



The Transverse Myelitis Association

www.myelitys.org

"Mielite Trasversa" capitolo sulle attuali terapie delle sindromi neurologiche, Sesta Edizione

di Douglas Kerr MD/PhD

Editori Johnson, R.T, Griffin, J.W., & McArthur, J.C. Mosby Press, 2001

Caratteristiche Cliniche

La Mielite Trasversa (MT) è un processo infiammatorio acuto che colpisce un'area focale del midollo spinale. Clinicamente è caratterizzata da un progresso acuto o subacuto e da sintomi e segnali che indicano disfunzioni motorie e sensoriali dei nervi autonomici e di tratti nervosi midollari. In genere la disfunzione sensoriale segue un andamento progressivo crescente sino al raggiungimento di un picco massimo e, dalla RMN spinale e una puntura lombare è possibile individuare una infiammazione acuta. Per poter formulare una diagnosi certa di MT dovranno essere escluse altre patologie neurologiche note, come ad esempio la Mielopatia da compressione, la Sifilide, neoplasie maligne o malformazioni artero venose spinali MAV. La Mielopatia Trasversa è definita genericamente come una mielopatia acuta non-compressiva i cui sintomi suggeriscono una localizzazione rostrale circoscritta. I sintomi possono avere una progressione temporale che in alcuni soggetti varia da minuti ad alcune ore, in altri da giorni a settimane. Quando il massimo livello deficitario è raggiunto, circa il 50% dei pazienti ha perso la funzione motoria degli arti inferiori, quasi il 100% presenta una disfunzione urinaria di diverso grado e tra l'80-94% lamenta intorpidimento, parestesia o disestesia. I sintomi autonomici seppur in grado variabile consistono in: urgenza urinaria, incontinenza intestinale o vescicale, difficoltà o incapacità di svuotamento della vescica e

sensazione di svuotamento intestinale incompleta o stipsi.

Eziologia della MT

Non esiste una eziologia univoca per la MT; tuttavia di frequente la sindrome clinica può essere la conseguenza di un danno dei tessuti neuronali provocato da un agente infettivo o dal sistema immunitario o da entrambi. Molti casi clinici hanno origine parainfettiva e non di rado hanno luogo in seguito ad infezioni polmonari o a sindromi gastrointestinali. Minori sono i casi nei quali la MT è causata direttamente da una infezione batterica del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Una percentuale variabile tra il 30 e il 60% dei pazienti, sono soggetti prima dell'attacco (da 3-8 settimane) ad un corso infettivo confermato da evidenze sierologiche di infezione acuta (rosolia, morbillo, mononucleosi, influenza, gli enterovirus, micoplasma o epatite virale A, B e C). Altri agenti patogeni come ad esempio i virus dell'Herpes (il citomegalovirus CMV o HHV-5, il Virus della Varicella Zoster VZV, il Virus dell'herpes simplex HSV1 e HSV2, l'herpes virus umano HHV6, il Virus di Epstein-Barr EBV, il virus della leucemia delle cellule T HTLV-1 e il Virus dell'immunodeficienza Umana HIV-1) provocano una infezione diretta del midollo e possono causare la MT. Anche la *Borrelia burgdorferi* (la malattia di Lyme neuroborreliosi) e la *Treponema Pallidum* (la sifilide) sono state individuate come possibili

cause dirette di infezione al SNC e di MT. La MT è stata anche associata a patologie sistemiche autoimmuni come il Lupus Sistemico Eritematoso LES. Molti pazienti hanno mostrato una vasculite spinale focale associata ad una sintomatologia attiva di LES, mentre altri pazienti hanno mostrato la presenza di anticorpi antifosfolipidici o di altra tipologia sempre a questi ultimi correlata come ad esempio la beta-2-glicoproteina I. Entrambe le tipologie anticorpali sono correlate ad uno stato protrombotico e a trombosi microvascolare e, possono forse essere indice di uno stato patologico preesistente. Ai pazienti affetti da Mielopatia Trasversa viene spesso in ultima istanza diagnosticata la Sclerosi Multipla SM. Importante, nella formulazione della diagnosi differenziata della MT è l'ischemia del midollo spinale. Sono stati descritti, in pazienti con una iniziale diagnosi di MT, l'infarto arterioso, venoso e del cervello (ictus). L'infarto del midollo spinale causato da occlusione arteriosa, è molto comune nella zona anteriore dell'area midollare e causa un danno al segmento corticospinale, alle fibre nervose del tratto discendente urinario e intestinale e al tratto spinotalamico senza intaccare le funzionalità della colonna vertebrale posteriore.

Lungo l'asse rostro caudale, la maggior parte degli infarti arteriosi avviene nella regione T4-T10 a causa della scarsa affluenza sanguigna collaterale in questa zona del corpo che di norma riceve una doppia affluenza di sangue. L'infarto venoso può anche avvenire con deficit neurologici progressivi e spesso con una trasformazione emorragica riflessiva di ipertensione venosa persistente. Inoltre, le fistole arteriovenose durature, provocano una mielopatia ricorrente o intermittente che si manifesta generalmente in individui di sesso maschile tra i 40 e i 70 anni di età. La diagnosi sopradescritta, dovrebbe essere considerata per ogni paziente affetto da mielopatia ricorrente, dal momento che la chirurgia o la terapia endovascolare dell'aneurisma (embolia) può, in

alcuni soggetti, ripristinare le funzioni neurologiche

Valutazione dei pazienti affetti da MT

Ad ogni paziente del quale si sospetta una disfunzione acuta midollare deve essere garantita una valutazione tempestiva. Poiché raramente, agli esordi della malattia, si riscontrano contemporaneamente nei pazienti le tre tipologie disfunzionali (motoria, sensoriale e autonoma), i medici devono nel raccomandare l'approfondimento delle indagini cliniche, applicare un criterio di valutazione basato su indicatori a bassa soglia. Sfortunatamente, il dolore radicolare alla schiena è uno dei primi e dei più comuni sintomi non specifici dei pazienti affetti da MT. Tuttavia, se un paziente lamenta delle difficoltà di minzione, una incontinenza mai avuta prima o un dolore sensoriale trasversale (compressione simile ad un bendaggio, dolore o torpore) il medico dovrebbe immediatamente predisporre urgenti indagini di approfondimento. Allo stesso modo, una sintomatologia caratterizzata da una debolezza bilaterale ad ambedue gli arti inferiori in associazione con i sintomi sopraindicati, deve sollecitare una rapida valutazione di approfondimento diagnostico. A molti pazienti che presentano una parestesia a sviluppo progressivo rapido viene erroneamente diagnosticata la Sindrome di Guillain-Barre (SGB). Tuttavia, in contrasto con la SGB, la MT non è caratterizzata da una paralisi dei nervi del cranio, mentre la SGB si presenta raramente con una disfunzione urinaria e un dolore simile alla compressione. La valutazione iniziale dei pazienti con una mielopatia progressiva una eventuale causa strutturale-meccanica, come ad esempio un'ernia del disco, una frattura vertebrale patologica, un tumore, delle metastasi o una spondilostesia (si veda l'algoritmo della MT Acuta). Teoricamente una risonanza magnetica RMN eseguita con l'ausilio di un liquido di contrasto (gadolinio), dovrebbe essere eseguita a poche ore di

distanza dall'insorgere dei sintomi. Nel non sia possibile predisporre una tempestiva RMN, una Tomografia mielografia computerizzata o una Tomografia computerizzata spinale, possono essere una valida alternativa. Entrambi gli esami però hanno lo svantaggio di non poter essere utili ai fini di una valutazione patologica intramidollare, inoltre è buona norma sottoporre, in seguito alla fase acuta, tutti i pazienti con una diagnosi di MT ad una RMN nel più breve tempo possibile. Se cause ed impedimenti costringono ad un posticipo temporale degli esami clinici per immagini e il paziente manifesta una rapida progressione mielopatica, è raccomandabile la somministrazione del metilprednisolone nella seguente posologia: a meno di 3 ore dall'inizio dei sintomi 30mg/kg (in una unica dose) nella prima ora e 5.4mg/kg/ora nelle successive 23 ore; a distanza di 3-8 ore dai primi sintomi somministrare in una unica dose 30mg/kg, seguito da 5.4mg/kg/ora nelle successive 47 ore. Se si è identificato una mielopatia di origine strutturale-meccanica, dovrà necessariamente essere considerato un intervento neurochirurgico. Al contrario se non sussistono cagioni strutturali-meccaniche in quei pazienti con una mielopatia Trasversa progressiva acuta o sub-acuta, il trattamento terapeutico potrà essere modulato in base alle cause potenziali. Dovrebbero essere eseguiti esami di routine quali: una puntura lombare, un esame del liquido cerebrospinale, la ricerca delle bande oligoclonali, indici di immunoglobulina IgG, PCR (proteina c reattiva), gli anticorpali Lyme e mycoplasma e test di laboratorio di ricerca sulle malattie veneree VDRL. Benché questo elenco non è esaustivo, identifica quelle cause di Mielopatia Trasversa potenzialmente trattabili. A seconda del quadro clinico, ulteriori esami clinici sierologici aggiuntivi possono dare maggiori garanzie diagnostiche. Durante il periodo di attesa dei risultati degli esami sierologici e gli esami PCR, spesso iniziamo la somministrazione di aciclovir ad un dosaggio empirico (10mg/kg per via endovenosa tre

volte al giorno per 14-21 giorni), specialmente se anteriormente alla mielite, esiste una storia clinica di bruciori, dolore radicolare o zoster radicolare. Se il paziente presenta evidenze cliniche o radiologiche di mycoplasma, il trattamento terapeutico per la MT dovrà includere la doxiciclina (100mg per via orale due volte al dì), l'azitromicina (500mg una volta al dì e successivi 250mg al giorno per via orale). Similmente, nella scelta delle modalità terapeutiche, dovrà essere considerata l'eventuale aggiunta, per via endovenosa del ceftriaxone usato empiricamente per la diagnosi della malattia di Lyme (neuroborreliosi). Ai pazienti immunodepressi con una storia clinica di CMV (citomegalovirus) retinopatia o poliradiculopatia, dovrebbe essere somministrato il ganciclovir (5mg/kg per via endovenosa ogni 12 ore). Considerazioni relative ad una eziologia microbiologica della MT non deve dissuadere dall'impiegare dosi aggressive di corticosteroidi.

La somministrazione per via endovenosa di alti dosaggi di corticosteroidi ha spesso inizio dopo la formulazione di una diagnosi certa di MT; diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dei corticosteroidi nel migliorare la capacità di deambulazione e il recupero della funzione motoria del paziente. Molti medici iniziano il trattamento somministrando metilprednisolone (1000mg al giorno per via endovenosa per 5 giorni); questo regime terapeutico dovrebbe essere applicato alla maggior parte dei pazienti non appena viene formulata una ipotesi diagnostica di MT. Weinshenker ed i suoi colleghi, hanno riportato che una parte dei pazienti affetti da demielinizzazione idiopatica infiammatoria, intolleranti agli steroidi, rispondono piuttosto bene alla Plasmaferesi o "afèresi terapeutica". Di conseguenza, nella nostra clinica, ai pazienti affetti da MT Acuta è applicato un regime terapeutico basato su un corso di 5 giorni di metilprednisolone emisuccinato sodico (solumedrol) per via endovenosa seguito da plasmaferesi ad un volume 1.1 di plasma a giorni alterni per due

settimane. Attualmente, non è chiaro quando iniziare l'aferesi terapeutica; nella nostra clinica, prima di iniziare l'aferesi, attendiamo una settimana dalla fine del trattamento steroideo. Nei pazienti affetti da MT con una nota o sospetta patologia ai tessuti connettivi, come ad esempio il LES, l'indagine diagnostica dovrà privilegiare la ricerca di evidenze indicanti la presenza di una vasculite sistemica o una predisposizione pro-trombotica basata sugli anticorpi antifosfolipidici. Il sospetto di una eziologia vasculitica può avere fondamento ove vi sia evidenza di: riduzione della concentrazione di C4 nel sistema complementare, titolo di anticorpi anti-nucleo ANA alti, ematuria (presenza di sangue nelle urine), alta percentuale di sedimentazione eritrocitaria ESR o altre patologie sistemiche che denotano l'affezione da LES. Ai pazienti che rientrano nel suddetto quadro clinico, dovrà essere somministrata per via endovenosa un'alta dose di corticosteroidi e dovranno essere fatte le adeguate considerazioni per eseguire dei boli endovenosi di ciclofosfamide (500-1000mg/m²). Successivamente, potranno essere somministrati mensilmente ad un dosaggio modulato in modo tale da ottenere una bassa soglia di conteggio dei globuli bianchi (3000-4000/m³). I pazienti affetti da LES che presentano anticorpi antifosfolipidici, spesso riportano precedenti eventi trombotici arteriosi o venosi, perdita fetale o livedo reticularis (un disegno cutaneo dovuto alla dilatazione della rete capillare, che determina sulla pelle un disegno di tipo reticolare di colorito violaceo). Questi pazienti richiedono generalmente, al fine di prevenire un nuovo attacco di MT, una terapia farmaceutica anticoagulante.

Trattamento dei malati cronici di MT

Poiché la MT è di solito una patologia monofasica, il trattamento dei pazienti, in seguito ad un attacco con conseguenze acute, è focalizzato nella gestione dei sintomi. Molte delle strategie di gestione sono simili a quelle

applicate ai pazienti affetti da patologie traumatiche spinale, le quali non saranno oggetto di questo articolo (si veda il capitolo X e l'algoritmo della MT Cronica, riportato successivamente). Nella gestione dei pazienti affetti da MT, dovranno essere seguiti diversi principi guida. Qualora il paziente, sebbene con difficoltà, sia in grado di assumere o una posizione eretta o di camminare, dovrà sforzarsi di farlo almeno giornalmente. La postura verticale eretta costituisce un fattore critico sia per la buona conservazione della struttura osseo scheletrica e muscolare che per la reattività del sistema circolatorio. Inoltre diminuisce l'incidenza delle infezioni al tratto urinario e l'eventualità di trombosi venosa profonda. I pazienti potrebbero necessitare di ausili di sostegno ortopedici, come ad esempio una struttura di sostegno per stare in piedi o stampelle ortopediche particolari; potrebbe anche essere necessaria una terapia acquatica (si vedano i dettagli di seguito riportati) che possa facilitare il movimento. I pazienti affetti da MT devono anche essere sottoposti a controlli medici per sindromi depressive in quanto oltre ad essere spesso ricorrenti, costituiscono un impedimento alla completa rispondenza del soggetto ai regimi terapeutici di riabilitazione motoria, influenzando in maniera negativa il processo di ripresa. Un altro disturbo che di sovente affligge i malati di MT sono le disfunzioni sessuali; alcuni soggetti, affetti da disfunzioni erettili, hanno riscontrato un miglioramento generale della funzione sessuale, assumendo il sildenafil (viagra) (50-100mg 1 ora prima dell'atto sessuale). Inoltre, dovranno essere esaminati per l'osteoporosi anche se giovani, in quanto una ridotta o assenza della capacità di sostenere il peso del proprio corpo può provocare una accelerazione dell'erosione ossea. Una valutazione della densità ossea seguita da un regime terapeutico (Ca⁺⁺ 1000mg al giorno più Vitamina D 400 I.U/d ed eventualmente bifosfonati ridurrà la probabilità di fratture patologiche e di deterioramento funzionale.

Spesso, le conseguenti disfunzioni urinarie che affliggono taluni pazienti, evolvono nel tempo da atonicità della vescica a spasticità della stessa, ad episodi di incontinenza. Questa evoluzione è causata da una iperattività neurogenica del muscolo detrusore (il bicipite della vescica), la quale è una conseguenza del danno subito a carico delle fibre nervose discendenti che regolano la minzione. I pazienti con una MT sacrale (interessamento del cono midollare) possono riportare conseguenze permanenti, come ad esempio l'impossibilità di contrarre la vescica, se i neuroni motori inferiori che controllano la vescica hanno subito un danno. Sarà quindi necessaria, allo scopo di valutare il danno al tratto superiore, una ecografia renale che dovrà idealmente essere eseguita nei primi tre mesi; esami urodinamici aventi come finalità la valutazione della pressione di immagazzinamento e di svuotamento, come pure la sfinterometria istantaneo minzionale, dovranno invece essere eseguiti nell'arco dei primi sei mesi susseguenti l'insorgere della MT. Queste condizioni cliniche possono comportare un danno cronico di entrambi i tratti urinari (superiore ed inferiore) e sono spesso condizioni silenti. Dette valutazioni cliniche, aiutano il medico a formulare una terapia farmacologia mirata a massimizzare la funzione urinaria. L'obiettivo di gestire efficacemente la disfunzione urinaria è quello di abbassare la pressione di immagazzinamento dell'urina (<10-15cm nell'arco di 20 ore), di abbassare la pressione di svuotamento (<40-60cm in 20 ore negli uomini e <20-30cm in 20 ore nelle donne) e di ridurre il volume residuo (<50 100cc). Una semplice iperattività del detrusore può essere curata con farmaci anticolinergici, come ad esempio l'oxybutinina (Ditropam) a rilascio prolungato (5-10mg una o due volte al giorno) hyoscyamina (0.15-0.3 mg per via orale per via orale quattro volte al di) tolterodina (1-2mg due volte al giorno) o propantelina (15mg per via orale ogni 4-6 ore). Mentre i risultati della sfinterometria istantaneo minzionale sono necessari per valutare la necessità di un

consulto urologico e di terapie farmacologiche combinate. La stimolazione del nervo sacrale è una nuova promettente terapia, la quale può permettere al paziente di ridurre o eliminare la necessità della cateterizzazione intermittente.

I malati riportano spesso, come conseguenza della MT, una debolezza fisica permanente. Seguendo le tradizionali strategie terapeutiche di riabilitazione è possibile ottenere dei significativi miglioramenti funzionali, se ne raccomanda pertanto una applicazione d'attacco. L'idroterapia riabilitativa è di beneficio ai malati di MT ed in particolare migliora la funzione cardiovascolare, riduce la spasticità, ripristina la capacità di assumere la posizione verticale eretta e mantenere il senso dell'autosufficienza. Alcuni pazienti riportano miglioramenti significativi in termini di forza fisica e funzione urinaria assumendo la fampridina (4-aminopiridina). Questo farmaco, blocca i canali del potassio che inibiscono la ripolarizzazione elettrica dei neuroni. Il farmaco quindi amplifica la conduzione dei nervi danneggiati. Deve essere somministrato con cautela in quanto gli effetti collaterali potenziali includono parestesia, vertigini e capogiri, agitazione, aumento della pressione arteriosa, insonnia e mal di testa. Il dosaggio iniziale raccomandato di fampridina è 10mg al dì, titolato fino ad una dose giornaliera totale di 0.5-0.7mg/kg al dì. Dosaggi superiori a 0.8mg/kg al dì hanno dato evidenze di infarto cardiaco e devono di conseguenza essere evitate.

Il dolore o la distesia sono le conseguenze a lungo termine maggiormente debilitanti che affliggono circa il 40% dei malati di MT. La sintomatologia viene spesso gestita con la somministrazione di gabapentin (fino a 4800mg al giorno suddiviso in tre o quattro somministrazioni), di carbamazepina a rilascio prolungato (fino a 1200mg al giorno suddivisa in due somministrazioni), di nortriptilina (fino a 100mg al dì somministrata la sera) o di tramadolo (fino a 400mg al dì suddiviso in tre

o quattro somministrazioni). Di solito gli oppiacei non sono più efficaci dei farmaci sopramenzionati e dovrebbero essere per quanto possibile evitati in quanto causano effetti secondari quali la stipsi e la ritenzione urinaria. In alcuni soggetti, è stato riscontrato un notevole sollievo e con pochi effetti collaterali somministrando gli oppiacei per via intratecale, ossia mediante una pompa impiantabile. In alcune zone locali affette da disestesia, può essere applicata con efficacia, una stimolazione elettrica transcutanea (SETC). La stipsi, per alcuni malati di MT è un problema perenne e spesso rende necessaria una combinazione di stimolazione digitale cronica o una pulizia manuale del retto e lassativi. L'obiettivo gestionale della funzione intestinale è l'evacuazione regolare di feci compatte o semicompatte senza la necessità cronica di sforzo. Molti pazienti rispondono piuttosto bene ad un regime terapeutico di dulcolax (due confetti per via orale ogni sera). In aggiunta, l'uso intermittente di bisacodil in soluzione acquosa è altamente efficace nella maggior parte dei pazienti. La spasticità colpisce virtualmente tutti i pazienti affetti da MT e spesso ne limita la ripresa. I malati possono riportare rigidità e indolenzimento, tensione o spasmi dolorosi delle natiche e delle gambe. La spasticità, può limitare la deambulazione soprattutto su superfici di camminamento ondulate ed in seguito a stimoli che creano una destabilizzazione posturale. Nel 60% dei soggetti, come terapia iniziale viene spesso usato il baclofen (ad un dosaggio iniziale di 10mg al dì fino a 100mg). L'affaticamento e lo sviluppo progressivo di una debolezza fisica generale possono essere effetti potenziali. La Tizanidina (ad un dosaggio iniziale di 2mg al dì fino a 24-32mg al dì suddivisi in tre somministrazioni) è un farmaco che inibisce presinapticamente i motoneuroni del cordone spinale ed è teoricamente più specifico per gli interneuroni, rispetto al baclofen. Di conseguenza la tizanidina, potrebbe più difficilmente causare debolezza, ma il suo uso è ancora oggi piuttosto limitato a

causa dell'effetto collaterale di affaticamento che deriva dalla sua somministrazione. La somministrazione del Diazepam (iniziando con un dosaggio di 5mg, fino a 30-40mg suddivisi in tre dosi) può essere molto efficace in quei pazienti affetti da una spasticità, che non rispondono né alla tizanidina né al baclofen. I pazienti affetti da spasticità funzionalmente limitante che non rispondono alle terapie per bocca, la somministrazione intratecale di baclofen è una valida alternativa. In seguito ad una sperimentazione clinica sulla somministrazione del baclofen attraverso una iniezione lombare (50mcg e in caso di mancata efficacia da 75 fino a 100mcg) viene impiantata una pompa subcutanea la quale fa pervenire il baclofen direttamente al liquido cerebrospinale dalla zona lombare. La velocità di pompaggio può essere regolata dall'esterno e, la pompa deve essere riempita di nuovo, percutaneamente 3-5 volte all'anno. Gli effetti collaterali includono infezione e debolezza ma l'affaticamento e il peggioramento della stipsi sono generalmente rari.

Altre risorse

Transverse Myelitis Association
www.myelitis.org

Johns Hopkins Transverse Myelopathy Center
www.med.jhu.edu/jhtmc

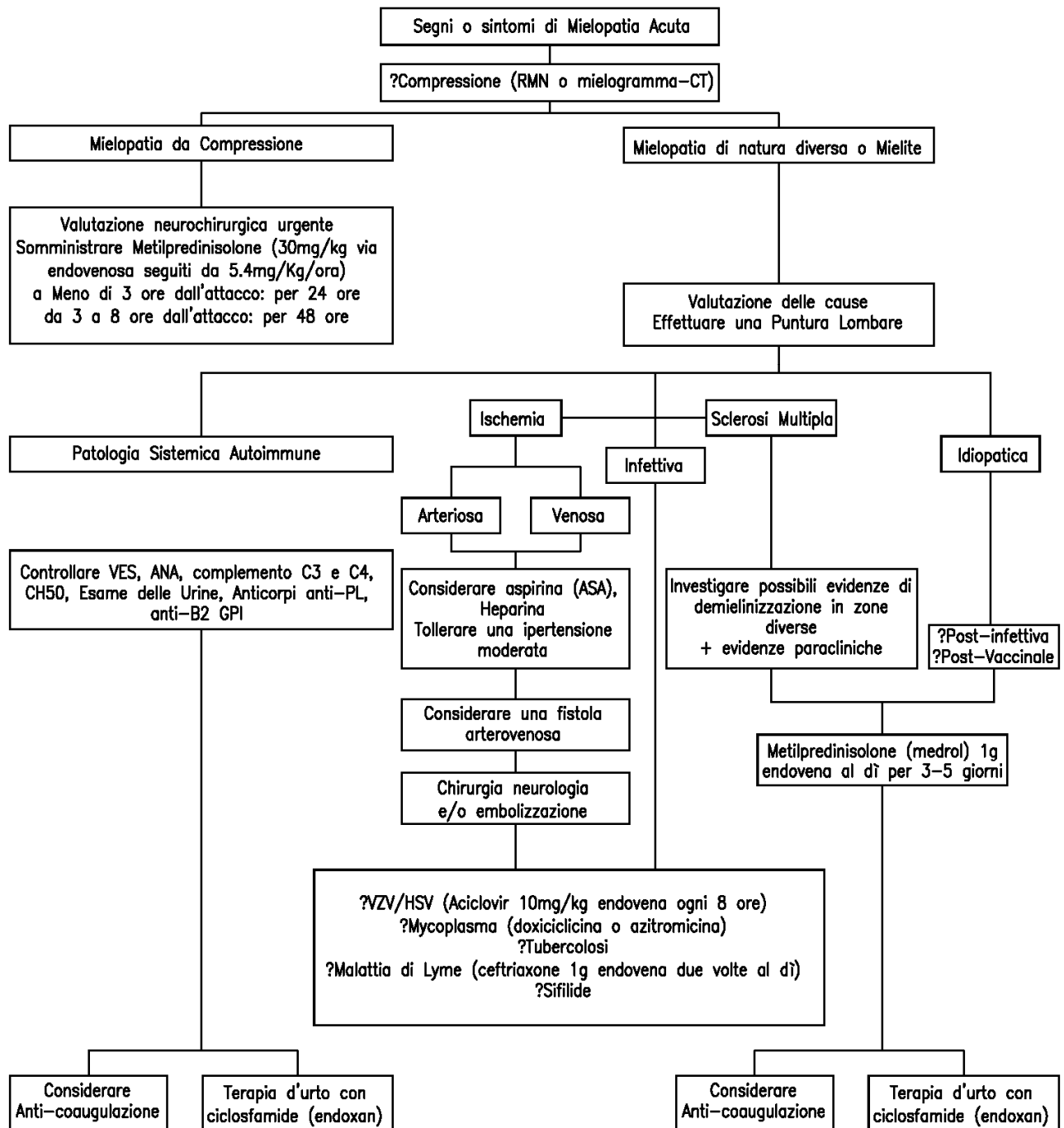


Figura 1 – Valutazione dei pazienti affetti da Myelopatia Acuta

ANA Anticorpi antinucleari VES Velocità di eritrosedimentazione CH50 ATTIVITÀ EMOLITICA DEL COMPLEMENTO GPI glicoproteina I VZV/HSV Virus della varicella Zoster /Herpes Simplex

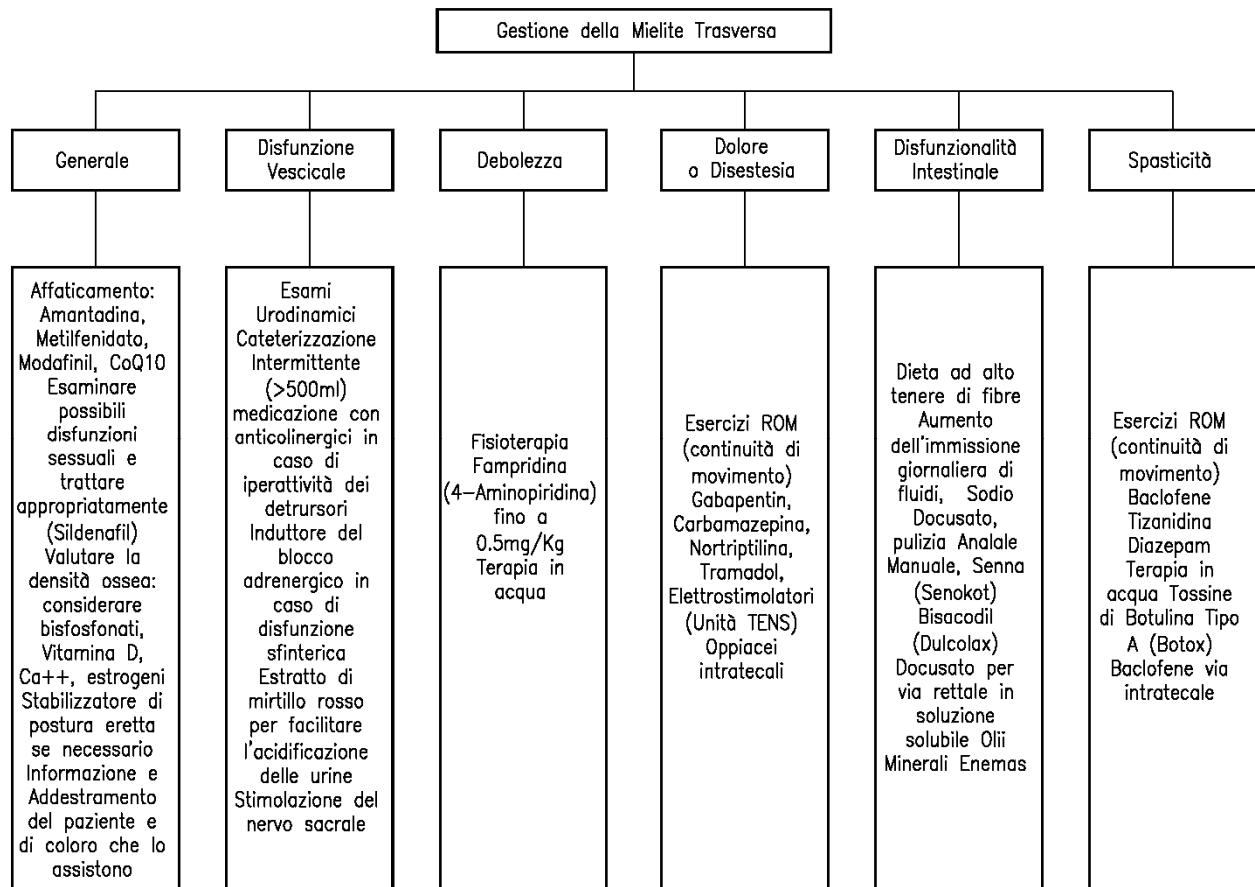


Figura 2 – Gestione dei pazienti affetti da MT