntura lombare, un contorno esterno anteriore definito della lesione sensoriale e una infiammazione dei tessuti. Quando la malattia raggiunge il suo picco massimo, circa il 50% dei pazienti perde completamente l'uso degli arti inferiori, quasi il 100% presenta un deficit funzionale sfinterico vescicale e anale di diversa entità e tra l'80 e il 94% lamenta intorpidimento muscolare, parestesia o disestesia accompagnata da un senso di compressione a livello del busto [6-11]. I sintomi autonomi comprendono: una urgenza urinaria variabile e progressiva, incontinenza urinaria e intestinale, difficoltà di svuotamento e stipsi [12].

Classificazione Clinica

Sono stati di recente presentati alcuni schemi diagnostici e nosografici che definiscono i criteri per la diagnosi della MTA (si veda Tavola 1). Tali criteri rappresentano un tentativo per distinguere la MTA in termini eziologici e, differenziarla in quanto processo infiammatorio mielopatico midollare dalle altre mielopatie non-infiammatorie (p.e. le mielopatie da radiazioni o vascolari ischemiche). Partendo dal presupposto che anche gli altri criteri riportati nella tabella debbono trovare riscontro, vengono proposte due categorie diagnostiche: la MTA idiopatica e la MTA in associazione ad altre patologie (p.e. la combinazione LES e MTA). Si ha una diagnosi di MTA in associazione ad altre patologie allorché la sintomatologia del paziente corrisponde ai criteri valutativi standard relativi alle altre malattie neuro infiammatorie (p.e. la SM, la Sarcoidosi, o la Sindrome di Sjogren) o ad un corso infettivo midollare. Se dalle indagini cliniche non emerge alcuna evidenza patologica la MTA può ritenersi idiopatica. Sulla base dei suddetti criteri è stato elaborato, al fine di indirizzare la ricerca ad un protocollo clinico da applicare a soggetti con sospetta MTA, un diagramma di flusso (si veda Figura 1).

Immunopatogenesi

L'immunopatogenesi delle malattie associate alla MTA è eterogenea. Per esempio dati patologici confermano che certi casi di MT/LES sono associati ad una vasculite del SNC [13-15], mentre altri possono aver luogo in concomitanza ad un infarto trombotico midollare [16-17]. In genere per la Neurosarcoidosi viene riscontrata a livello midollare la presenza di granulomi non caseosi; mentre nella MT associata alla SM una infiltrazione immunopatogenica perivascolare di linfociti e monociti con complemento variabile e depositi anticorpali [19].

Nell'ambito di questo report, dal momento che queste ultime forme patologiche hanno dei meccanismi variabili e poco ben compresi, saranno esclusi dalla trattazione. Verranno invece illustrate le più recenti scoperte inerenti le cause potenziali che scatenano forme di MTA idiopatica.

Mielite Trasversa Acuta Post-Vaccinale

Sono stati pubblicati numerosi articoli sulla MTA post-vaccinale ed è pertanto normale che certi testi di neurologia descrivono la malattia come un evento post-vaccinale. Una di queste pubblicazioni riferisce il caso di un uomo quarantaduenne con una storia clinica di neurite ottica bilaterale il quale ha contratto la MTA due giorni dopo essersi sottoposto ad un vaccino antinfluenzale [20]. Un secondo studio [21] descrive il caso di un individuo di 36 anni, il quale 9 giorni dopo essersi sottoposto ad un richiamo vaccinale per l'epatite B ha sviluppato in maniera progressiva, una mielopatia/poliradiculopatia infiammatoria. Il paziente non presentava né febbre né era affetto da una malattia sistemica ma non rispondeva affatto alla terapia immunosoppressiva alla quale venne sottoposto. Dall'autopsia emerse che il midollo spinale aveva subito una consistente perdita assonale, una modesta demielinizzazione ed una infiltrazione di cellule mononucleari, in particolare di linfociti T, nelle radici nervose e nei gangli spinali. Il midollo presentava una infiltrazione linfocitica perivascolare e paraenchimale della materia grigia, nella zona del corno anteriore. Successivamente vennero svolte delle indagini sulla base delle quali fu avanzata l'ipotesi che il vaccino poteva aver indotto un processo autoimmune il quale aveva a sua volta cagionato l'insorgenza della MTA. A questo proposito è opportuno annotare che da dati

statistici continuano a pervenire evidenze che confermano la sicurezza dei vaccini e la loro estraneità all'aumentata incidenza delle complicanze neurologiche [22-29]. Di conseguenza i casi clinici riportati dalla letteratura medica, devono essere attentamente ponderati in quanto la probabilità che due eventi si verifichino contemporaneamente può essere del tutto casuale.

Mielite Trasversa Acuta Parainfettiva

Nel 30–60% dei casi di MTA idiopatica, esiste una storia clinica patologica respiratoria, gastrointestinale o sistemica [6-10, 30-31]. Il termine *parainfettiva* è stato usato per indicare che la lesione neurologica può essere associata ad una infezione microbica diretta o remota: nel primo caso la lesione potrebbe essere stata cagionata in virtù di una mediazione del sistema immunitario ai danni dell'agente infettivo, nel secondo caso da una risposta immunitaria sistemica.

Non molto tempo fa è stata riconosciuta, la validità di un elenco sempre più lungo di infezioni antecedenti, anche se nella maggioranza dei casi è difficile stabilirne la casualità. Diversi tipi di herpes possono essere associati alla mielite e probabilmente inducono una infezione diretta delle cellule neuronali del midollo [32-34]. Altri agenti, come ad esempio i monocitogeni della *Listeria* potrebbero essere trasportati dagli assoni ai neuroni midollari [35]. Usando questo tipo di strategia, un agente potrebbe essere in grado di accedere ad una zona *privilegiata* del sistema immunitario, evitando la sorveglianza immunitaria degli altri organi. Questo meccanismo spiegherebbe la limitazione infiammatoria focale del midollo, riscontrata in molti pazienti. Sebbene in questi casi, l'agente infettivo sia richiesto dal SNC, gli altri meccanismi autoimmunitari, come ad esempio il mimetismo molecolare e la malattia mediata dal superantigene, richiedono solo una attivazione immunitaria periferica e possono essere considerati solo per le altre tipologie di MTA.

Mimetismo Molecolare

Il mimetismo molecolare per spiegare un disordine infiammatorio nervoso è stato meglio descritto in relazione alla SGB. Inizialmente, nel 1892 la SGB venne definita da Sir William Osler, *Polinevrite Acuta Postinfettiva*; ed infatti, la SGB è

preceduta nel 75% dei casi da una infezione acuta [36-39]. E' emerso che una infezione da *Campylobacter Jejuni* è l'evento antecedente più importante della SGB che ricorre nel 41% dei casi [40-43]. La parete cellulare del tessuto umano neuronale contiene diverse subtipologie di gangliosidi come ad esempio gli GM1, GM2 e GQ1b [44-45]. Un altro componente caratteristico dei gangliosidi umani è l'acido sialico, che si è scoperto essere presente sulla superficie dello strato liposaccaride esterno degli antigeni C *Jejuni* [47].

Nel siero di pazienti affetti da SGB sono stati individuati anticorpi che interagiscono con i gangliosidi degli antigeni C. *Jejuni* (48-50) questi ultimi, come dimostrato da test condotti in condizioni sperimentali che riproducono la SGB, si uniscono ai nervi periferici, fissano i complementi e indeboliscono la trasmissione neuronale [44, 51-53].

La predisposizione allo sviluppo della SGB dipende sia da specifiche caratteristiche di deformazione del C. *Jejuni* che da fattori genetici ospitanti.

Il tipo di infezione di origine intestinale causata dal C. *jejuni* è ben diversa da quella che probabilmente induce l'insorgenza della SGB [43, 45, 54,55]. Tuttavia come già menzionato, la predisposizione a sviluppare la SGB dipende anche dai fattori genetici ospitanti. In un recente studio, diversi membri della stessa famiglia sono rimasti infetti dal C. *Jejuni*, ma solo uno di loro ha sviluppato una risposta umorale contro l'estratto di lipopolisaccaride ed è stato anche il solo a contrarre la SGB [56]. Inoltre, attraverso recenti studi è stata rilevata in alcuni pazienti affetti da SGB, una predominanza di alleli (antigeni) HLA - HLA-B35, HLA-B54, HLA-Cw1 e HLA-DQB1*0 indicanti una restrizione genetica.

E' possibile, che anche nella MTA possa avere luogo un mimetismo molecolare in associazione ad uno sviluppo di auto anticorpi in risposta ad un corso infettivo antecedente. Un paziente affetto da MTA presentava un alto titolo di antisulfatide agli anticoagulativi IgG del Lupus (1:6400) e agli anticorpi anti-GM1 (1 : 600 IgG and 1 : 3200 IgM) in seguito ad una infestazione intestinale da *Enterobium vermicularis* (ossiuriasi o enterobiasi) [58]. Poiché l'agente eziologico dell'*Enterobius vermicularis* contiene la cardiolipina, i gangliosidi GM1 e i sulfatidi, è stato suggerito che in presenza di un certo background genetico ormonale, l'infezione può scatenare gli

anticorpi patogenici. A quanto detto si sono aggiunti numerosi studi (che verranno approfonditi nel proseguo di questa trattazione) dai quali è emerso come detti processi possono potenzialmente provocare un danneggiamento dei neuroni spinali.

Infiammazione microbica mediata dai superantigeni

Un altro collegamento tra una antecedente infezione e lo sviluppo della MTA può dipendere da una fulminea attivazione dei linfociti da parte dei superantigeni microbici. I superantigeni sono peptidi microbici in grado di stimolare il sistema immunitario e di contribuire all'insorgenza di numerose patologie autoimmuni. Tra i superantigeni maggiormente conosciuti ricordiamo, sottolineando che esistono anche molti altri virus nel cui codice vi sono superantigeni, le enterotossine stafilococciche da A to I, la sindrome dello shock tossico (TSS) e l'esotossina prodotta dallo *Streptococcus Pyogenes* [59-62]. I superantigeni attivano i linfociti T in una maniera singolare rispetto agli antigeni convenzionali: invece di unirsi con il solco peptidico dei recettori delle cellule T (eterodimero TCR), interagiscono con la regione V β del TCR [63-66]. Inoltre a differenza degli antigeni convenzionali, i superantigeni sono in grado di attivare i linfociti T in assenza di molecole co-stimolanti. In virtù di dette differenze, un singolo superantigene può attivare tra il 2 e il 20% dei linfociti T circolanti, mentre la capacità di attivazione degli antigeni convenzionali è dell'ordine dello 0.001-0.01% [67-69]. E' interessante notare, che spesso i superantigeni provocano una espansione seguita da una cancellazione dei cloni dei linfociti T in particolari regioni V β causando una sorta di buco di linfociti T che perdura per un certo periodo di tempo dopo l'attivazione [63-66, 70]. Di conseguenza, i pazienti possono di frequente venire testati per supposta evidenza di precedente esposizione ai superantigeni attraverso i recettori delle cellule T V β , mediante l'uso di frequenze.

La stimolazione di numerosi linfociti può scatenare una malattia autoimmune mediante l'attivazione di cloni autoreattivi delle cellule T [71, 72]. Negli umani affetti da patologie autoimmuni, esistono molti report sull'espansione di selezionate famiglie di V β a conferma dell'ipotesi di una probabile esposizione antecedente, al superantigene [71, 73]. Dal

momento che questa espansione non è stata rilevata né nel siero né nei tessuti infiammati, è stato supposto che il superantigene ha attivato in precedenza le cellule T autoreattive, le quali dopo essere penetrate nel tessuto sono da quest'ultimo trattenute attraverso una ripetuta esposizione agli autoantigeni [74]. Nel SNC i superantigeni isolati dallo stafilococco provocano nei topi affetti da encefalomielite autoimmune indotta sperimentalmente, la paralisi grazie alla loro abilità di stimolare l'enterotossina B ($V\beta 8$ -expressing) specifica della proteina peptide mielinica Ac1-11 [67, 68, 75]. Negli umani, ed in particolare in un soggetto affetto da encefalomielite acuta disseminata e una mielopatia necrotizzante è stata rilevata la presenza di batteri del tipo *Streptococcus Pyogenes* indotti dai superantigeni e una attivazione dei linfociti T contro la proteina mielinica di base [76].

Disordine umorale

Entrambi i processi descritti nel paragrafo precedente, possono condurre ad una disfunzionalità immunitaria auto-indotta o non auto-indotta. Lo sviluppo di anticorpi anormali può virtualmente attivare altri componenti del sistema immunitario o reclutare addizionali elementi cellulari nel midollo spinale. Recenti studi hanno enfatizzato la distinzione tra gli anticorpi dei pazienti affetti da Neuromielite Ottica [77-81] e quelli degli affetti da MTA [82-84]. L'elevata prevalenza di anticorpi diversi riscontrata in questi pazienti suggerisce un disordine policlonale del sistema immunitario.

Tuttavia, può anche essere che non soltanto gli autoanticorpi ma anche l'elevato livello di anticorpi normali circolanti possa contribuire all'insorgenza della MTA. È stato riportato il caso di un paziente affetto da MTA il quale dopo essersi sottoposto ad un richiamo vaccinale presentava un livello anticorpale di antigene superficiale dell'epatite B estremamente alto sia nel siero che nel liquor cerebrospinale (85).

Detti anticorpi circolanti potrebbero formare complessi immunitari che si depositano in zone focali del midollo. Questo meccanismo è stato proposto per descrivere un malato affetto da una forma ricorrente di MT per il quale furono riscontrati alti titoli anticorpali contro l'antigene di superficie del virus dell'epatite B (anti-HBsAg) [86]. Durante la fase acuta, furono individuati dei complessi immunitari circolanti contenenti

l'antigene di superficie del virus dell'epatite B nel siero e nel liquor spinale e la successiva scomparsa di questi ultimi aver sottoposto il soggetto ad una terapia farmaceutica mirata al suo recupero funzionale. In molti pazienti di nazionalità giapponese affetti da MTA, sono stati trovati livelli di IgE nel siero molto più alti rispetto a quello di pazienti affetti da SM (360 contro 52 contro 85 U/ml) [87]. In teoria tutti i pazienti facenti parte di quello studio avevano nel siero uno specifico antigene IgE degli acari della polvere (*Dermatophagoides pteronyssinus* or *Dermatophagoides farinae*), mentre la presenza dello stesso antigene è stata riscontrata in 1/3 dei pazienti esaminati, affetti da SM. Un presunto meccanismo che possa spiegare l'insorgenza della MTA in detti pazienti è la deposizione di antigeni IgE ed il conseguente reclutamento di elementi cellulari. I referti della biopsia effettuata su due soggetti con MTA e alto titolo anticorpale specifico IgE nel siero ha dato evidenze di: deposizione di anticorpi nel midollo spinale, cuffie linfocitiche perivascolari e infiltrazione di granulociti eosinofili [88]. Al riguardo è stata proposta una teoria per la quale gli eosinofili reclutati dal midollo degranolano cagionando una lesione neuronale.

Sempre di recente, alcuni studi hanno denotato in pazienti affetti da Neuromielite Ottica la presenza di elevati livelli di prolattina. [89, 90]. Alti livelli di prolattina, correlati con l'interessamento del nervo ottico, erano presenti esclusivamente nei soggetti di etnia asiatica e nelle donne di colore, pertanto fu ipotizzato che forse l'estensione infiammatoria dell'ipotalamo era una conseguenza della diminuzione di dopamina ipotalamica e dell'aumento di secrezione dell'ipofisi di prolattina. Inoltre, poiché la prolattina è un potente stimolante di risposta dei linfociti T helper del tipo 1, è possibile che un aumento della prolattina porti ad un aumento dell'attività patologica in un'altra zona midollare. Può anche darsi che gli autoanticorpi inizializzino direttamente la lesione neuronale. Una particolare sequenza di pentapeptidi trovata negli agenti microbici è una mimetizzazione molecolare dei genomi a doppio filamento del DNA e gli anticorpi che reagiscono a questa sequenza reagiscono contro il dsDNA [91]. La stessa sequenza di pentapeptidi è anche presente nella regione extracellulare delle subunità NR2a e NR2b dei recettori del glutammato, esistenti sui neuroni del SNC. Detti anticorpi dsDNA riconoscono i recettori del glutammato *in vitro* ed

in vivo e possono provocare la morte dei neuroni. Altri studi hanno messo in evidenza che nella SM, il repertorio delle IgG proveniente dalle aree di placca e periplacca attiva cerebrale e dalle cellule B del liquido cerebrospinale del paziente conteneva anticorpi anti-DNA [92]. Questi anticorpi si legano alla superficie delle cellule neuronali e degli oligodendrociti. Ne consegue che la mimetizzazione molecolare può causare lo sviluppo di anticorpi che interagiscono con la superficie proteica neuronale e inducendo nella stessa zona una lesione mediata dall'attivazione delle vie di collegamento dei neuroni.

Opzioni Terapeutiche

Attualmente non esiste un trattamento terapeutico in grado di modulare il recupero funzionale dei pazienti affetti da MTA ed essendo la stessa una patologia caratterizzata da una immunopatogenesi eterogenea la formulazione terapeutica dovrà essere differenziata in funzione del quadro clinico soggettivo. Tra non molto saranno riconsiderati e rivisti studi eseguiti in passato sulle strategie per la modulazione delle lesioni neuronali da MTA.

Metilprednisolone

Sulla base dell'ipotesi che la MTA è sia originata da un meccanismo immunopatogenico, è stato esaminato il ruolo della somministrazione per via endovenosa del metilprednisolone, in fase acuta. In proposito sono state eseguite numerose sperimentazioni cliniche aperte [93-95] ed in particolare due di esse hanno dato esito positivo mentre una non ha evidenziato alcuna risposta terapeutica migliorativa [94]. Nell'ambito di un altro *trial* [95], sono stati trattati con il metilprednisolone 12 bambini affetti da una grave forma di MTA. Si è poi proceduto al confronto dei quadri clinici dei 12 soggetti con i quadri clinici di un altro gruppo di pazienti affetti da MTA, composto da 17 individui non trattati. Dalla comparazione è emerso che il 66% dei pazienti trattati con metilprednisolone contro il 17.6% dei non-trattati potevano camminare in maniera indipendente dopo 1 mese, il 54.6% contro l'11.7% dei non trattati è pervenuta dopo 1 anno ad una remissione completa e una media di 25 giorni (per i trattati) contro una media di 120 (per i non trattati) è risultato essere il tempo per la ripresa della capacità di camminare. Successivamente sempre nell'ambito di un *trial* questa volta aperto e condotto da più centri

clinici su 12 ragazzi affetti da MTA grave [93] sono stati messi a confronto i risultati di remissione ottenuti con la cronologia dei controlli clinici. Ne è risultato che gli esiti di remissione positiva hanno luogo prevalentemente ad 1 mese o ad 1 un anno di distanza dall'attacco.

Ed ancora, nell'ambito di un altro *trial* condotto in una struttura ospedaliera [94] la valutazione e definizione degli effetti dell'impiego del metilprednisolone in 21 pazienti affetti da MTA, è stata eseguita sulla base dei risultati di remissione ottenuti e sui risultati degli esami elettrofisiologici (tempo di conduzione centrale calcolato su denervazione indotta o assente). Ne è emerso che solo i pazienti di entrambi i sottogruppi (farmacologicamente trattati e non) i cui risultati fisiologici avevano dato esito positivo, hanno riportato evidenti miglioramenti. In seguito alla somministrazione di metilprednisolone non è stata osservata nessuna differenza sia nei pazienti con sintomatologia lieve che in quelli con una sintomatologia severa. Pertanto, benché praticato in fase acuta frequentemente, l'effetto benefico degli steroidi nella terapia della MTA rimane incerto. La limitazione degli studi illustrati (eterogeneità della popolazione campione, nella loro tipologia piccoli o aperti e nel controllo clinico storico dei pazienti), ha portato alla conclusione della necessità di condurre in futuro ulteriori studi di tipo controllato e su una popolazione di pazienti campione più definita, sul ruolo degli steroidi nella cura della MTA.

Ciclofosfamide

Alcuni report hanno riportato alcune osservazioni sul ruolo farmacologico della ciclofosfamide e degli steroidi nel trattamento terapeutico del Lupus associato con MTA [96-98]. Ma ad oggi, la posizione delle terapie immunomodulanti o immunostimolanti per il trattamento di altre forme di MTA non è stata ancora chiarita.

Plasmaferesi

Il ricambio del plasma o aferesi terapeutica è risultato essere efficace per soggetti affetti da una demielinizzazione del Sistema Nervoso Centrale SNC severa ed isolata [99, 100]. In uno studio randomizzato a simulazione controllata e adeguatamente predisposto per controlli incrociati, il 44% dei pazienti con una demielinizzazione infiammatoria grave che non avevano risposto positivamente alla terapia

steroidea, una volta sottoposti ad aferesi terapeutica hanno mostrato dei segni di miglioramento. E' possibile che tale risultato sia dovuto alla rimozione mediante l'aferesi, dei fattori umorali (compresi gli anticorpi, le endotossine o le citochine) che concorrono al corso infiammatorio.

Filtrazione del Liquido Rachidiano

Di recente è stata proposta e studiata su pazienti affetti da sindromi infiammatorie monofasiche correlate alla MTA (p.e. la Sindrome di Guillain Barre), la tecnica della filtrazione del liquor [101]. Sono stati selezionati a caso 37 malati, candidati per essere sottoposti in fase acuta, alla filtrazione del liquor spinale o alla plasmateresi. La filtrazione è stata eseguita inserendo un catetere spinale e filtrando 30-50cc di liquor con un filtro inserito in bypass atto ad eliminare cellule, batteri, endossine, immunoglobuline e altri mediatori infiammatori. La sessione terapeutica era composta da numerosi cicli (5-6 sedute con filtrazione di 50-30cc di liquor ciascuna) ripetute giornalmente per 5-15 giorni consecutivi confrontati con il regime terapeutico standard praticato per la SGB. La filtrazione del liquor è risultata efficace tanto quanto l'aferesi e a differenza di quest'ultima ha riportato minori complicanze collaterali. La logica suggerisce che nell'aferesi, i fattori cellulari e umorali che possono contribuire alla disfunzione e alla lesione dei nervi periferici e delle radici spinali sono, nei pazienti affetti da MTA che presentano una infiammazione prevalente nel sistema nervoso centrale, maggiori rispetto alla filtrazione del liquor. Il vantaggio terapeutico dell'aferesi, in termini di amplificazione della remissione, risiede nella mediazione dei linfociti T e nella rimozione dei tessuti neuronali.

Conclusioni

In conclusione, l'emergere di evidenze cliniche suggerisce che una varietà di stimoli autoimmuni, può attraverso meccanismi di mimetismo molecolare o attivazione immunitaria mediata dai superantigeni, scatenare il sistema immunitario contro il sistema nervoso, danneggiandolo. L'attivazione dei linfociti T autoreattivi (precedentemente a riposo) o la generazione di un disordine umorale può essere il meccanismo effettore di tali processi. Diversi sono gli studi che hanno messo in evidenza l'importanza dei componenti specifici del sistema immunitario (IgE

e ipereosinofilia, autoanticorpi, test di fissazione del complemento e deposizione di complessi immuni nel midollo) nell'induzione di un danno neuronale. Il nostro obiettivo-sfida attuale è quello di definire le caratteristiche cliniche, genetiche e sierologiche per predire questa patologia così diversificata. Soltanto allora, potranno essere messe in atto terapie razionali e mirate.

Bibliografia e Letture Consigliate

- 1 Bastian HC. Thrombotic softening of the spinal cord. A case of so-called 'acute myelitis'. *Lancet* 1910; ii:1531±1534.
- 2 Bastian HC. Special diseases of the spinal cord. In: Quain R, editor. *A dictionary of medicine: including general pathology, general therapeutics, hygiene, and the diseases peculiar to women and children/by various writers.* London: Longmans, Green and Co.; 1882. pp. 1479±1483.
- 3 Rivers TM. Viruses. *JAMA* 1929; 92:1147±1152.
- 4 Ford FR. The nervous complications of measles: with a summary of literature and publications of 12 additional case reports. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1928; 43:140±184.
- 5 Suchett-Kaye Al. Acute transverse myelitis complicating pneumonia. *Lancet* 1948; 255:417.
- 6 Altrocchi PH. Acute transverse myelopathy. *Arch Neurol* 1963; 9:21±29.
- 7 Berman M, Feldman S, Alter M, et al. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981; 31:966±971. Inflammatory diseases 344
- 8 Christensen PB, Wermuth L, Hinge HH, Bomers K. Clinical course and longterm prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 1990; 81:431±435.
- 9 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.
- 10 Lipton HL, Teasdall RD. Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 1973; 28:252±257.

- 11 Misra UK, Kalita J, Kumar S. A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 1996; 138:150±156.
- 12 Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 1996; 34:481±485.
- 13 Piper PG. Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. *JAMA* 1953; 153:215±217.
- 14 Adrianakos AA, Duffy J, Suzuki M, Sharp JT. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: report of three cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1975; 83:616±624.
- 15 Nakano I, Mannen T, Mizutani T, Yokohari R. Peripheral white matter lesions of the spinal cord with changes in small arachnoid arteries in systemic lupus erythematosus. *Clin Neuropathol* 1989; 8:102±108.
- 16 Sinkovics JG, Gyorkey F, Thoma GW. A rapidly fatal case of systemic lupus erythematosus: structure resembling viral nucleoprotein strands in the kidney and activities of lymphocytes in culture. *Texas Rep Biol Med* 1969; 27:887± 908.
- 17 Weil MH. Disseminated lupus erythematosus with massive hemorrhagic manifestations and paraplegia. *Lancet* 1955; 75:353±360.
- 18 Ayala L, Barber DB, Lomba MR, Able AC. Intramedullary sarcoidosis presenting as incomplete paraplegia: case report and literature review. *J Spinal Cord Med* 2000; 23:96±99.
- 19 Garcia-Zozaya IA. Acute transverse myelitis in a 7-month-old boy. *J Spinal Cord Med* 2001; 24:114±118.
- 20 Larner AJ, Farmer SF. Myelopathy following influenza vaccination in inflammatory CNS disorder treated with chronic immunosuppression. *Eur J Neurol* 2000; 7:731±733.
- 21 Sindern E, Schroder JM, Krismann M, Malin JP. Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal [correction of letal] outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 2001; 186:81±85.
- 22 Patja A, Paunio M, Kinnunen E, et al. Risk of Guillain±BarreÂ syndrome after measles±mumps±rubella vaccination. *J Pediatr* 2001; 138:250±254.
- 23 Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain±BarreÂ syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976±1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110:105±123.
- 24 Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, et al. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain±BarreÂ syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984; 119:841± 879.
- 25 Monteyne P, Andre FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000; 18:1994±2001.
- 26 Merelli E, Casoni F. Prognostic factors in multiple sclerosis: role of intercurrent infections and vaccinations against influenza and hepatitis B. *Neurol Sci* 2000; 21 (4 Suppl 2):S853±S856.
- 27 Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:327±332.
- 28 Confavreux C, Suissa S, Saddier P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001; 344:319±326.
- 29 Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N, et al. Influenza vaccination in MS: absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology* 2001;56:938±943.
- 30 Paine RS, Byers RK. Transverse myelopathy in childhood. *AMA Am J Dis Children* 1968; 85:151±163.
- 31 Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 1978; 4:51±59.
- 32 Salgado CD, Weisse ME. Transverse myelitis associated with probable catscratch disease in a previously healthy pediatric patient. *Clin Infect Dis* 2000;31:609±611.
- 33 Giobbia M, Carniato A, Scotton PG, et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. *Infection* 1999;27:228±230.

- 34 Baig SM, Khan MA. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a nonimmunocompromised patient. *J Neurol Sci* 1995; 134:210±211.
- 35 Antal EA, Loberg EM, Bracht P, et al. **Evidence for intra-axonal spread of *Listeria monocytogenes* from the periphery to the central nervous system. *Brain Pathol* 2001; 11:432±438. An excellent report showing a potential mechanism for bacteria to gain access to the CNS: via intraxonal transport. By such a mechanism, *Listeria* causes a focal encephalitis or myelitis depending on the route of entry.**
- 36 Dowling PC, Cook SD. Role of infection in Guillain±Barre syndrome: laboratory confirmation of herpesviruses in 41 cases. *Ann Neurol* 1981; 9 (Suppl.):44±55.
- 37 Sanders EA, Peters AC, Gratana JW, Hughes RA. Guillain±Barre syndrome after varicella-zoster infection. Report of two cases. *J Neurol* 1987; 234:437±439.
- 38 Tsukada N, Koh CS, Inoue A, Yanagisawa N. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune complexes composed of hepatitis B virus surface antigen. *J Neurol Sci* 1987; 77:203±216.
- 39 Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain±Barre syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991; 41:812±815.
- 40 Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain±Barre syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1374±1379.
- 41 Mishu B, Ilyas AA, Koski CL, et al. Serologic evidence of previous *Campylobacter jejuni* infection in patients with the Guillain±Barre syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118:947±953.
- 42 Hariharan H, Naseema K, Kumaran C, et al. Detection of *Campylobacter jejuni*/C. coli infection in patients with Guillain±Barre syndrome by serology and culture. *N Microbiol* 1996; 19:267±271.
- 43 Jacobs BC, Endtz H, Van der Meche FG, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibodies recognize surface epitopes on *Campylobacter jejuni* from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1995; 37:260±264.
- 44 Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2001; 57:736±738.
- 45 Jacobs BC, Endtz HP, Van der Meche FG, et al. Humoral immune response against *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in Guillain±Barre and Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol* 1997; 79:62±68.
- 46 Lee WM, Westrick MA, Macher BA. High-performance liquid chromatography of long-chain neutral glycosphingolipids and gangliosides. *Biochim Biophys Acta* 1982; 712:498±504.
- 47 Moran AP, Rietschel ET, Kosunen TU, Zahringer U. Chemical characterization of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides containing N-acetylneuraminic acid and 2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-glucose. *J Bacteriol* 1991; 173:618±626.
- 48 Gregson NA, Rees JH, Hughes RA. Reactivity of serum IgG anti-GM1 ganglioside antibodies with the lipopolysaccharide fractions of *Campylobacter jejuni* isolates from patients with Guillain±Barre syndrome (GBS). *J Neuroimmunol* 1997; 73:28±36.
- 49 Jacobs BC, Hazenberg MP, Van Doorn PA, et al. Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain±Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997; 175:729±733.
- 50 Hao Q, Saida T, Kuroki S, et al. Antibodies to gangliosides and galactocerebroside in patients with Guillain±Barre syndrome with preceding *Campylobacter jejuni* and other identified infections. *J Neuroimmunol* 1998; 81:116±126.
- 51 Goodyear CS, O'Hanlon GM, Plomp JJ, et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain±Barre syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999; 104:697±708.
- 52 Plomp JJ, Molenaar PC, O'Hanlon GM, et al. Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 1999; 45:189±199.

- 53 O'Hanlon GM, Paterson GJ, Veitch J, et al. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 95:605±616.
- 54 Sheikh KA, Nachamkin I, Ho TW, et al. *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology* 1998; 51:371±378.
- 55 Yuki N, Taki T, Takahashi M, et al. Penner's serotype 4 of *Campylobacter jejuni* has a lipopolysaccharide that bears a GM1 ganglioside epitope as well as one that bears a GD1a epitope. *Infect Immun* 1994; 62:2101±2103. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis Kerr and Ayetey 345
- 56 Ang CW, Van Doorn PA, Endtz HP, et al. A case of Guillain-Barré syndrome following a family outbreak of *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol* 2000; 111:229±233.
- 57 Koga M, Yuki N, Kashiwase K, et al. Guillain-Barré and Fisher's syndromes subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis are associated with HLA-B54 and Cw1 independent of anti-ganglioside antibodies. *J Neuroimmunol* 1998; 88:62±66.
- 58 Drulovic J, Dujmovic I, Stojisavlevic N, et al. Transverse myelopathy in the antiphospholipid antibody syndrome: pinworm infestation as a trigger? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:249.
- 59 Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microbiol* 1990; 17:251±272.
- 60 Bohach GA. Staphylococcal enterotoxins B and C. Structural requirements for superantigenic and enterotoxigenic activities. *Prep Biochem Biotechnol* 1997; 27:79±110.
- 61 Betley MJ, Borst DW, Regassa LB. Staphylococcal enterotoxins, toxic shock syndrome toxin and streptococcal pyrogenic exotoxins: a comparative study of their molecular biology. *Chem Immunol* 1992; 55:1±35.
- 62 Zhang J, Vandevyver C, Stinissen P, et al. myelin basic protein-reactive T cells by bacterial superantigens. *J Autoimmun* 1995; 8:615±632.
- 63 Kappler J, Kotzin B, Herron L, et al. V beta-specific stimulation of human T cells by staphylococcal toxins. *Science* 1989; 244:811±813.
- 64 Hong SC, Waterbury G, Janeway CA Jr. Different superantigens interact with distinct sites in the Vbeta domain of a single T cell receptor. *J Exp Med* 1996; 183:1437±1446.
- 65 Webb SR, Gascoigne NR. T-cell activation by superantigens. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:467±475.
- 66 Acha-Orbea H, MacDonald HR. Superantigens of mouse mammary tumor virus. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:459±486.
- 67 Brocke S, Gaur A, Piercy C, et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature* 1993; 365:642±644.
- 68 Racke MK, Quigley L, Cannella B, et al. Superantigen modulation of experimental allergic encephalomyelitis: activation of anergy determines outcome. *J Immunol* 1994; 152:2051±2059.
- 69 Brocke S, Hausmann S, Steinman L, Wucherpfennig KW. Microbial peptides and superantigens in the pathogenesis of autoimmune diseases of the central nervous system. *Semin Immunol* 1998; 10:57±67.
- 70 McCormack JE, Callahan JE, Kappler J, Marrack PC. Profound deletion of mature T cells in vivo by chronic exposure to exogenous superantigen. *J Immunol* 1993; 150:3785±3792.
- 71 Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, Marrack P. Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 1993; 54:99±166.
- 72 Vanderlugt CL, Begolka WS, Neville KL, et al. The functional significance of epitope spreading and its regulation by co-stimulatory molecules. *Immunol Rev* 1998; 164:63±72.
- 73 Renno T, Acha-Orbea H. Superantigens in autoimmune diseases: still more shades of gray. *Immunol Rev* 1996; 154:175±191.

- 74 Paliard X, West SG, Lafferty JA, et al. Evidence for the effects of a superantigen in rheumatoid arthritis. *Science* 1991; 253:325±329.
- 75 Eugster HP, Frei K, Winkler F, et al. Superantigen overcomes resistance of IL-6-deficient mice towards MOG-induced EAE by a TNFR1 controlled pathway. *Eur J Immunol* 2001; 31:2302±2312.
- 76 Jorens PG, VanderBorghet A, Ceulemans B, et al. Encephalomyelitis associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 2000; 54:1433±1441.
- 77 Fukazawa T, Hamada T, Kikuchi S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:203±204.
- 78 Leonardi A, Arata L, Farinelli M, et al. Cerebrospinal fluid and neuropathological study in Devic's syndrome. Evidence of intrathecal immune activation. *J Neurol Sci* 1987; 82:281±290.
- 79 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.
- 80 Reindl M, Linington C, Brehm U, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999; 122:2047±2056.
- 81 Haase CG, Schmidt S. Detection of brain-specific autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, S100beta and myelin basic protein in patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurosci Lett* 2001; 307:131±133.
- 82 Tippett DS, Fishman PS, Panitch HS. Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 1991; 41:703±706.
- 83 Pandit L, Rao S. Recurrent myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:336±338.
- 84 Garcia-Merino A, Blasco MR. Recurrent transverse myelitis with unusual long-standing Gd-DTPA enhancement. *J Neurol* 2000; 247:550±551.
- 85 Renard JL, Guillamo JS, Ramirez JM, et al. Acute transverse cervical myelitis following hepatitis B vaccination. Evolution of anti-HBs antibodies [in French]. *Presse Med* 1999; 28:1290±1292.
- 86 Matsui M, Kakigi R, Watanabe S, Kuroda Y. Recurrent demyelinating transverse myelitis in a high titer HBs-antigen carrier. *J Neurol Sci* 1996; 139:235±237.
- 87 Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, Tobimatsu S. Acute myelitis with hyperIgEaemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:676±679.
- 88 **Kikuchi H, Osoegawa M, Ochi H, et al. Spinal cord lesions of myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE (atopic myelitis) manifest eosinophilic inflammation. J Neurol Sci 2001; 183:73±78.**
- 89 This is the second in a series of reports from this group that proposes a pathogenic role for IgE and eosinophils in ATM. This report presents biopsy specimens from two patients, thereby providing a unique look into immunopathogenesis.
- 90 Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. Hyperprolactinemia in opticospinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39:296±299.
- 91 Vernant JC, Cabre P, Smadja D, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997; 48:58±64.
- 92 DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7:1189±1193.
- 93 **Williamson RA, Burgoon MP, Owens GP, et al. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98:1793±1798.**
- 94 **Defresne P, Meyer L, Tardieu M, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:272±274.**
- 95 **This non-controlled study showed a role for intravenous methylprednisolone in children with ATM. It is suggestive, but we disagree with the authors that the data supporting a beneficial effect**

are so strong that consideration of a randomized, placebo-controlled trial is not warranted.

96 Kalita J, Misra UK. Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord* 2001; 39:471±476.

97 A better study of a potential role for methylprednisolone in that it incorporates electrophysiological studies at entry and at follow-up.

98 Lahat E, Pillar G, Ravid S, et al. Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 1998; 19:279±282.

99 Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25:467±473.

100 Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, et al. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98:32±41.

101 Inslight DV, Stein AB, Pomerantz F, Ragnarsson KT. Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:456±459.

102 Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878±886.

103 Celik Y, Tabak F, Mert A, et al. Transverse myelitis caused by Varicella. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103:260±261.

104 Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, et al. CSF filtration is an effective treatment of

Guillain±BarreÂ syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57:774±780.

105 This is a novel study examining CSF filtration in patients with GBS compared with the accepted therapy, plasma exchange. The exciting finding was that CSF filtration ± accomplished by repeated exchange through a filter designed to remove cells, bacteria, endotoxins, immunoglobulins and inflammatory mediators ± is as effective as plasma exchange. If confirmed in larger studies, this would represent a major advance. Conceptually, this treatment would potentially be even more effective in ATM patients. *Inflammatory diseases* 346

106 Hauben E, Agranov E, Gothilf A, et al. Posttraumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J Clin Invest* 2001; 108:591±599.

One of several studies from the same group, this report shows a potential protective role for the immune system in traumatic spinal cord injury. Vaccination of rats after severe, incomplete spinal cord injury with myelin basic protein peptides resulted in improved behavioral and pathological outcomes. The authors suggest that regulatory T lymphocytes may enhance the endogenous reparative strategies invoked after such an injury.

107 Hauben E, Butovsky O, Nevo U, et al. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci* 2000; 20:6421±6430.

Immunopathogenesis of acute transverse myelitis
Kerr and Aytety 347

Tavola 1 – Criteri Diagnostici

Criteri di inclusione

- (1) Sviluppo di disfunzioni sensoriali, motorie e autonome attribuibili al midollo spinale
- (2) Sintomi bilaterali (non necessariamente simmetrici)
- (3) Definizione nitida del livello sensitivo interessato
- (4) Esclusione di eziologia da compressione assiale esterna confermata da esami neurologici per immagini (Risonanza Magnetica Nucleare RMN o mielografia; Tomografia Computerizzata CT non adeguata)
- (5) Evidenza infiammatoria midollare confermata da pleocitosi o Indice elevato di IgG da analisi del LCR o RMN con mezzo di contrasto (gadolinio). Se al primordio della sintomatologia non sussistono evidenze concordanti con i criteri infiammatori, ripetere tra il 2 e il 7 giorno successivo alla comparsa dei criteri di cui sopra la RMN e la puntura lombare PL.
- (6) Monitoraggio della regressione tra 4 ore e i 21 giorni successivi all'esordio sintomatologico (se il paziente riporta un risveglio dei sintomi, questi devono acquisire maggiore consistenza dal momento del risveglio)

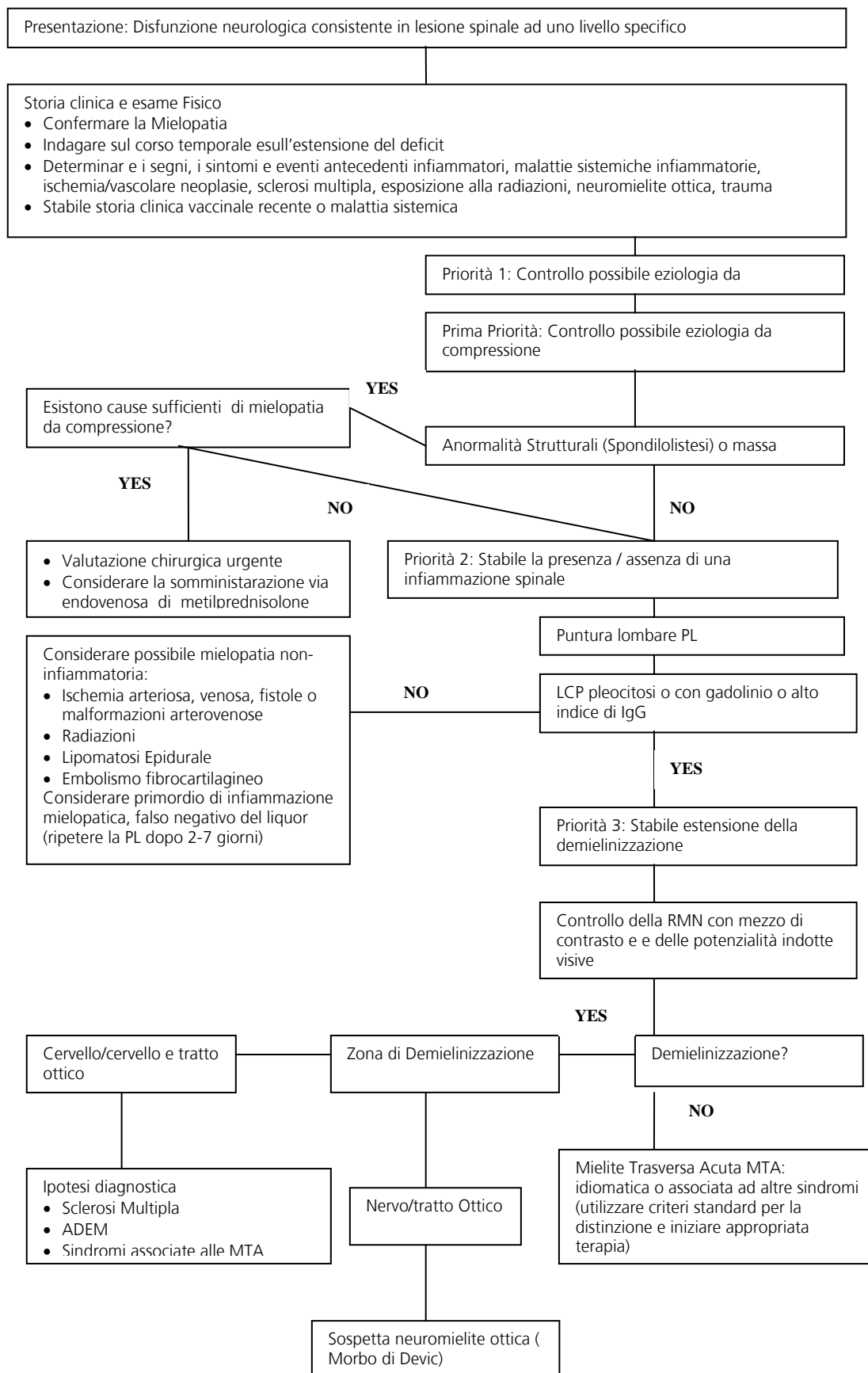
Criteri di esclusione

- 1 Storia clinica di radiazioni spinali (antecedente di 10 anni)
- 2 Distribuzione arteriosa pulita deficit clinico consistente con trombosi anteriore dell'arteria spinale
- 3 Anormale svuotamento dei fluidi spinali (malformazione arterovenosa MAV)
- 4 Evidenza sierologica o clinica di malattie del tessuto connettivo (Sarcoidosi, Sindrome di Behcet, Sindrome di Sjogren, LES, disordine misto dei tessuti connettivi, ecc.)^a
- 5 Malattie del SNC (Sifilide, Sindorme 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, Coxsackie e Echo)^a
 - a) RMN del cervello anormale di sospetta SM
 - b) Storia clinica di Neurite Ottica apparente

MAV	Malformazione arterovenosa
CMV	Cytomegalovirus
SNC	Sistema Nervoso Centrale
LCR	Liquido Cefalo Rachidiano
LCS	Liquido Cerebro Spinale
CT	Tomografia Computerizzata
EBV	Virus di Epstein Barr
HHV	Virus Umano dell'Herpes
HSV	Herpes Simplex
HTLV	Virus della leucemia delle cellule
PL	Puntura Lombare
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
SM	Sclerosi Multipla
LES	Lupus Eritematoso Sistemico

^a Non sono escluse le patologie associate alla MTA

Tavola 2 – Linee Guida di Approccio Immediato per la diagnosi delle mielopatie



DECLINAZIONE DI RESPONSABILITA'

La Transverse Myelitis Association TMA non approva nessuna delle terapie, dei farmaci e dei prodotti riportati in questa documentazione. Le informazioni fornite hanno scopo puramente informativo. Pertanto raccomandiamo i lettori di consultare sempre e comunque il proprio medico specialista curante circa le terapie e i farmaci menzionati.