

Verso una diagnosi differenziale più efficace della SM

Dott. Michael Levy

Il Dott. Michael Levy è direttore della Clinica e del laboratorio di ricerca per la NMO, direttore di ricerca della Divisione di neuroimmunologia e malattie neuroinfettive presso il Massachusetts General Hospital e la Scuola di medicina di Harvard (Harvard Medical School) di Boston, Massachusetts, Stati Uniti. Con un particolare interesse nella cura di pazienti con malattie neuroimmunologiche rare, quali NMO, malattia da anticorpi anti-MOG [Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (glicoproteina oligodendrocitaria mielinica)], mielite trasversa, encefalomielite disseminata acuta e neurite ottica, il Dott. Levy è coinvolto in molteplici sperimentazioni cliniche ed è anche redattore della rivista Multiple Sclerosis and Related Disorders e di Neuroimmunology Reports.

Abstract.

Con un'ampia gamma di sindromi simili alla sclerosi multipla (SM), sia dal punto di vista clinico che alla diagnostica per immagini, e inoltre con la crescente disponibilità di trattamenti altamente specifici mirati a determinate vie molecolari, fare una diagnosi accurata è più importante che mai.

Le diagnosi differenziali neurologiche correlate alla SM sono spesso rare, ma non devono essere trascurate. Per evitare ritardi nelle cure appropriate a causa di una diagnosi iniziale inaccurata è utile rivedere e aggiornare la diagnosi differenziale.^{1,2}

Quali sono alcuni dei progressi fatti più di recente e quali sono le implicazioni per la cura del paziente?

Le due principali suddivisioni per la diagnosi differenziale

I disturbi e le sindromi che mimano la SM possono essere suddivisi in due gruppi principali:

- Malattie infiammatorie/autoimmuni che sono simili o che possono essere confuse con la SM
- Condizioni e sindromi non infiammatorie che possono presentarsi con sintomi o riscontri di diagnostica per immagini come quelli della SM

Questo è stato l'approccio strutturato adottato nella revisione recentemente pubblicata redatta con il mio collega del Massachusetts General Hospital/Scuola di medicina di Harvard (Harvard Medical School), il Dott. Julien Cavanagh.³

Per ciascun disturbo o sindrome che mima la SM l'articolo contiene informazioni esaustive su anamnesi, epidemiologia, caratteristiche cliniche, decorso tipico della malattia, riscontri nel liquido cerebrospinale (LCS), risultati della diagnostica per immagini e trattamento.

Qui illustrerò alcuni dei problemi chiave che abbiamo riscontrato e alcuni consigli pratici:

1. Malattie infiammatorie/autoimmuni

a. Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD)

La scoperta della neuromielite ottica (NMO) all'interno del più ampio gruppo delle malattie demielinizzanti ha costituito solo l'inizio della nostra capacità di suddividere l'intera torta delle malattie demielinizzanti in fette con specifici bersagli antigenici. In questo momento questa torta è costituita per il 98% dalla sclerosi multipla e per il 2% da altre patologie. All'interno di quel 2% la NMO è stata la prima a essere identificata con il bersaglio antigenico dell'acquaporina-4 (AQP4). Quasi l'80% dei pazienti affetti da NMOSD è positivo all'anticorpo anti-AQP4.

La seconda grande suddivisione della torta è arrivata dall'identificazione della malattia da anticorpi anti-MOG [Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (glicoproteina oligodendrocitaria mielinica)], dove il bersaglio è la glicoproteina oligodendrocitaria mielinica. Tra i pazienti con NMOSD senza l'anticorpo anti-AQP4, circa il 40% sarà positivo agli anticorpi anti-MOG. L'esame del sangue altamente specifico basato su cellule, sviluppato per MOG, si sta dimostrando molto utile nella pratica. Ci saranno altre suddivisioni della torta in arrivo, man mano che faremo ulteriori progressi nella ricerca molecolare e clinica.

Quando pensare all'NMOSD:

- Etnia africana, asiatica orientale o caraibica (AQP4)
- Attacco grave all'esordio
- Mielite estesa (su tre segmenti vertebrali)
- Neurite ottica grave, specialmente se bilaterale o posteriore (intracranica)
- Episodio con vomito incoercibile
- Pleiocitosi >50 cellule/ul senza bande oligoclonali nel liquido spinale
- Risonanza magnetica (RM) che mostra lesioni demielinizzanti a carico dell'area postrema (AQP4), dei peduncoli cerebellari (MOG), di più del 50% del nervo ottico, del midollo spinale su diversi segmenti vertebrali (AQP4), del cono midollare (MOG)

b. Altre cause infiammatorie di neurite ottica

Tra queste annoveriamo la neuropatia ottica infiammatoria recidivante cronica (Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy, CRION), il lupus e altre malattie infiammatorie sistemiche. Si tratta di un'area molto matura per lo sviluppo dei biomarcatori. La CRION sieronegativa per gli anticorpi anti-MOG o anti-AQP4 sembra costituire una popolazione di pazienti molto omogenea e ritengo che individuare un biomarcatore affidabile che ci aiuti a identificarla più rapidamente e facilmente sia solo una questione di tempo.

L'anticorpo anti-recettore della glicina è uno di questi biomarcatori che si dimostra promettente per alcune cause di neuropatia ottica e la ricerca in corso dovrebbe dimostrare se sia o meno ben correlato allo stato della malattia.

c. Encefalomielite demielinizzante acuta (Acute Demyelinating EncephaloMyelitis, ADEM)

L'ADEM si manifesta quasi sempre nei bambini e presenta una serie di manifestazioni neurologiche multifocali. È associata a precedente infezione nella maggior parte dei casi (fino al 75% dei casi secondo la ricerca, sebbene questa possa essere una sovrastima dovuta a distorsione da selezione).

Circa il 40% dei casi di ADEM è sieropositivo per MOG e il resto sembra essere più in linea con una malattia monofasica, un evento *tantum* con un esito generalmente ottimo e pochissimi danni a lungo termine. Quelli che risultano costantemente positivi agli anticorpi anti-MOG presentano un maggiore rischio di malattia recidivante, in particolare neurite ottica post-ADEM.

Quando pensare all'ADEM?

- Età <18 anni
- Sindrome a seguito di un episodio di malattia virale o vaccino
- I sintomi presenti includono encefalopatia, crisi epilettiche, afasia e/o atassia (tutti atipici per un episodio iniziale di SM)
- Lesioni demielinizzanti rapidamente progressive alla RM

d. Altre cause infiammatorie di demielinizzazione

Questo gruppo di malattie che imita la SM comprende:

- Encefaliti e mieliti autoimmuni e paraneoplastiche
- Infiammazione linfocitica cronica con enhancement perivascolare pontina sensibile agli steroidi (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Response to Steroids, CLIPPERS).

La CLIPPERS è una delle condizioni più rare e rimane un grande interrogativo su cosa sia esattamente. Non è ancora stato identificato alcun anticorpo e sicuramente i ricercatori stanno cercando anticorpi anti-MOG. La CLIPPERS è più che altro una sindrome clinica in cui riscontriamo un livello molto elevato di infiammazione nel liquido spinale associata a una RM con enhancement nel tronco encefalico, con riscontri clinici associati al tronco encefalico. Può darsi che ciò rappresenti una malattia a sé stante e che un giorno troveremo l'anticorpo anti-CLIPPERS, oppure può anche darsi che si tratti di una manifestazione di un'altra malattia come la malattia da anticorpi anti-MOG, ma è ancora tutto da vedere.

La neurosarcoïdosi è nell'elenco differenziale per molte malattie. Presenta alcuni riscontri chiave di diagnostica per immagini, come l'enhancement persistente alla RM. Un altro riscontro patognomonico della neurosarcoïdosi è stato il fatto che l'interruzione del trattamento prolungato tende a causare una riacutizzazione, ma la stessa sensibilità agli steroidi è stata ora osservata nella malattia da anticorpi anti-MOG, quindi sembra non essere esclusiva della neurosarcoïdosi. Questo dimostra semplicemente l'importanza di saperne di più su queste condizioni e sulle loro analogie e differenze.

2. Condizioni e sindromi non infiammatorie

Le malattie cliniche che mimano la SM in assenza di diagnostica per immagini a supporto includono la parestesia e i disturbi funzionali, mentre la diagnostica per immagini che fa sorgere il sospetto di

SM (una malattia della sostanza bianca simile alla SM) in assenza di un deficit neurologico può dipendere da malattia dei piccoli vasi e cefalee emicraniche.

La questione centrale in questo caso è il fatto che alcuni neuroimmunologi, che indagano sui disturbi infiammatori del sistema nervoso centrale (SNC), tendono a concentrarsi sulla ricerca di malattie infiammatorie, escludendo talvolta l'ipotesi delle malattie vascolari. Questo è un peccato, perché i risultati della diagnostica per immagini e le presentazioni cliniche delle malattie vascolari e infiammatorie sono caratterizzati da una significativa sovrapposizione. Dobbiamo sensibilizzare la comunità neuroimmunologica in merito all'importanza di considerare un'eziologia vascolare, senza concentrarsi esclusivamente sull'infiammazione.

Le lesioni da emicrania (piccole lesioni della sostanza bianca) vengono comunemente confuse con le lesioni da SM alla RM. Considerando che l'emicrania è relativamente comune e che i trattamenti per la SM non funzionano per l'emicrania (e viceversa), non riusciamo davvero a capire se stiamo facendo o meno una diagnosi errata, in entrambe le direzioni.

In generale, la diagnosi efficace, come sempre, richiede di incrociare i risultati degli esami di diagnostica per immagini con tutti gli altri dati.⁴⁻⁶

Approfondendo le nostre conoscenze sulle condizioni che mimano la SM e sviluppando trattamenti più specifici per tali condizioni, saremo in grado di fornire ai nostri pazienti diagnosi tempestivamente accurate e cure maggiormente efficaci.

Il futuro: rieducazione piuttosto che soppressione neuroimmunologica?

In termini di sviluppo di ulteriori nuovi trattamenti, è vero che stiamo identificando sempre di più i bersagli specifici del sistema immunitario in tutte queste condizioni. Possiamo quindi stratificare in base non solo a quel bersaglio immunologico, ma anche a fattori quali predisposizione genetica, razza, sesso ed età. Comprendiamo sempre meglio quali sono i farmaci che potrebbero essere più benefici per determinati pazienti.

Quindi, invece di fare di tutta fuor di bocca un fascio chiamato SM, siamo andati avanti, per cercare di comprendere tutti questi fattori predittivi, in modo che i pazienti possano ottenere gli esiti migliori.

Nella nostra ricerca su nuovi trattamenti stiamo studiando il potenziale di rieducare il sistema immunitario, un processo chiamato tollerizzazione. Anziché sopprimere ampie porzioni della risposta immunitaria per controllare la malattia, possiamo convincere il sistema immunitario che il bersaglio (che si tratti di MOG nella malattia da anticorpi anti-MOG o di AQP4 nella neuromielite ottica) non deve essere attaccato e che non deve intervenire.

Ci stiamo muovendo in questa direzione sui modelli murini in questo momento e ci auguriamo che molto presto si passi alla ricerca sull'uomo. C'è molto entusiasmo per questo metodo, specialmente nella malattia da anticorpi anti-MOG. Il modello murino di MOG è disponibile da molto tempo ed è stato utilizzato (in modo errato, come si è scoperto) per lo sviluppo di alcuni farmaci per la SM. Ora che riconosciamo la MOG come malattia a sé stante, abbiamo fatto un passo avanti nella

comprensione della patogenesi e del potenziale per questo tipo di trattamento. Può darsi inoltre che la MOG diventi la prima malattia autoimmune antigene-specifica a poter essere rieducata invece che soppressa.

È davvero un momento entusiasmante, poiché i progressi nella diagnostica per immagini e nelle scienze biologiche continuano ad aiutarci a perfezionare il nostro approccio alla diagnosi e alla gestione della SM e delle condizioni analoghe.

Messaggi principali

- Una vasta gamma di disturbi e sindromi somiglia alla SM, sia dal punto di vista clinico che alla diagnostica per immagini. La crescente disponibilità di trattamenti altamente specifici evidenzia l'importanza di formulare una diagnosi accurata.
- Un aggiornamento sulla diagnosi differenziale della SM ha evidenziato gli sviluppi nei due principali gruppi di malattie analoghe.
- Si tratta delle 1) malattie infiammatorie/autoimmuni che possono essere confuse con la SM e delle 2) condizioni/sindromi non infiammatorie che possono presentarsi con sintomi o risultati di diagnostica per immagini uguali a quelli della SM.

Poiché la nostra comprensione di queste condizioni analoghe aumenta grazie ai progressi nella ricerca, potremmo essere in grado di sviluppare terapie più mirate e anche approcci diversi, quali ad esempio la tollerizzazione (rieducazione del sistema immunitario, un metodo che mostra un potenziale nella malattia da anticorpi anti-MOG).