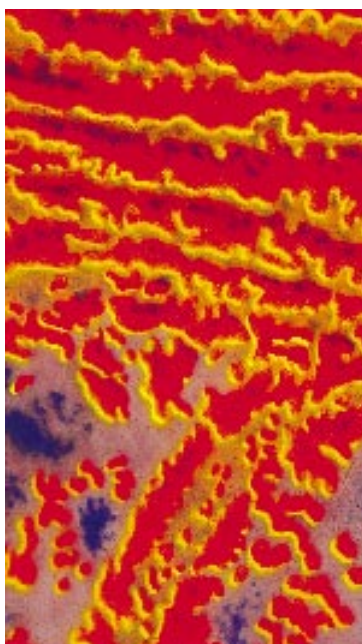


**FARMADES**  
Gruppo SCHERING

# Sclerosi Multipla

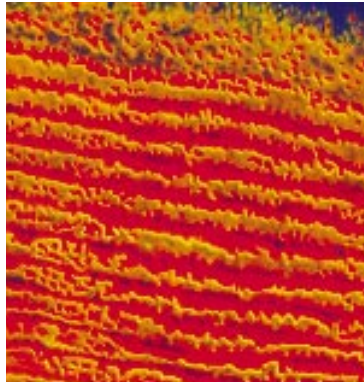
Collana Illustrata Con Diapositive



**Diagnosi e  
monitoraggio  
del decorso**

**5**

Illustrazione di copertina:  
Interpretazione artistica degli strati  
concentrici di mielina che avvolgono  
una fibra nervosa normale.



# Sclerosi Multipla

Collana Illustrata Con Diapositive

Autori:

**S.Poser**

(Diagnosi)

Neurologische Klinik und Poliklinik  
der Georg-August Universitaet,  
Goettingen, Germany

**D.W.Paty**

(Monitoraggio del decorso)

Department of Medicine,  
Division of Neurology,  
University of British Columbia,  
Canada

**Diagnosi e  
monitoraggio  
del decorso**

**5**



## Prefazione

Con l'affacciarsi di nuove terapie che prospettano la speranza di migliorare il futuro dei pazienti affetti da sclerosi multipla (SM), diventa sempre più importante porre la diagnosi di questa malattia con precisione e disporre di metodiche che consentano di monitorare in maniera affidabile il suo decorso. La Dottoressa Sigrid Poser considera criticamente l'iter diagnostico, nonché l'eventuale necessità di riconsiderare la diagnosi. Il Dottor Donald Paty incentra invece la sua attenzione sulle difficoltà connesse con il monitoraggio clinico della malattia e sull'enorme progresso delle nostre conoscenze sulla fisiopatologia della SM che ha fatto seguito all'introduzione della risonanza magnetica.



Joël Oger MD, FRCP(C), Professore Associato di Neurologia,  
University of British Columbia/SM Clinica

## Notizie sugli autori

*Sigrid Poser è nata a Stoccarda, Germania, nel 1941. Ha studiato Medicina a Tuebingen, Erlangen, Amburgo, Vienna e Goettingen e si è laureata presso la Georg-August University di Goettingen nel 1967. Nel corso dei successivi due anni è stata nominata interno presso diversi ospedali tedeschi e ha effettuato il tirocinio a Lawrence, Massachusetts, USA. Nel 1970 ha fatto ritorno alla Clinica Neurologica e Psichiatrica dell'Ospedale Universitario della Georg-August University di Goettingen per la specializzazione in Neurologia e Psichiatria e nel 1975 ha conseguito l'abilitazione in Neurologia. Nominata Aiuto in questa Clinica nel 1976, attualmente è il capo dei Servizi ambulatoriali del Dipartimento di Neurologia. E' stata nominata Professore presso la Facoltà di Medicina nel 1980. Le attività di ricerca della Prof.a Poser si sono incentrate sulla diagnosi clinica e sulla documentazione delle malattie neurologiche, ed in particolare della SM. Ha partecipato a studi sulla terapia a lungo termine e a consultazioni medica dei pazienti con SM e sulla epidemiologia di questa malattia.*

*Donald Winston Paty, MD FRCP(C), è nato a Pechino, Cina, nel 1936 e ha conseguito la laurea in Medicina presso la Emory University ad Atlanta, Georgia. Dopo aver praticato medicina nel corpo volontari per la pace in Malaysia per due anni, ha completato la sua specializzazione in Neurologia e il suo training di ricerca in neuroimmunologia in USA e in Inghilterra. Sebbene mantenga la sua cittadinanza statunitense, il Dottor Paty vive e lavora in Canada dal 1972. Ha cominciato la carriera professionale come Assistant Professor presso l'Università del Western Ontario nel 1972 ed ha quindi rapidamente conseguito la posizione di Professor. Dal 1980 è Professore capo di Neurologia e Direttore dei programmi di ricerca sulla SM presso l'Università della British Columbia. I suoi maggiori contributi alla ricerca sono costituiti dagli studi sulle funzioni immunitarie nella SM; ha inoltre contribuito alla istituzione dei Centri per la sclerosi multipla in Canada, all'utilizzo delle basi di dati computerizzate per lo studio della storia naturale della SM e, ciò che probabilmente è ancora più importante, per lo studio della evoluzione spontanea delle lesioni della SM, così come vengono evidenziate dalla risonanza magnetica. Il Dott. Paty è autore di oltre 350 pubblicazioni, di capitoli e di libri. E' membro di numerose società professionali e associazioni culturali, e figura nei comitati editoriali e nel direttivo di numerosi comitati, riviste e società nazionali ed internazionali.*

Materiale educativo prodotto dalla Schering AG.

Prima edizione 1995.

Le opinioni espresse nell'ambito del presente programma didattico non corrispondono necessariamente a quelle della Pope Woodhead & Associates o della Schering AG.

©1995 Schering AG. Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte del seguente volume può essere riprodotta o trasmessa in alcuna forma o con alcun mezzo elettronico o meccanico, compresi fotocopiatura, registrazione e qualsiasi altro sistema di archiviazione e recupero dati, senza il permesso della Schering AG.



## Indice

**Introduzione** \_\_\_\_\_ **i**

**Notizie sugli autori** \_\_\_\_\_ **i**

**Indice delle figure** \_\_\_\_\_ **1**

**Diagnosi nella sclerosi multipla** \_\_\_\_\_ **2**

    Criteri diagnostici

    Sistemi di criteri diagnostici

    Segni e sintomi della SM

    Metodiche diagnostiche

    Diagnosi differenziale

    La diagnosi e il paziente

    Indicatori di malattia

    Diagnosi: prospettive future

**Monitoraggio del decorso nella sclerosi multipla** \_\_\_\_\_ **24**

    Perché monitorare il decorso della SM?

    Come si può monitorare il decorso della SM?

    L'impatto della risonanza magnetica

    Monitoraggio del decorso: prospettive future

**Bibliografia** \_\_\_\_\_ **34**

## Indice delle figure

5.1 Criteri diagnostici essenziali nella SM

5.2 A quale utilizzo si prestano i sistemi di criteri diagnostici?

5.3 Criteri di Poser

5.4 I sintomi della SM all'esordio e durante l'intero decorso della malattia

5.5 Reversibilità dei sintomi della SM

5.6 Come fare diagnosi di SM

5.7 L'elettroforesi del liquor cefalo-rachidiano evidenzia la presenza di bande oligoclonali IgG

5.8 Vantaggi e limiti delle metodiche diagnostiche nella SM - i potenziali evocati

5.9 Vantaggi e limiti delle metodiche diagnostiche nella SM-RM

5.10 Vantaggi e limiti delle metodiche diagnostiche nella SM - studi sul liquor

5.11 Caratteristiche che indicano la necessità di rivedere criticamente la diagnosi di SM

5.12 Malattie spesso erroneamente diagnosticate come SM

5.13 La diagnosi e il paziente - riassunto

5.14 Potenziali indicatori di malattia nella SM

5.15 Perché monitorare il decorso della SM?

5.16 Monitoraggio acuto dell'attività di malattia nella SM

5.17 Evoluzione di una singola lesione nella SM monitorata alla RM

5.18 RM e quadro clinico nella SM di tipo recidivante

5.19 Lesioni della SM alla RM pesata in T2 senza mezzo di contrasto e alla RM pesata in T1 dopo mezzo di contrasto Gd-DTPA

5.20 Monitoraggio cronico dell'attività di malattia nella SM

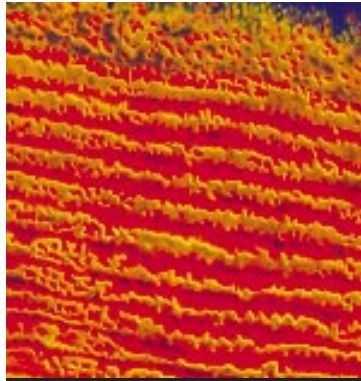
5.21 Principi di funzionamento della RM

5.22 Vantaggi e limiti della RM nella SM

5.23 Prospettive future del monitoraggio del decorso della SM - la clinica

5.24 Prospettive future del monitoraggio del decorso della SM - la risonanza magnetica





## Diagnosi nella sclerosi multipla

La diagnosi di SM è costellata di difficoltà; i sintomi che si osservano all'inizio della malattia e durante il suo decorso variano ampiamente da un individuo all'altro. Tale variabilità è così elevata che, in casi eccezionali, possono essere necessari degli anni per porre o confermare questa diagnosi. Va aggiunto poi che in molti casi, essendo l'idea di essere affetti da SM così terrificante per i pazienti, i medici preferiscono essere assolutamente certi di questa diagnosi prima di informarne il paziente. La diagnosi di SM deve basarsi sui criteri clinici accettati e richiede che l'interpretazione delle evidenze a supporto di tale diagnosi, raccolte da fonti diverse, sia fatta da un neurologo che abbia una particolare esperienza in questo campo.

Figura  
5.1

- Due o più lesioni del SNC disseminate nel tempo e nello spazio
- Esclusione delle malattie che presentano un quadro clinico analogo

*Criteri diagnostici essenziali nella SM*



## Criteri diagnostici

### Perché è necessario disporre di criteri diagnostici?

Figura  
5.1

In breve, i criteri diagnostici forniscono una sorta di guida che aiuta il neurologo a ridurre al minimo il numero dei casi non confermati o con diagnosi errata. L'iter diagnostico nella SM è un processo estremamente complicato, che si avvia nel momento in cui nella mente del medico insorge il sospetto che il paziente possa essere affetto da questa malattia.<sup>1</sup>

Tra i numerosi fattori che rendono difficile una diagnosi certa di SM figurano:

- variabilità dei sintomi
- presenza di sintomi comuni alla SM e ad altre malattie
- incapacità di qualsiasi test di laboratorio attualmente disponibile di escludere la diagnosi di numerose affezioni diverse dalla SM o di confermare in maniera inequivocabile la diagnosi di SM.

Di qui la necessità di fissare una serie di criteri sui quali basare la diagnosi di SM.

I criteri diagnostici essenziali sono:

- dimostrazione di due o più lesioni a carico del sistema nervoso centrale (SNC) disseminate nel tempo e nello spazio
- esclusione di altre affezioni che possono determinare un quadro clinico analogo.

Se queste due condizioni vengono soddisfatte, la diagnosi di SM può essere considerata certa indipendentemente da eventuali criteri addizionali. Questi due criteri costituiscono la base di tutti i sistemi di criteri diagnostici per la SM.

## Sistemi di criteri diagnostici

### A quali fini possono essere utilizzati i sistemi di criteri diagnostici?

Figura  
5.2

Sono stati proposti vari sistemi di criteri diagnostici. A prescindere dallo scopo evidente di

stabilire che cosa non va nel paziente in esame, questi sistemi hanno lo scopo di servire a svariati scopi:

- determinare la miglior strategia di "management" del paziente
- monitorare il decorso della malattia
- ottenere dati comparabili nell'ambito di studi epidemiologici internazionali
- effettuare una diagnosi differenziale tra la SM e altre affezioni che presentano analogo andamento sintomatologico e/o di decorso
- stabilire il grado di correlazione esistente tra i dati di laboratorio e quelli clinici
- garantire che le sperimentazioni terapeutiche includano soltanto pazienti con una diagnosi certa di SM.<sup>1</sup>

### I primi sistemi di criteri diagnostici

Alcuni di questi sistemi riconoscono la

possibilità di errori diagnostici accettando una diagnosi certa di SM soltanto dopo l'esame autoptico e non in base alle sole evidenze cliniche.<sup>1</sup> Questi sistemi concedono scarsa importanza ai reperti di laboratorio, se non nel caso in cui sussistano dei dubbi dopo aver considerato l'anamnesi e i segni obiettivi.

Questi vecchi sistemi di criteri diagnostici presentavano numerosi inconvenienti. L'inclusione di categorie di malattia quali "precoce", "latente", "possibile" o anche "probabile" e "definita" (certa) potevano lasciare il paziente in uno stato di incertezza e di confusione. L'ambigua definizione di varie categorie di malattia all'interno di un sistema poteva condurre ad un errore di interpretazione da parte di medici non esperti nella diagnosi di SM.<sup>1</sup>

### Sistemi attualmente utilizzati

I sistemi di criteri diagnostici attualmente utilizzati sono stati messi a punto allo scopo di consentire l'identificazione dei casi di SM definita ai fini della inclusione dei pazienti nelle sperimentazioni terapeutiche<sup>1</sup>, tuttavia sono stati in seguito utilizzati in maniera molto più ampia.

I criteri proposti da Schumacher *e coll.* identificano i casi di SM definita soltanto in base a criteri clinici.<sup>2</sup> Questo sistema richiede che siano soddisfatti i seguenti 6 criteri clinici perché si possa parlare di SM clinicamente definita:

1. Alterazioni oggettive attribuibili a disfunzione del SNC sono presenti all'esame neurologico.
2. L'esame neurologico o l'anamnesi forniscono evidenza dell'interessamento di due o più aree distinte del SNC.
3. I segni neurologici sono dovuti a lesioni localizzate prevalentemente a livello della sostanza bianca.
4. Due o più episodi di aggravamento separati da almeno un mese e che durano almeno 24 ore oppure progressione lenta o a gradini di segni e sintomi nell'arco di almeno 6 mesi.

Figura  
5.2

#### Possono servire a:

- Individuare la miglior strategia di "management" del paziente
- Monitorare il decorso della malattia nei singoli casi
- Ottenere dati comparabili nell'ambito di studi epidemiologici internazionali
- Effettuare una diagnosi differenziale fra la SM e le malattie con sintomi di esordio e/o decorso analoghi
- Determinare il grado di correlazione esistente tra i dati di laboratorio e quelli clinici
- Garantire che le sperimentazioni terapeutiche includano soltanto pazienti con diagnosi certa di SM

A quale utilizzo si prestano i sistemi di criteri diagnostici?



- 5. L'età del paziente all'esordio della malattia è compresa tra i 10 ed i 50 anni.
- 6. Non esiste una spiegazione migliore per i segni e sintomi presentati dal paziente.<sup>2</sup>

Nell'ambito di questo sistema, l'osservazione di sintomi suggestivi di SM in assenza di un'evidenza neurologica delle lesioni è insufficiente a corroborare una diagnosi definitiva di SM. Inoltre bisogna fare attenzione che i segni neurologici apparentemente causati da lesioni distinte non siano in realtà dovuti ad una lesione singola.

In questo sistema i dati di laboratorio non vengono usati per confermare la diagnosi. Tuttavia essi possono fornire un supporto alla diagnosi o servire ad escludere affezioni di altra natura. Inevitabilmente, alcuni pazienti con SM non rientrano in questi rigidi criteri.

### Criteri di Poser

**Figura 5.3** Le più recenti revisioni dei criteri diagnostici di SM, i criteri di Poser, aumentano l'affidabilità dei test di laboratorio e dei test paraclinici.<sup>3</sup> Essi ammettono l'evidenza di un interessamento subclinico dimostrato mediante:

- potenziali evocati
- risonanza magnetica (RM)

- test immunologici sul liquido cefalorachidiano.<sup>3</sup>

I criteri di Poser consentono di dividere i casi di SM in due categorie principali: SM definita o probabile. Ciascuna di queste due categorie può essere a sua volta suddivisa in altre due categorie, con supporto clinico o con supporto di laboratorio, a seconda del tipo di evidenza che supporta la diagnosi.<sup>3</sup> L'utilizzo dei criteri di Poser consente di superare o ridurre due dei principali problemi connessi con i più vecchi sistemi di criteri diagnostici, e più esattamente:

- la confusione ingenerata dai diversi sistemi che utilizzano la stessa terminologia per descrivere manifestazioni diverse della malattia
- l'interpretazione soggettiva.<sup>3</sup>

Va notato che Poser definisce il termine "supporto di laboratorio" come la presenza di bande oligoclonali o l'aumentata produzione di IgG all'esame del liquor.<sup>3</sup> Altre indagini diagnostiche (come i potenziali evocati e la risonanza magnetica) sono considerate come una estensione dell'esame clinico (test paraclinici).<sup>3</sup>

### Come possono essere utilizzati i sistemi di criteri diagnostici?

Nonostante il loro valore quale metodo per una razionalizzazione della diagnosi di SM, anche i sistemi di criteri diagnostici attualmente impiegati hanno dei limiti (ad esempio, non è chiaro come si possa monitorare il decorso della forma primaria progressiva); inoltre anche affezioni diverse dalla SM possono soddisfare questi criteri diagnostici.

Forse non è realistico attendersi che i criteri diagnostici attualmente esistenti possano includere tutte le possibili forme cliniche di una malattia così altamente variabile come la SM. Questo stato di cose rimarrà inalterato finché non saranno disponibili dei test diagnostici specifici per la SM. Nel frattempo, il giudizio da parte di un neurologo esperto in SM rimane il

Figura 5.3

Categoria di SM	Attacchi*	Evidenza di lesioni distinte		Liquor BO/IgG
		Clinica	Paraclinica	
<b>A Clinicamente definita:</b>				
SM-CD A1	2	2		
SM-CD A2	2	1 e 1		
<b>B Definita con supporto di laboratorio:</b>				
SM-DSL B1	2	1 oppure 1		+
SM-DSL B2	1	2		+
SM-DSL B3	1	1 e 1		+
<b>C Clinicamente probabile:</b>				
SM-CP C1	2	1		
SM-CP C2	1	2		
SM-CP C3	1	1 e 1		
<b>D Probabile con supporto di laboratorio:</b>				
SM-PSL D1	2			

\*Quando si richiede l'evidenza di due attacchi questi devono interessare aree separate del SNC BO/IgG= bande oligoclonali oppure aumentata concentrazione IgG

Criteri di Poser



fattore fondamentale per porre una diagnosi di certezza.<sup>1</sup>

## Segni e sintomi nella SM

La SM può colpire qualsiasi area del sistema nervoso, pertanto i pazienti possono presentare un'ampia varietà di segni e sintomi neurologici. Tuttavia le aree di demielinizzazione non sono distribuite del tutto a caso, perciò alcune aree sono particolarmente vulnerabili. Quindi i segni e i sintomi più spesso osservati all'esordio della malattia sono dovuti a demielinizzazione di queste aree vulnerabili (Si noti che nel testo che segue il termine sintomo è usato per indicare sia i segni che i sintomi).

### Sintomi all'esordio della malattia

Figura  
5.4

I disturbi visivi, sensitivi o motori isolati spesso sono i primi sintomi della SM.

Questi sintomi possono essere tipici e facilmente identificabili oppure atipici e difficili da correlare con la SM.

All'esordio della malattia alcuni sintomi sembrano essere più frequenti di altri.<sup>1</sup> Esiste un ampio accordo tra i vari gruppi di studio su quali siano sintomi più frequenti all'esordio della malattia:

- neurite ottica

- disturbi sensitivo-motori degli arti
- sintomi riferibili a lesione del troncoencefalo o del cervelletto.

Si tratta tuttavia di studi non esenti da qualche possibilità di errore.<sup>1</sup> E' importante ricordare che:

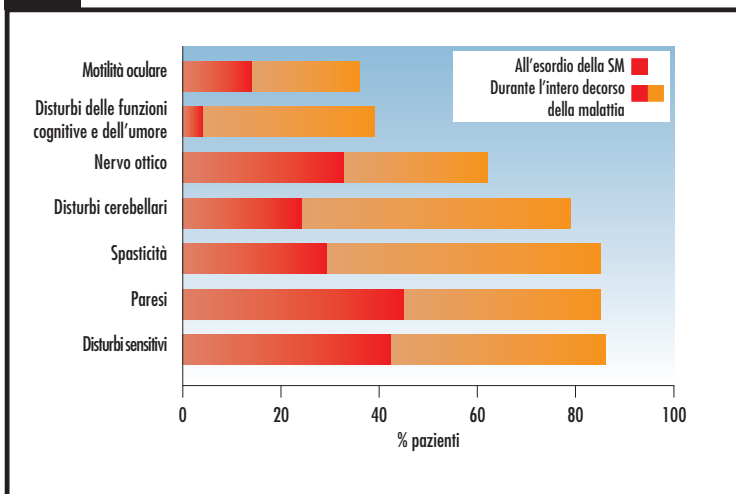
- per lo più le notizie circa i sintomi iniziali sono raccolte in maniera retrospettiva
- i sintomi iniziali possono non essere riconosciuti come tali
- le cartelle mediche possono essere incomplete
- il confronto tra i vari studi può essere difficile, date le differenze esistenti nei metodi di selezione dei pazienti
- i criteri diagnostici possono variare da uno studio all'altro; ad esempio, i casi di SM "possibile" possono essere inclusi o meno
- i titoli sotto i quali i particolari sintomi vengono elencati possono variare da uno studio all'altro.

Recentemente Poser ha proposto un elenco di sintomi allo scopo di meglio definire l'esordio clinico della SM (soltanto nei casi diagnosticati come SM definita o probabile).<sup>6</sup> I sintomi che possono essere considerati associati con all'esordio della SM vengono divisi in due tipi, definiti e possibili.

- Sintomi definiti di SM (neurite ottica retrobulbare unilaterale, episodio transitorio di parola scandita, sindrome della mano inutile sensitiva): devono durare almeno 24 ore.
- Sintomi possibili di SM (ad esempio, paralisi facciale unilaterale, crisi toniche dolorose, disfunzione erettile di natura organica): possono essere utilizzati come indici di esordio della malattia soltanto se i sintomi definiti fanno seguito entro 2 anni.

E' difficile essere sicuri della frequenza di specifici segni e sintomi in determinati stadi di questa malattia. La certezza può essere raggiunta soltanto

Figura  
5.4



I sintomi della SM all'esordio e durante l'intero decorso della malattia



osservando i segni e i sintomi della SM lungo il suo intero decorso in un elevato numero di casi clinicamente definiti.<sup>1</sup>

Tuttavia sembra esistere una relazione tra l'età all'esordio della malattia e i sintomi iniziali.<sup>7</sup> La neurite ottica è caratteristica dell'esordio della malattia nei pazienti di età inferiore ai 30 anni. I sintomi motori ad esordio insidioso (ad esempio, mielopatia progressiva cronica) si osservano più frequentemente nei pazienti che presentano l'esordio della malattia nella III e nella IV decade.<sup>7</sup> Questa differenza dei sintomi iniziali può riflettere la variabilità delle manifestazioni cliniche della malattia che si osserva nei pazienti in cui la malattia esordisce tardivamente rispetto a quelli in cui esordisce precocemente (*vedi oltre*).

### Relazioni esistenti tra i sintomi iniziali della SM e la prognosi

In base alla recente letteratura esisterebbe una correlazione tra il tipo di sintomatologia osservata all'esordio della malattia e il successivo decorso: la presenza di sintomi sensitivi e visivi all'esordio comporta la prognosi migliore, la presenza di disturbi motori e cerebellari la peggiore.<sup>8,9</sup>

### Sintomi durante l'intero decorso della SM

Con il progredire della malattia, vari segni e sintomi fanno la loro comparsa. Questi dipendono soprattutto dalla funzione delle aree del sistema nervoso centrale colpite dalle lesioni. I sintomi più frequenti della SM sono dovuti a lesioni che colpiscono le vie sensitive, i nervi ottici e le vie piramidali (vie motrici).

#### Sintomi sensitivi

I sintomi sensitivi, sebbene osservati lungo tutto il decorso della SM, sono particolarmente frequenti all'esordio della malattia e nelle recidive precoci.<sup>1</sup>

Spesso il paziente riferisce parestesie o sensazioni abnormi. Queste possono essere avvertite come "punture di spillo", sensazioni di formicolio oppure come una varietà di altre strane sensazioni.

La perdita totale della sensibilità è rara. Generalmente il paziente è in grado di avvertire il tocco leggero o le punture di spillo ma queste vengono percepite in maniera in qualche modo distorta rispetto al normale.<sup>1</sup>

Il segno di Lhermitte (che va considerato come un sintomo più che un segno) è frequente nella SM, ma può verificarsi anche in altre malattie. Generalmente si presenta come una sensazione di formicolio di breve durata, simile ad una scossa elettrica che corre lungo la colonna vertebrale e gli arti inferiori e che compare in seguito a flessione del collo. Questo sintomo sembra essere il risultato della combinazione di una lesione del midollo spinale e di un fattore meccanico, probabilmente uno stiramento del midollo spinale.<sup>1,10</sup>

Il dolore cronico è frequente nella SM, tuttavia la sua genesi raramente viene chiarita. Spesso il dolore si manifesta come risultato indiretto della SM; ad esempio, la lombalgia può essere dovuta all'assunzione di una postura abnorme oppure ad una osteoporosi secondaria alla immobilizzazione e/o a frequenti cicli di trattamento con corticosteroidi. Un dolore disestesico a carico degli arti (sensazione abnorme e sgradevole avvertita in seguito al tocco della cute) è frequente e può durare anni. Questo sintomo può peggiorare durante le ore notturne oppure può essere aggravato dal calore.

Il dolore acuto è meno frequente. Si manifesta a carico dei bulbi oculari (neurite ottica), del volto (nevralgia del trigemino o *tic douloureux*), oppure come sensazione parossistica di bruciore a carico degli arti.<sup>1</sup>



### Neurite ottica

L'infiammazione del nervo ottico o neurite ottica è un altro dei sintomi che si possono manifestare anche in affezioni diverse dalla SM. Un episodio isolato di neurite ottica può essere ascrivibile a diverse malattie differenti dalla SM; ad esempio, al lupus eritematoso sistemico. Tuttavia gli episodi ricorrenti di neurite ottica sono quasi sempre dovuti alla SM.<sup>1</sup>

I sintomi visivi della neurite ottica possono essere estremamente lievi oppure molto gravi. Tipicamente, la neurite ottica esordisce con dolori periorbitari che compaiono con il movimento dei bulbi oculari, seguiti da una graduale diminuzione del visus. Il visus continua a peggiorare all'incirca per una settimana.<sup>1</sup> La gravità della perdita del visus varia da 0 alla cecità totale.<sup>11</sup> L'esame del fondo dell'occhio spesso rivela un edema del nervo ottico e i potenziali evocati visivi (VEP) sono spesso, anche se non sempre, anormali (*vedi oltre*).<sup>1,10</sup>

Generalmente il dolore della neurite ottica si risolve dopo pochi giorni e nella maggior dei casi segue un recupero totale del visus. Le segnalazioni relative alla durata media del tempo necessario per il ripristino totale della visione variano da paziente a paziente. Nella maggior parte dei casi, il miglioramento non si protrae per più di tre mesi e vi è scarsa probabilità di un ulteriore recupero dopo 6 mesi.<sup>1</sup> In alcuni casi, l'acuità visiva resta ridotta.

### Sintomi piramidali

Un deficit della forza muscolare (ipostenia) dovuto a lesione delle vie piramidali si verifica, prima o poi, in quasi tutti i pazienti con SM. Sebbene colpisca usualmente entrambi gli arti inferiori, sia pure con intensità differente, talvolta il deficit di forza colpisce soltanto un arto oppure una

gamba e un braccio (dello stesso emilato).<sup>1</sup> Frequentemente la segnalazione iniziale è costituita da deficit di forza o affaticamento secondario allo sforzo. Questi sintomi generalmente si aggravano fino a che il deficit di forza diventa permanente. Talora, l'esordio dell'ipostenia è improvviso e ciò causa una confusione diagnostica con l'ictus.<sup>1</sup>

La lesione piramidale è responsabile anche della spasticità (aumento del tono muscolare), che è la causa principale di disabilità nei pazienti con SM. Il paziente presenta difficoltà a camminare a causa della rigidità degli arti inferiori.<sup>1</sup> Il tono muscolare e i riflessi tendinei sono aumentati; i riflessi addominali sono ridotti o assenti e le risposte al riflesso plantare avvengono in estensione. La paresi spastica può progredire o aggravarsi in maniera tale che il paziente necessita di un bastone o di una gabbia di appoggio oppure di una sedia a rotelle. Gli spasmi in flessione possono provocare dolore e considerevoli sofferenze.<sup>1</sup>

### Sintomi cerebellari

I segni più precoci di interessamento cerebellare sono costituiti da incertezza nella deambulazione. Questa atassia della deambulazione può diventare così grave che camminare diventa impossibile. Il tremore intenzionale degli arti superiori (evidenziato all'esame neurologico mediante la prova "indice-naso") è un reperto frequentissimo e può aggravarsi fino alla comparsa di movimenti involontari di tale ampiezza da rendere difficile l'uso delle braccia. La disartria varia, potendo andare da una temporanea disartria alla impossibilità di distinguere le parole, fino ad una forma di emissione esplosiva delle parole che diventano difficilmente comprensibili.



### Sintomi parossistici

Disartria e atassia parossistica sono sintomi possibili nella SM. Questi attacchi durano circa 10-20 secondi e si ripetono più volte nello stesso giorno. Le crisi toniche costituiscono un'altra manifestazione parossistica (rapida insorgenza e diffusione di spasmi tonici a tutto un emilato).<sup>1</sup>

### Disturbi del sistema neurovegetativo

Le alterazioni della funzione vescicale sono estremamente frequenti nella SM. I sintomi sono costituiti da urgenza, esitazione o eccessiva frequenza della minzione oppure da incontinenza urinaria.<sup>10</sup>

L'entità di questi disturbi è correlata, in generale, alla gravità dei disturbi motori e sensitivi e alla disabilità in senso globale.<sup>1</sup>

I disturbi intestinali sono meno frequenti di quelli vescicali; tuttavia la stipsi può costituire un problema in molti casi di SM.<sup>1</sup> La tendenza da parte di questi pazienti a limitare l'assunzione di liquidi nel tentativo di ridurre i problemi urinari può aggravare la stipsi.<sup>10</sup>

Anche le disfunzioni sessuali costituiscono un problema frequente nei pazienti con SM. Tuttavia spesso l'esame della funzione sessuale viene effettuato in modo superficiale e la frequenza di questi disturbi è pertanto sottostimata.<sup>5</sup> I pazienti di entrambi i sessi presentano spesso difficoltà in questo ambito, ma possono essere riluttanti a discuterne apertamente.

Nei pazienti di sesso maschile il problema principale è costituito dall'impotenza di tipo erettile, ma sono anche frequenti difficoltà di eiaculazione e di orgasmo. Nei pazienti di sesso femminile problemi frequenti sono costituiti da mancata o insufficiente lubrificazione vaginale e da incapacità a raggiungere l'orgasmo. Astenia, disturbi sensitivi e diminuzione della libido

contribuiscono a questo problema in entrambi i sessi.<sup>10</sup> Non è evidente alcuna correlazione tra l'età o la durata della malattia e i disturbi sessuali. Invece i disturbi sessuali nella SM sono strettamente correlati con i disturbi vescicali e intestinali ed è presente frequentemente un disturbo inesplicito costituito da sensazione di freddo agli arti inferiori.<sup>1</sup>

### Sintomi aspecifici e disturbi mentali

L'astenia è uno dei sintomi più frequentemente segnalati e più invalidanti della SM.<sup>5</sup> Può essere continuo o apparire soltanto in seguito a esercizio fisico. Talvolta può essere difficile porre una diagnosi differenziale tra astenia, depressione e deficit di forza secondari a lesione piramidale.<sup>1</sup>

I disturbi cognitivi, dovuti a lesioni a carico della corteccia cerebrale, comportano dei deficit a livello di molte altre funzioni: disturbi della memoria, incapacità alla concentrazione protratta, deficit del ragionamento astratto e della velocità di elaborazione del pensiero. Nella SM questi disturbi generalmente sono meno gravi rispetto ai disturbi cognitivi che si osservano in altre malattie, ad esempio nel morbo di Alzheimer.<sup>1</sup>

Tra i disturbi di tipo psichiatrico la depressione è uno dei problemi più frequenti; si osservano anche disturbi d'ansia.<sup>1,5</sup> L'associazione tra SM e euforia (allegria inappropriata), da alcuni considerata un segno diagnostico precoce, è invece un fenomeno tardivo che si osserva nelle forme avanzate di malattia.

### Altre caratteristiche cliniche

Le lesioni del tronco dell'encefalo possono provocare disturbi dei movimenti oculari, come nistagmo (movimenti involontari, a scatti, dei bulbi oculari) o diplopia (visione doppia). Un sintomo tipico nei pazienti



affetti da SM che presentano diplopia è la oftalmoplegia internucleare, che si manifesta con ritardo o perdita completa della capacità di adduzione dei bulbi oculari nel tentativo di volgere lo sguardo orizzontalmente verso un lato, associato a nistagmo a carico del bulbo oculare in abduzione e conservazione della convergenza. Lesioni troncoencefaliche più gravi possono provocare l'interessamento di centri neurovegetativi vitali (centro cardiorespiratorio). In casi eccezionali ciò può provocare gravi difficoltà respiratorie e condurre a morte, a meno che il paziente non venga sottoposto a ventilazione artificiale.<sup>1</sup>

### Reversibilità della sintomatologia

Figura 5.5

Le remissioni spontanee o in seguito a trattamenti sintomatici stanno ad indicare che i sintomi non sono necessariamente permanenti. La maggior parte sono reversibili, anche se il grado di reversibilità varia da caso a caso. Alcuni sintomi non scompaiono mai completamente, tuttavia la loro intensità può variare. Quando si dispone di dati sufficienti si deve valutare la reversibilità di particolari sintomi. Ciò può essere effettuato confrontando la percentuale di una coorte di pazienti che ha presentato in precedenza uno specifico sintomo con la percentuale di pazienti che presenta

ancora questo sintomo alla visita più recente. Ad esempio, se il 31% dei pazienti ha presentato diplopia durante il decorso della malattia, ma soltanto il 13% presenta questo sintomo all'esame neurologico più recente, allora la reversibilità della diplopia viene valutata essere del 18%.<sup>12</sup> La capacità di prevedere la potenziale reversibilità di un sintomo riveste un'importanza pratica per:

- valutare la prognosi del paziente
- pianificare il "management" a lungo termine
- valutare le possibilità e le limitazioni della riabilitazione.

Tutte questioni importanti sia per il medico che per il paziente.<sup>12</sup>

Inoltre una comprensione della reversibilità relativa e delle modalità di presentazione dei differenti sintomi nella SM, e nelle malattie che possono essere confuse a livello diagnostico a livello diagnostico con la SM, può essere utile ai fini della diagnosi differenziale.<sup>12</sup>

### Decorso della SM

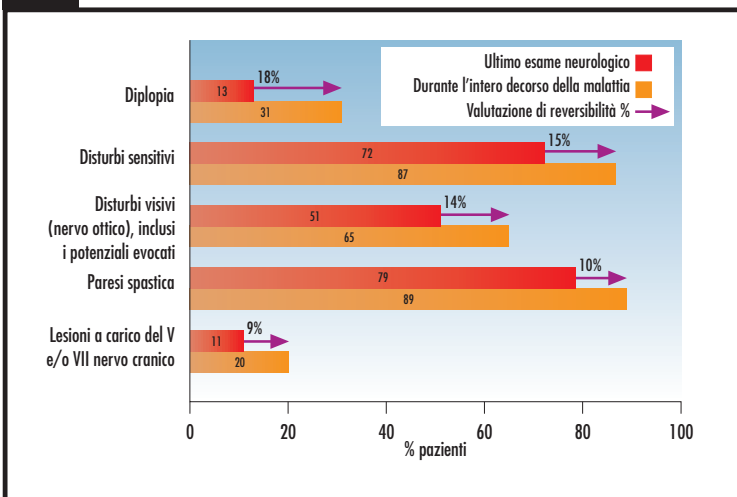
Nonostante la variabilità del decorso naturale della SM, è possibile riconoscere ampie categorie di malattia e classificare in base ad esse i pazienti con SM. Tra i vari termini utilizzati per descrivere le diverse modalità di decorso della malattia sono particolarmente utili le seguenti categorie: forma recidivante-remittente, forma cronica progressiva e forma "benigna".

Le forme recidivante-remittente e cronica progressiva vengono definite in base all'evoluzione e al decorso della malattia. I termini benigno e maligno definiscono la prognosi. Per tale motivo l'uso del termine "benigno" per descrivere una malattia è controverso.

### SM recidivante-remittente

Questa forma clinica di SM esordisce, in maniera acuta o subacuta, con la comparsa di sintomi neurologici che, nella maggior parte dei pazienti, regrediscono completamente o solo in

Figura 5.5



Reversibilità dei sintomi della SM



parte.<sup>1,5</sup> Attacchi successivi (ricadute o esacerbazioni) si verificano a intervalli irregolari.

Si intende per recidiva la comparsa di un nuovo sintomo, la ricomparsa di un vecchio sintomo oppure il peggioramento di un sintomo preesistente in un qualsiasi momento successivo all'attacco iniziale. Le vere recidive durano più di 24 ore, fino a 48 ore. Il recupero da queste ricadute può essere completo, ma se ciò non avviene la disabilità del paziente aumenterà con il passare del tempo. Pertanto la SM recidivante-remittente comprende pazienti con livelli diversi di disabilità.

I tassi di prevalenza segnalati per questa modalità di decorso della malattia variano da studio a studio, in dipendenza della precisa definizione di forma recidivante-remittente utilizzata dai ricercatori. Tuttavia Weinshenker e coll. forniscono una utile guida: essi hanno riscontrato che nella fase iniziale della malattia il 66-85% dei loro pazienti presentava una forma recidivante-remittente (la percentuale varia in dipendenza della popolazione studiata).<sup>7</sup>

### SM cronica progressiva

Esistono due forme distinte di SM cronica progressiva: la primaria e la secondaria. Alcuni pazienti non presentano alcun miglioramento dopo l'esordio della malattia. Al contrario, la disabilità peggiora gradualmente, ma senza ricadute o remissioni: è la *SM progressiva primaria*. Le valutazioni della prevalenza di questa forma sono variabili; la maggior parte dei ricercatori cita una prevalenza del 10% circa.<sup>5,13</sup>

Col passare del tempo la forma recidivante-remittente si trasforma per lo più in una forma di malattia caratterizzata da un graduale accumulo di disabilità irreversibile. Si parla in questo caso di forma *progressiva secondaria* (o recidivante-progressiva).<sup>5</sup> La percentuale dei pazienti che vanno incontro alla forma progressiva aumenta col passare del

tempo. Weinshenker e coll. hanno osservato che il 41% dei pazienti recidivanti-remittenti era virato alla forma progressiva secondaria dopo 6-10 anni dall'esordio della malattia.<sup>7</sup> Se esaminato tra gli 11 e i 15 anni dopo l'esordio, il 68% della popolazione originale era virato al decorso progressivo.<sup>7</sup>

La SM progressiva secondaria si comporta in maniera diversa nei diversi pazienti. Più frequentemente si verifica un deterioramento lento e graduale, ma talvolta ad una progressione iniziale rapida fa seguito un lento accumulo della disabilità. In altri casi la disabilità può rimanere stazionaria per lunghi periodi; comunque possono essere possibili altre variazioni sullo stesso tema. Qualunque sia la modalità di lenta progressione della malattia, una volta instauratasi la disabilità raramente regredisce.

Alcuni ricercatori ipotizzano che le forme progressive primaria e secondaria siano due forme di malattia biologicamente distinte.<sup>5</sup> In pratica tuttavia queste due forme non sempre possono essere differenziate. L'esordio della SM progressiva primaria tende a verificarsi più tardivamente (intorno ai 37 anni di età) rispetto a quello della forma recidivante-remittente.<sup>1</sup>

### SM "benigna"

Questo termine viene utilizzato per descrivere una forma di SM caratterizzata da scarsa disabilità dopo molti anni dalla diagnosi oppure da un accumulo estremamente lento della disabilità di scarso rilievo con il passare del tempo.<sup>1</sup> Nei casi più lievi la SM costituisce soltanto un reperto causale all'autopsia. Tuttavia la definizione di SM benigna è arbitraria e non esistono delle ragioni che obblighino a pensare a questa come ad una forma distinta di malattia.

Indipendentemente dalla definizione di forma benigna, tutti gli studi sin qui effettuati dimostrano che alcuni pazienti presentano soltanto un lieve carico di disabilità anche dopo un



lungo periodo di malattia. Ma gli esperti di SM sanno che una malattia "benigna" di lunga durata può divenire aggressiva e condurre ad una grave disabilità.<sup>7</sup> Tuttavia non è possibile prevedere quando (e se) ciò può accadere. A dieci anni dalla diagnosi un terzo dei pazienti presenta una forma "benigna" (con disabilità scarsa o assente); questa quota si riduce a un quinto dopo 20 anni.<sup>5</sup>

### Riassumendo

La variabilità della SM rende molto difficile prevedere le modalità con cui i singoli pazienti verranno colpiti da questa malattia. Esiste una correlazione imperfetta tra l'attività della malattia e i sintomi. La gravità delle manifestazioni cliniche della SM è determinata dalle funzioni della regione o delle regioni del SNC che sono colpite e anche dalle dimensioni e dal numero delle lesioni. La lesione di alcune aree del SNC indurrà con maggior facilità rispetto ad altre la comparsa di sintomi e segni.<sup>14</sup>

### Descrizione di un caso tipico di SM

Viene qui descritto il decorso della malattia in un caso tipico di SM di gravità moderata; tuttavia è importante ricordare che in molti casi l'evoluzione della SM differisce dall'esempio citato.<sup>15</sup>

Ad alcune settimane di distanza da un attacco iniziale costituito da disturbi della sensibilità, il paziente, per lo più una donna di circa 24 anni di età, si ristabilisce completamente. A questo stadio è improbabile che possa essere stata posta diagnosi di SM.

La malattia diviene latente e vi può essere un intervallo di alcuni mesi o di alcuni anni prima che compaiano altri sintomi. Questi sintomi generalmente, ma non costantemente, differiscono da quelli dell'attacco iniziale.<sup>15</sup> Ancora una volta, il recupero è completo.

Nell'arco dei successivi due anni si verifica una ulteriore ricaduta. Questa volta i sintomi possono essere costituiti da deficit di forza ad entrambi gli arti inferiori.<sup>15</sup> Sintomi permanenti

lievemente invalidanti persistono dopo questo attacco (ad esempio, una ipostenia ad un arto inferiore, che si manifesta soltanto quando il paziente è stanco, e incapacità a correre).

Per un periodo di 3 o 4 anni ancora, le recidive si manifestano con la frequenza di un episodio ogni 6-24 mesi. Ogni volta il recupero è sempre meno completo e la sintomatologia residua è sempre più grave. Da ultimo si verifica una persistente difficoltà nella deambulazione, spesso associata ad atassia e probabilmente ad una perdita del normale controllo vescicale.<sup>15</sup>

Successivamente, dopo una fase attiva caratterizzata da recidive e remissioni che dura per alcuni anni, la modalità di progressione della malattia tende a cambiare. Gli attacchi acuti e il recupero spontaneo non si verificano più, la gravità dei sintomi rimane stazionaria sebbene vi possa essere una qualche fluttuazione sia da un giorno all'altro che durante l'arco della stessa giornata. Molti pazienti rimangono in questo stadio per vari anni.<sup>15</sup>

Nelle forme più gravi di SM questo periodo di relativa stabilità da ultimo cede il passo ad una fase progressiva, caratterizzata dall'aumentare della disabilità col passare del tempo fino a che il paziente necessita di assistenza infermieristica costante. Ciò può protrarsi per molti anni fino a che l'insorgenza di complicanze, quali infezioni renali o broncopolmonari, determina l'exitus.<sup>15</sup>

### Prognosi della SM

La maggior parte dei pazienti con SM decede a causa delle complicanze provocate dalla immobilizzazione (infezioni, ad esempio) o per malattie non correlate. Quantunque la morte possa, molto raramente, verificarsi nell'arco di 1 o 2 anni dall'esordio, la durata media della malattia è di almeno 25 anni. Uno studio ha riscontrato che il 50% degli uomini con SM sopravvive per più di 35 anni dopo l'esordio della malattia.<sup>15,16</sup>



## Metodiche diagnostiche

### Anamnesi

Figura  
5.6

Come per qualsiasi altra malattia, la prima fase dell'iter diagnostico della SM è costituita dalla raccolta di un'anamnesi dettagliata. Quest'ultima deve registrare le modalità di esordio e il decorso della malattia attuale e raccogliere informazioni su eventuali malattie precedenti. Vanno altresì raccolte l'anamnesi familiare, sociale e personale.<sup>17</sup>

Il paziente è la più ovvia fonte di informazioni anamnestiche, talvolta tuttavia è necessario ottenere notizie dai familiari o dagli amici del paziente allo scopo di stabilire l'epoca in cui si sono manifestati i primi sintomi. E' infatti possibile che abbiano notato dei sintomi che lo stesso paziente aveva considerato poco importanti o dimenticato completamente.

Quando il paziente descrive i sintomi neurologici bisogna fare molta attenzione a comprenderne esattamente il significato. E' difficile descrivere l'alterata qualità della percezione di uno stimolo sensitivo ad un ascoltatore che non l'ha mai provata. E se termini come "punture di spillo" sono generalmente ben compresi, il paziente può presentare

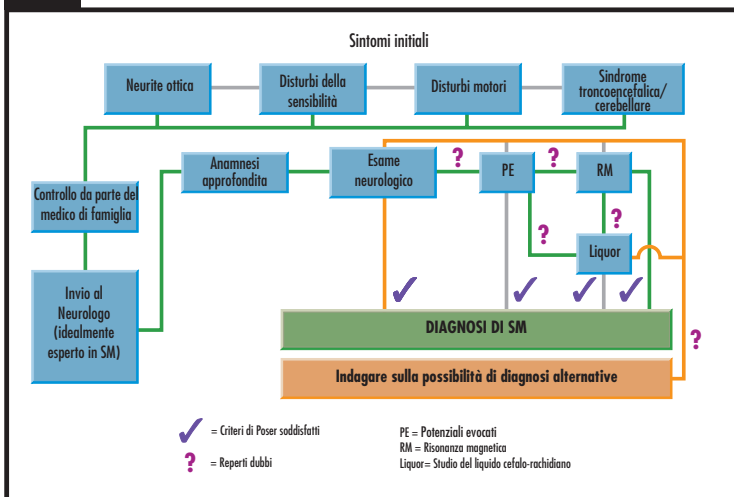
serie difficoltà a descrivere disturbi sensitivi più complicati. E' fondamentale che il medico usi tutta la sua pazienza in questo; deve infatti concedere al paziente il tempo sufficiente ad elaborare e modificare le sue descrizioni fino a trovare i termini più appropriati.<sup>17</sup> Si dovrebbe sempre chiedere al paziente se ha (o ha avuto) disturbi vescicali, intestinali e/o sessuali, poichè molti di essi "dimenticano" di menzionarli spontaneamente.

### Esame clinico

La fase successiva dell'iter diagnostico nella SM è costituita da un esame clinico completo, costituito da una valutazione approfondita di tipo internistico e neurologico effettuata seguendo le procedure standard. E' necessario valutare le funzioni intellettive, il linguaggio, la deambulazione, la forza, la capacità motoria, la coordinazione, i riflessi, le sensibilità, la funzione dei nervi cranici, ecc.<sup>18</sup> In base ai deficit funzionali osservati, il clinico deve essere in grado di stabilire quali vie nervose sono state colpite. Tuttavia alcuni segni sono più difficili da interpretare di altri, se considerati in maniera isolata; e quindi su di essi si può fare scarsa affidabilità. Il significato di questi sintomi andrà rivalutato a mano a mano che vengono evidenziate altre anomalie nel corso dell'esame.<sup>17</sup>

Sebbene l'esame neurologico spesso consente di localizzare con precisione le lesioni nell'ambito del SNC, può non essere possibile rispondere alle domande poste dai criteri di Poser (vedi in precedenza).<sup>3</sup> In questi casi è necessario ricercare delle evidenze che supportino la diagnosi clinica o che servano ad effettuare una diagnosi differenziale nei casi non chiari avvalendosi dei test paraclinici e di laboratorio.

Figura  
5.6



Come fare diagnosi di SM



### Test paraclinici

Secondo i criteri di Poser, i test paraclinici costituiscono una estensione dell'esame clinico.<sup>3</sup> Questi test sono pertanto accettati come un ausilio per giungere ad una diagnosi certa di SM, anche se non sono diagnostici per la SM se presi isolatamente; devono essere sempre accompagnati dalla evidenza di almeno un attacco di SM e di una lesione del SNC. Si deve tener presente il fatto che questi criteri sono stati originariamente proposti per meglio definire le sperimentazioni terapeutiche e i protocolli di ricerca destinati a pazienti con SM definita (*vedi in precedenza*).<sup>3</sup>

### Potenziali evocati

I potenziali evocati (PE) costituiscono una metodica diagnostica non invasiva atta ad evidenziare l'esistenza di lesioni "silenti" del SNC (lesioni che non risultano evidenti all'esame clinico).<sup>1</sup>

I PE misurano l'attività elettrica evocata a livello di specifiche vie di conduzione del SNC in risposta a stimoli sensitivi. L'attività elettrica viene misurata mediante elettrodi di superficie. In corrispondenza delle aree di demielinizzazione, la velocità di conduzione può essere notevolmente rallentata, anche quando non vi sono segni evidenti di deficit neurologico. Il ritardo di conduzione viene evidenziato confrontando questi dati con quelli normali di controllo.<sup>19</sup>

Per la diagnosi di SM i potenziali evocati più comunemente utilizzati e clinicamente utili sono quelli visivi (VEP), somatosensitivi (SSEP) e uditivi del tronco dell'encefalo (BAEP). Tuttavia un'alterazione dei potenziali evocati non è specifica per la SM; questi dati vanno interpretati in relazione al quadro clinico.<sup>19</sup>

I VEP misurano la velocità di conduzione a livello delle vie di conduzione visive. Una serie di elettrodi di superficie viene situata in corrispondenza della regione occipitale

del cranio per registrare i segnali evocati in risposta a stimoli visivi. Lo stimolo più comunemente utilizzato è costituito da una scacchiera proiettata sullo schermo di un monitor, in cui la posizione degli scacchi bianco-neri può essere invertita ad intervalli regolari. La risposta dominante derivata dall'occhio normale è costituita da un'onda positiva con un picco a circa 10-110 millisecondi di intervallo dalla stimolazione. Nelle lesioni della retina, del nervo ottico, del chiasma ottico, del tratto ottico, delle radiazioni ottiche e della corteccia occipitale i potenziali evocati possono essere tutti alterati o presentare un ritardo nella risposta. Le lesioni demielinizzanti del nervo ottico spesso causano un notevole ritardo (>110 millisecondi) dei potenziali evocati con una preservazione relativamente buona della conformazione dell'onda. Pertanto questo reperto, in un paziente con una capacità visiva clinicamente normale, può essere di ausilio nella diagnosi di SM. Un'alterazione dei VEP è stata osservata nel 75-97% dei pazienti con SM clinicamente definita.<sup>1</sup>

I SSEP misurano la reazione sensitiva dell'organismo agli stimoli tattili. Questi potenziali vengono registrati a livello della corteccia parietale, in risposta alla stimolazione elettrica di un nervo periferico (ad esempio, del nervo mediano). Altri elettrodi possono essere situati in vari punti lungo le vie di conduzione sensitive e registrano la conduzione in senso centripeto. Il tempo di conduzione fra due punti qualsiasi di questa via di conduzione può essere determinato sottraendo i tempi di latenza dei picchi registrati dai rispettivi punti di registrazione. I pazienti con SM spesso presentano anomalie a carico dei SSEP: assenza dei potenziali evocati, prolungamento del tempo di latenza dei componenti della risposta o prolungamento delle latenze interpicco.<sup>19</sup> In una serie di studi sono state osservate delle alterazioni dei SSEP fin nel 96% dei pazienti con SM clinicamente definita.<sup>1</sup>



I BAEP misurano la velocità di conduzione lungo le fibre uditive dell'ottavo paio dei nervi cranici ed il suo nucleo, nel ponte e nel mesencefalo. L'attività elettrica, evocata nei primi 10 millisecondi dopo l'erogazione di uno stimolo acustico costituito da un clic, produce una risposta rappresentata da una serie di onde correlate con la conduzione lungo questa via. L'alterazione o il ritardo della risposta può costituire la prova di un interessamento del nervo acustico o del tronco dell'encefalo. Un tasso medio di alterazione dei BAEP del 67%, del 41% e del 30% rispettivamente, è stato registrato nei pazienti con forma clinica di SM clinicamente definita, probabile o possibile.<sup>19</sup> La percentuale delle alterazioni a carico dei potenziali evocati riscontrate nei casi di SM definita è sufficientemente elevata da consigliare l'utilizzo di questa tecnica nei pazienti in cui la diagnosi sia dubbia. I potenziali evocati motori sono stati introdotti recentemente nella diagnosi della SM: indicano un interessamento delle vie piramidali. Per quanto riguarda la diagnosi, i potenziali motori sono utili soltanto nei pazienti senza evidenza clinica di alterata funzione piramidale oppure nei pazienti con segni dubbi di compromissione motoria.<sup>20</sup>

In molti reparti di neurologia attualmente l'esame del liquor e la RM hanno sostituito l'utilizzo dei potenziali evocati nella diagnosi SM. Tuttavia queste tecniche sofisticate, oltre a non essere universalmente disponibili, non sono infallibili.<sup>1</sup> Pertanto i semplici e non invasivi potenziali evocati possono ancora avere un ruolo nella diagnosi di SM.

### Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) è la prima tecnica diagnostica per immagini che consenta la visualizzazione delle placche della SM nel SNC. È una tecnica molto sensibile: il 90-97% dei pazienti con SM

clinicamente definita presenta scansioni RM dell'encefalo positive.<sup>21</sup> È possibile, se si usa la RM in associazione al mezzo di contrasto gadolinio (Gd-DTPA, Magnevist®), evidenziare le lesioni cerebrali in uno stadio di infiammazione precocissimo.<sup>21</sup> La RM può evidenziare anche le lesioni a carico del midollo spinale, sebbene la capacità di risoluzione non sia ancora ottimale e questa tecnica non possa essere utilizzata nei pazienti con impianti metallici (ad esempio, nei pazienti con pacemaker cardiaco).<sup>19,22,23</sup>

*(Vedi il capitolo dedicato al monitoraggio del decorso della SM per una più dettagliata descrizione della RM)*

La RM spesso, ma non sempre, può consentire l'identificazione di lesioni responsabili di particolari sintomi clinici nei pazienti con SM. Inoltre la RM seriata può evidenziare la comparsa, l'evoluzione e talvolta la regressione delle lesioni sintomatiche e asintomatiche. Le scansioni seriate dimostrano che le lesioni della SM possono comparire e scomparire con una frequenza da 5 a 10 volte superiore rispetto alle recidive clinicamente evidenti.<sup>24</sup>

Il ruolo fondamentale della RM nella diagnosi di SM è di confermare la presenza di lesioni multiple a carico della sostanza bianca. Questo esame fornisce l'evidenza della disseminazione delle lesioni nello spazio (ad esempio, in differenti aree del SNC), soddisfacendo così i criteri diagnostici di Poser.<sup>25</sup> Nei pazienti che hanno presentato 2 o più attacchi documentati ma con evidenza clinica solo di una lesione dell'SNC, l'evidenza RM della presenza di lesioni multiple caratteristiche della SM rende possibile una diagnosi di SM clinicamente definita (SM-CD).<sup>25</sup> Reperti patologici alla RM consentono di porre con maggior certezza la diagnosi di SM clinicamente probabile (SM-CP) o di SM definita con supporto di laboratorio (SM-DSL) ma non sono diagnostici di per se stessi.<sup>25</sup>



Sono stati effettuati vari tentativi di formulare dei criteri da applicare alla valutazione delle scansioni RM in supporto della diagnosi di SM.<sup>24</sup> Tra i criteri più diffusamente utilizzati figurano quelli di Paty e coll., secondo cui una scansione RM è fortemente suggestiva di SM (nei pazienti < 40 anni di età) se:

- sono presenti  $\geq$  quattro lesioni (di almeno 3 mm di diametro) oppure
- sono presenti  $\geq$  tre lesioni, una delle quali periventricolare.<sup>26</sup>

Uno studio di controllo a distanza, effettuato utilizzando questi criteri, ha dimostrato una sensibilità del 94%, ma la specificità diagnostica è risultata inferiore al 57%.<sup>27</sup>

Nei pazienti di età eguale o superiore a 50 anni gli eventi vascolari provocano lesioni indistinguibili da quelle della SM. Nel tentativo di risolvere questo problema, Fazekas e coll. hanno messo a punto dei criteri che migliorano la specificità diagnostica in questi casi. Secondo questi ricercatori un esame RM è fortemente suggestivo di SM quando sono soddisfatti almeno 2 dei criteri seguenti:

- una lesione  $\geq$  6mm di diametro
- una lesione adiacente al corpo dei ventricoli laterali (che conferisce un aspetto "accidentato" all'interfaccia

ventricolare)

- una lesione infratentoriale.<sup>28</sup>

Se valutata retrospettivamente, la specificità apparente di questi criteri era del 96% e la sensibilità dell'88% nei pazienti con SM clinicamente definita o probabile.<sup>29</sup> Tuttavia non è stato ancora raggiunto il consenso sui criteri da applicare quando si valuta la RM nella diagnosi di SM.<sup>24</sup>

### Esami di laboratorio

Nonostante l'esame clinico e l'impiego dei test paraclinici, la diagnosi di SM può rimanere dubbia. In questi casi, gli esami di laboratorio possono fornire ulteriori evidenze a supporto della diagnosi.

### Esame del liquor cefalo-rachidiano

Figura  
5.7

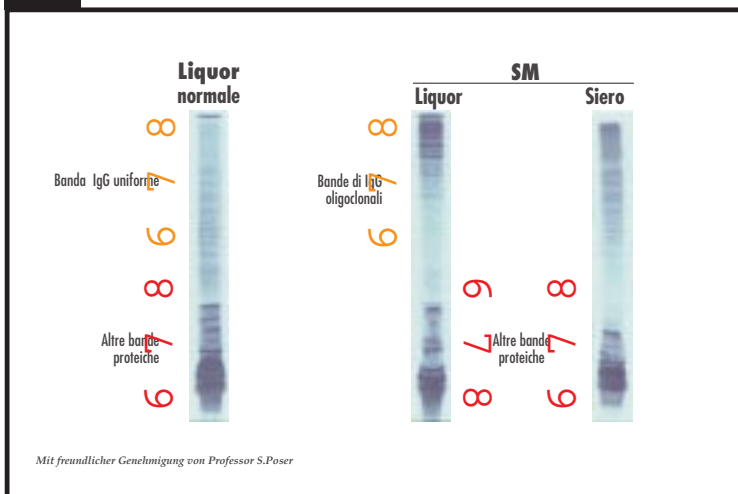
L'esame del liquor e la RM sono tra loro complementari. Sebbene la RM consenta la

documentazione visiva di lesioni a carico della sostanza bianca e della loro disseminazione spaziale, queste ultime sono pur sempre anomalie che possono essere causate da un'ampia varietà di processi patologici. L'analisi del liquor può fornire l'evidenza che il processo morboso è di natura infiammatoria e interessa il SNC. Non esistono tuttavia anomalie liquorali specifiche per la SM.<sup>30</sup>

I più importanti esami del liquor utilizzati per supportare o per escludere la diagnosi di SM sono:

- determinazione della concentrazione delle immunoglobuline G (IgG) nel siero e nel liquor
- determinazione degli anticorpi contro morbillo, rosolia, e zoster nel siero e nel liquor
- confronto del profilo delle IgG nel siero e nel liquor, evidenziazione di bande oligoclonali
- determinazione della concentrazione delle proteine totali e dell'albumina nel siero e nel liquor
- conta delle cellule.

Figura  
5.7



L'elettroforesi del liquor cefalo-rachidiano evidenzia la presenza di bande oligoclonali IgG



*Sintesi di IgG nel liquor* - Un aumento selettivo della concentrazione delle IgG dovuto a sintesi a livello del compartimento SNC-liquor è l'anomalia più caratteristica che si possa riscontrare nei pazienti con SM.<sup>30</sup> L'indice IgG (IgG nel CSF/IgG nel siero: albumina nel CSF/albumina nel siero), che compensa per l'influenza delle concentrazione sierica della IgG e dell'albumina, costituisce un metodo semplice ed ampiamente utilizzato per la determinazione della sintesi delle IgG intratecali. In oltre l'80% dei casi di SM definita, l'indice IgG è superiore a 0,7.<sup>19,31</sup> I corticosteroidi inducono una riduzione della concentrazione delle IgG liquorali, ma non hanno alcun effetto sulle bande oligoclonali.<sup>32</sup>

*Anticorpi virus-specifici* - Nella SM si osserva la sintesi intratecale di anticorpi nei confronti di un'ampia varietà di antigeni. A scopi diagnostici i test atti ad evidenziare la presenza di anticorpi contro il morbillo, la rosolia e il virus zoster sono estremamente utili.<sup>33</sup>

*Profilo IgG* - Nel 95% dei pazienti con SM clinicamente definita sono presenti bande oligoclonali IgG nel liquor ma non nel siero.<sup>34</sup> Il metodo più sensibile per confrontare i profili IgG del liquor e del siero sono costituiti dalla elettroforesi e da una particolare tecnica elettroforetica nota come

"isoelectric focusing". Questa metodica separa le proteine in base soltanto alla carica ionica. Una volta separate, una speciale tecnica di colorazione consente di visualizzare le bande proteiche e di confrontarle.<sup>35</sup>

I campioni liquorali positivi contengono 2 o più bande di IgG specifiche, che non sono presenti nel siero.<sup>19</sup> Tuttavia questi reperti non sono specifici per la SM; fenomeni analoghi si possono osservare in un'ampia serie di malattie neurologiche di natura infiammatoria.<sup>19</sup>

*Concentrazione liquorale e sierica delle albumine* - Il metodo per evidenziare una disfunzione della barriera ematoliquorale è costituito dalla determinazione del quoziente albuminico (albumina liquorale/albumina sierica).<sup>35</sup>

L'albumina proviene dal sangue e non è sintetizzata nel compartimento SNC/liquor. L'aumento del quoziente albuminico implica una disfunzione della barriera ematoliquorale, un reperto raro nella SM (meno del 20% nei pazienti con SM clinicamente definita presenta un quoziente albuminico lievemente elevato).

Disfunzioni di barriera più gravi, con quoziente >20 per 10<sup>3</sup>, possono indicare che devono essere prese in considerazione diagnosi alternative. Pertanto il massimo valore del quoziente albuminico consiste nell'escludere una diagnosi di SM.

*Conta dei leucociti nel liquor* - Circa il 50% dei pazienti con SM clinicamente definita presenta una conta delle cellule superiore al normale. Valori normali sono <4 leucociti/mm<sup>3</sup>; nei pazienti con SM la conta delle cellule generalmente è compresa tra 5 e 35 cellule/mm<sup>3</sup>; conte di 35-50 cellule/mm<sup>3</sup> possono addirittura porre in dubbio la diagnosi di SM.<sup>35</sup>

Figura  
5.8

	Poterziali evocati		
	VEP	SSEP	BAEP
Specificità per la SM	✗	✗	✗
Invasività	✗	✗	✗
Eseguibile in tutti i pazienti	✓	✓	✓
Assegna i pazienti alla SM-CD	75-97% (+ve)	≤96% (+ve)	67% (+ve)
Evidenzia lesioni clinicamente silenti	✓	✓	✓
Individua lesioni associate con particolari sintomi	✓	✗	✗
Utile per la diagnosi precoce	✓/✗	✓/✗	✓/✗
Fornisce evidenza di disseminazione delle lesioni nello spazio	✓	✓	✓
Fornisce evidenza di disseminazione delle lesioni nel tempo	✗	✗	✗

✓ = sì, ✗ = no, ✓/✗ = dubbio, +ve = positivo

*Vantaggi e limiti delle metodiche diagnostiche nella SM - i potenziali evocati*



## Riassumendo

Figura  
5.8

Figura  
5.9

Figura  
5.10

Ciascuno dei test qui descritti ha i suoi punti di forza e i suoi punti di debolezza; tuttavia va sottolineato che nessuno di essi è diagnostico per la SM. Attualmente una diagnosi di SM definita si basa sulla evidenza clinica e sui dati accumulati e (forse più importante) su un solido giudizio clinico e sull'esperienza. I test paraclinici e di laboratorio

Figura  
5.9

	RM		
	Encefalica	Midollari	Gd-DTPA
Specificità per la SM	✗	✗	✗
Invasività	✗	✗	✓
Eseguitibile in tutti i pazienti	✗	✗ <sup>†</sup>	✗
Assegna i pazienti alla SM-CD	90-97% (+ve)	?	?
Individua le lesioni clinicamente silenti	✓	✓	✓
Delimita le lesioni associate con particolari sintomi	✓	✓	✓
Utile per la diagnosi precoce	✓	✓	✓
Fornisce evidenza di disseminazione delle lesioni nello spazio	✓	✓	✓
Fornisce evidenza di disseminazione delle lesioni nel tempo	✓/✗ <sup>**</sup>	✓/✗ <sup>**</sup>	✓/✗ <sup>**</sup>

✓ = sì, ✗ = no, ✓/✗ = incerto, ? = non noto  
<sup>†</sup> = non può essere utilizzato nei pazienti con impianti metallici (es. pacemaker)<sup>22</sup>  
<sup>\*\*</sup> = le RM serie 4/6 il potenziamento con Gd-DTPA possono rafforzare la possibilità della evidenza di disseminazione delle lesioni nel tempo  
 +ve = positivo

### Vantaggi e limiti delle metodiche diagnostiche nella SM-RM

Figura  
5.10

	Studi sul liquor			
	Bande IgG oligoclonali	Indice IgG	Acquisto di albumina	Conto delle cellule
Specificità per la M	✗	✗	✗	✗
Invasività	✓	✓	✓	✓
Eseguitibile in tutti i pazienti	✓	✗ <sup>†</sup>	✗	✗
Assegna i pazienti SM-CD	95% (+ve) (serum -ve)	≥0.7 in >80%	↑in<20%	5-35cells/mm <sup>3</sup> in~50%
Evidenzia lesioni clinicamente silenti	na	na	na	na
Individua le lesioni associate con particolari sintomi	na	na	na	na
Utile per la diagnosi precoce	✓	✓	✓	✓
Fornisce evidenza di disseminazione delle lesioni nello spazio	na	na	na	na
Fornisce evidenza di disseminazione delle lesioni nel tempo	na	na	na	na

✓ = sì, ✗ = no, na = non si applica  
<sup>†</sup> = uso dei corticosteroidi può influenzare il risultato<sup>23</sup>  
 +ve = positivo  
 -ve = negativo  
 \* = interpretazione difficile nei pazienti anziani<sup>23,24</sup>  
 † aumentato

### Vantaggi e limiti delle metodiche diagnostiche nella SM - studi sul liquor



costituiscono soltanto degli ausili diagnostici - ognuno di essi va accuratamente controllato e necessita di una interpretazione da parte di esperti.

## Diagnosi differenziale

Numerose malattie possono causare segni e sintomi che presentano un decorso che può essere erroneamente interpretato come dovuto ad SM. Sebbene la maggior parte di queste malattie possa essere esclusa durante la normale valutazione diagnostica, alcune malattie possono tuttavia mimare la SM in maniera così stretta da soddisfare addirittura i criteri diagnostici.<sup>2,3</sup>

Pertanto perfino una diagnosi apparentemente certa di SM non deve far trascurare al neurologo altre possibilità. Deve essere sempre tenuto presente che la stessa esclusione di altre affezioni che provocano un quadro clinico analogo costituisce uno dei criteri diagnostici essenziali nella SM.<sup>2,3</sup>

## Perché la diagnosi differenziale è importante?

Le diagnosi errate di SM possono essere classificate in due categorie: diagnosi di SM in caso di processo morboso di diversa natura e diagnosi di affezione di diversa natura in caso di SM.<sup>37</sup> La frequenza delle diagnosi errate nei pazienti inviati ai centri clinici specializzati in SM è circa del 10%, il che indica che circa un paziente su 10, considerato affetto da SM, in realtà è affetto da un'altra malattia che somiglia clinicamente alla SM.<sup>38</sup> Analogamente, una certa percentuale dei pazienti che sono affetti da SM viene diagnosticata come affetta da malattie di diversa natura.

E' importante, sia per il medico che per il paziente, ridurre al minimo i casi di diagnosi erronea, perché soltanto se si pone una diagnosi corretta:

- il medico può prendere delle appropriate decisioni di "management" del paziente

- al paziente si possono dare consigli terapeutici adeguati; il che, nel caso di alcune delle affezioni erroneamente diagnosticate come SM, si può tradurre nella possibilità di una terapia radicale.<sup>37</sup>

Una diagnosi corretta è importante anche per evitare di includere pazienti non affetti da SM negli studi epidemiologici e nelle sperimentazioni cliniche, fattore questo che potrebbe confondere i dati della ricerca.

### Motivi di errata diagnosi

I motivi di un'errata diagnosi nella SM si sono modificati enormemente in seguito all'avvento della RM, ma la percentuale complessiva degli errori diagnostici rimane ancora intorno al 10%. In passato erano i tumori a costituire la maggior fonte di errori diagnostici; questo problema è stato largamente superato in seguito ai progressi conseguiti nel campo delle tecniche di diagnostica per immagini. Attualmente la più frequente causa di errori diagnostici sembra essere costituita da un eccesso di diagnosi di SM alla RM e da un'eccessiva fiducia in questo esame.<sup>37</sup>

Sembra che i pazienti vengano inviati ai Centri per la terapia della SM o al neurologo come casi di SM già diagnosticata soltanto perché il paziente lamenta formicolio e un radiologo ha osservato la presenza di

alcune "macchie bianche" alla risonanza.<sup>37</sup>

In neurologia "niente blocca il ragionamento critico più velocemente di una diagnosi di sclerosi multipla" (RM Herndon, *Neurology Grand Rounds, Johns Hopkins Hospital, 1974*).<sup>38</sup>

Se il paziente viene inviato a consulenza neurologica in base a queste premesse, può accadere che la diagnosi di SM venga accettata, trascurando la possibilità di diagnosi alternative.<sup>38</sup> In seguito, le caratteristiche cliniche del paziente, pur non essendo tipiche della SM, possono venire considerate come un esempio tipico della notevole variabilità delle manifestazioni cliniche di questa malattia.

### Quando è necessario effettuare una diagnosi differenziale?

**Figura 5.11** Sono numerose le caratteristiche cliniche che possono valere da avvertimento circa il fatto che la diagnosi di SM deve essere sottoposta a rivalutazione. Nessuna di queste esclude la diagnosi di SM, tuttavia esse devono alertare il neurologo e fargli considerare la possibilità di un errore diagnostico.<sup>37,38</sup>

Queste caratteristiche sono:

- Assenza di deficit neurologici oggettivi nei pazienti inviati a consulenza perché lamentano astenia e deficit di forza, ma in assenza di un deficit neurologico oggettivabile.
- Assenza di evidenze oggettive di disseminazione delle lesioni nel tempo e nello spazio - evidenze addizionali possono essere ottenute successivamente, ma fino a quel momento la diagnosi resta dubbia.
- Anamnesi familiare fortemente positiva per SM - specialmente se il decorso è quello di una malattia spinale o spinocerebellare progressiva (ciò può condurre alla ipotesi diagnostica di SM, mentre si è in presenza di un'altra malattia).

Figura  
5.11

- Non deficit neurologici oggettivabili
- Nessun evidenza oggettivabile di disseminazione delle lesioni nel tempo e nello spazio
- Anamnesi familiare fortemente positiva
- Malattia ad andamento progressivo fin dall'esordio in pazienti giovani
- Nessun interessamento oculare
- Malattia localizzata
- Assenza di anomalie liquorali
- Dolore come sintomo predominante

*Caratteristiche che indicano la necessità di rivedere criticamente la diagnosi di SM*



- Malattia a decorso progressivo fin dall'esordio in pazienti di età <35 anni - un analogo decorso della malattia non è frequente nei giovani pazienti con SM.
- Assenza di interessamento oculare e VEP normali - i disturbi visivi e i disturbi dei movimenti oculari sono così frequenti nella SM che la loro assenza dovrebbe comunque porre dei dubbi circa la diagnosi di SM.
- Disturbi focali - la disseminazione all'interno del SNC è la regola nella SM. La mancata evidenza di una disseminazione spaziale fa insorgere il sospetto di una lesione a focolaio di natura organica.
- Assenza di anomalie a carico del liquor - dato che la maggioranza dei pazienti con SM presenta anomalie liquorali, la mancanza assoluta di tali anomalie indica che la necessità di procedere a una rivalutazione diagnostica.
- Dolore come sintomo predominante - la SM non è una malattia esente da sintomi dolorosi, tuttavia questi ultimi raramente costituiscono il sintomo predominante in assenza di altri reperti tipici di SM.

La presenza di una qualsiasi delle caratteristiche precedentemente citate è da considerare atipica per la SM e

dovrebbe segnalare la necessità di effettuare una diagnosi differenziale. Analogamente, certi sintomi sono atipici per la SM e la loro presenza indica la probabilità di una diagnosi alternativa.<sup>1</sup> La rachialgia e l'areflessia sono sintomi che ricadono in questa categoria.

- La rachialgia, soprattutto se si verifica a carico della regione cervicale o toracica, è un sintomo infrequente nella SM.
- Areflessia (assenza del riflesso achilleo) e paresi flaccide come sintomo inaugurale di malattia indicano che il paziente probabilmente non è affetto da SM. Il riflesso achilleo è alterato soltanto nelle fasi tardive della SM (a causa della spasticità).

Tuttavia va tenuto presente che alcuni pazienti con SM possono presentare una malattia concomitante e ciò può confondere il quadro clinico.<sup>1</sup>

Oltre a consentire la valutazione delle lesioni del SNC, l'utilizzo della RM ha introdotto nuove problematiche nella diagnosi di SM. Le lesioni precoci della SM possono avere l'aspetto di lesioni occupanti spazio all'esame RM e possono quindi venire erroneamente scambiate per tumori; altrettanto accade in caso di lesioni captanti di forma anulare che talvolta si osservano nelle scansioni RM potenziate con Gd-DTPA.<sup>37</sup>

### Malattie che possono essere erroneamente diagnosticate come SM

Figura 5.12

Numerose malattie possono provocare sindromi dovute ad interessamento

multifocale del SNC ad andamento recidivante-remittente nei giovani adulti.<sup>39</sup> Le affezioni che più frequentemente vengono confuse con la SM, e che costituiscono pertanto precoci candidati ad una diagnosi differenziale, sono le malattie autoimmuni quali:

Figura 5.12

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Malattie autoimmuni</li> <li>■ Lupus eritematoso sistemico</li> <li>■ Sindrome di Sjogren primitiva</li> <li>■ Malattia di Behçet</li> <li>■ Poliarterite nodosa</li> <li>■ Encefalomielite acuta disseminata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Adrenomielopatia</li> <li>■ Encefalopatia mitocondriale</li> <li>■ Malformazione di Arnold-Chiari</li> <li>■ Atrofia olivopontocerebellare</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Malattie infettive</li> <li>■ Malattia di Lyme</li> <li>■ Sifilide</li> <li>■ AIDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Emboli cardiaci</li> </ul>

Malattie spesso erroneamente diagnosticate come SM



- lupus eritematoso sistemico
- sindrome di Sjogren primitiva
- malattia di Behçet
- poliarterite nodosa
- encefalomyelite acuta disseminata,

o anche alcune malattie infettive:

- malattia di Lyme
- sifilide
- AIDS.

Nonché tutta una serie di altre malattie; ad esempio:

- leucodistrofia con esordio in età adulta (adrenomyeloneuropatia)
- encefalopatia mitocondriale
- malformazione di Arnold-Chiari
- atrofia olivo-ponto-cerebellare
- embolia di origine cardiaca.

Alcune affezioni presentano una minore somiglianza con la SM, ma richiedono ugualmente l'effettuazione di indagini specifiche. Si tratta di malattie granulomatose quali:

- sarcoidosi
- granulomatosi di Wegener

oppure si tratta di sindromi spinali isolate come:

- lesioni compressive intrinseche o estrinseche
- deficit di vitamina B12
- infezione da HTLV-1

ed inoltre:

- atrofia ottica di Leber
- tumori intracranici.<sup>5</sup>

Molte delle malattie precedentemente citate, così come numerose altre (ad esempio, encefalite virale, sindrome di Guillain-Barré), provocano la comparsa di bande oligoclonali nel liquor. I reperti RM possono aumentare la confusione diagnostica, infatti molte malattie presentano lesioni simili a quelle della SM alla RM. Anche alcune varianti di SM come la forma di Devic (o neuromielite ottica, particolarmente frequente nelle popolazioni di origine giapponese) e la forma di Schilder (o sclerosi cerebrale diffusa, che si manifesta generalmente in pazienti < 35 anni e presenta fin dall'esordio il decorso di una mielopatia progressiva) possono venire erroneamente diagnosticate come una "SM classica".<sup>1,40</sup>

## Come si può effettuare la diagnosi differenziale?

### Esami di laboratorio

Molte diagnosi errate poste in base alla sola RM possono venire corrette effettuando una serie standard di test: esame del liquor, potenziali evocati, ripetizione dell'esame RM. Nei casi che restano dubbi è necessario effettuare una diagnosi differenziale. L'effettuazione della diagnosi differenziale comporta l'utilizzo di una serie di test specifici per quelle particolari affezioni che possono essere scambiate con la SM. E poiché alcune di queste affezioni sono più spesso diagnosticate erroneamente come SM rispetto alle altre, è logico indagare su queste prima di considerare malattie meno frequenti. Sono disponibili numerosi test differenziali che possono servire a distinguere la SM da malattie di natura diversa.<sup>1</sup> Tra queste:

- Anamnesi familiare approfondita - con reperti medici in altri membri della famiglia del malato di SM.
- Determinazione degli anticorpi

Figura  
5.13

- Chi deve comunicare la diagnosi al paziente?
  - in linea generale il neurologo che ha posto diagnosi di SM
- Quando si deve comunicare la diagnosi al paziente?
  - in linea generale non appena la diagnosi è certa
- Come si dovrebbe comunicare la diagnosi al paziente?
  - in maniera diretta, informativa, costruttiva, incoraggiante
- Chi dovrebbe dare consigli al paziente?
  - inizialmente coloro che sono più strettamente coinvolti nella diagnosi
  - quando il paziente è pronto, altri pazienti con SM e le Associazioni contro la SM

La diagnosi e il paziente - riassunto



contro la *Borrelia burgdorferi* e il *Treponema pallidum* - microorganismi che causano, rispettivamente, la malattia di Lyme e la sifilide. Entrambe malattie che, una volta diagnosticate, possono essere trattate radicalmente con antibiotici.

- Test per la determinazione degli anticorpi HIV nel siero; ciò può indicare che il paziente è affetto da AIDS.
- La determinazione degli acidi grassi a catena lunghissima nel plasma - la loro presenza è patognomonica per la diagnosi di adrenomièloneuropatia.

## La diagnosi e il paziente

Figura  
**5.13**

Fare una diagnosi corretta è soltanto la parte iniziale di tutta una nuova serie di problemi che il medico deve affrontare. In seguito infatti il medico deve risolvere un dilemma complesso - quando e come mettere il paziente al corrente della diagnosi. Questa decisione può avere degli effetti estremamente importanti per il paziente. Ciò è particolarmente vero oggi, dato che abbiamo finalmente e per la prima volta l'opportunità di utilizzare un trattamento che non sia soltanto sintomatico.<sup>41,42</sup>

Per il paziente la diagnosi di SM significa l'inizio di una vita diversa - una vita in cui egli conosce il nome di una malattia con la quale dovrà venire a patti, con tutto ciò che questo comporta. Entro certi limiti, ogni aspetto della sua vita sarà colpito, pertanto il modo in cui la diagnosi gli viene rivelata può avere una profonda influenza sulla sua capacità di affrontare il futuro.

### Quando si deve mettere il paziente al corrente della diagnosi?

In passato i pazienti spesso venivano tenuti nell'ignoranza della diagnosi

della malattia da cui erano affetti; a volte questa decisione veniva presa dal medico, altre volte dai suoi familiari. Per lo più il motivo di questa decisione era il desiderio di proteggere il paziente; ma rimaneva la questione: avevano queste persone il diritto di decidere in tal modo?

L'evidenza derivata dagli studi in cui era stata ascoltata l'opinione dei pazienti indica che la maggior parte dei pazienti preferisce conoscere la malattia da cui sono affetti.<sup>43,44,45</sup> Tuttavia è anche chiaro che i pazienti vogliono, forse più di ogni altra cosa, porre fine all'incertezza circa la diagnosi ed il futuro. La consapevolezza del fatto che i pazienti vogliono essere informati prospetta tutta una nuova serie di problemi:

- Quale grado di certezza deve raggiungere la diagnosi prima che essa possa essere comunicata al paziente?
- Quali conseguenze comporta il ritardare la comunicazione della diagnosi al paziente?

Se il paziente pensa di essere stato deliberatamente tenuto all'oscuro della diagnosi può perdere fiducia nel medico e ciò può determinare compromissione irreversibile del rapporto medico-paziente.

Qualunque sia la decisione adottata, va ricordato che molti pazienti scoprono la vera diagnosi da soli. Che la scoprano per caso (magari ascoltando senza volere la discussione del loro caso) o deliberatamente (leggendo delle note lasciate inavvertitamente dal medico), è probabile che subiscano un trauma emotivo. Si perderà così una valida opportunità per discutere sia la malattia che il futuro del paziente.

### Chi deve comunicare la diagnosi al paziente?

È necessario che ai pazienti vengano fornite le migliori informazioni e le migliori raccomandazioni possibili. A questo fine il neurologo che ha posto la diagnosi è probabilmente la persona più adatta per comunicare la diagnosi



al paziente.<sup>44</sup> Si tratterà per lo più di un neurologo esperto di SM, che sarà quindi capace di modulare il suo approccio in base alle possibili reazioni del singolo paziente. Quando, e se del caso, la diagnosi andrà comunicata anche ai famigliari e/o agli amici del paziente.

### Come si può comunicare la diagnosi al paziente?

I pazienti vogliono poter dare un nome alla loro malattia.<sup>43</sup> Non sapere oppure sentirsi negare l'informazione aumenta il loro senso di frustrazione.<sup>46</sup> I pazienti preferiscono che a loro venga comunicata la diagnosi in maniera diretta e nella maniera più informativa possibile e spesso provano un senso di sollievo sapendo che i loro dubbi sono giunti al termine.<sup>43</sup>

Comunicando la diagnosi in maniera incoraggiante, informativa e costruttiva può aiutare il paziente ad assumere un atteggiamento positivo nei confronti del proprio futuro. Inoltre, se il paziente ha ben compreso ciò che lo aspetta, può cominciare ad accettare la malattia. L'accettazione è il punto chiave dell'adattamento a questa nuova fase della sua vita. Gradualmente potrà cominciare a guardare verso il futuro anziché verso il passato.

### Importanza del counselling per il paziente

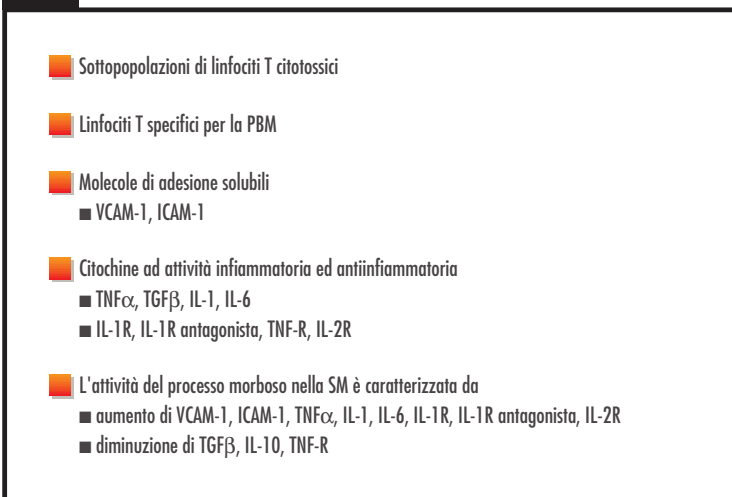
Anche quando il paziente esprime sollievo nel sentirsi riferire la diagnosi della sua malattia, questo può costituire tuttavia un trauma. E' necessario concedere al paziente il tempo necessario ad assimilare tutte le informazioni ed a porre tutte le domande che gli verranno alla mente. Molti pazienti reagiscono alla diagnosi con la depressione. Possono presentare un periodo di abbattimento dell'umore, prima di riuscire a farsi una ragione del fatto che dovranno abbandonare lo stile di vita precedente e probabilmente anche le aspettative future.

In questa fase il counselling è vitale per i pazienti con SM. Inizialmente ciò dovrebbe essere effettuato dalle persone più strettamente coinvolte nella diagnosi. I consigli degli altri pazienti e delle Associazioni contro la SM sono pure importanti, ma soltanto quando sia giunto il tempo giusto per il singolo paziente. Se ciò viene effettuato troppo presto, il paziente può sentirsi pieno di rancore e considerare tutto questo come un'intrusione: addirittura, il paziente può sentirsi sconvolto in seguito all'incontro con altri pazienti che si trovano in uno stadio molto avanzato di malattia. Il counselling sarà meglio recepito quando il paziente avrà accettato la diagnosi.<sup>46</sup>

### Indicatori di malattia Diagnosi: prospettive future

Sono numerosi i test che possono essere di aiuto nella diagnosi di SM, ma non esiste ancora nessun test che sia specifico per questa malattia. Tuttavia la ricerca è in continua evoluzione e si nutrono ancora speranze di poter sviluppare un test realmente diagnostico. Attualmente vari gruppi di ricerca stanno studiando degli indicatori di

Figura  
5.14



Potenziali indicatori di malattia nella SM



malattia specifici per la SM. Dato che la SM è quasi unanimemente considerata come una malattia autoimmune, i componenti del sistema immunitario rappresentano il centro dell'attenzione di questa ricerca.

Lo scopo è di identificare degli indicatori specifici per la SM e la maggior parte delle molecole a ciò candidate correla con l'attività di malattia. Tuttavia anche l'identificazione di indicatori non specifici dell'attività della SM può contribuire ad una migliore comprensione di questo processo morboso. Ciò può indirettamente servire ad indirizzare nella ricerca di un indicatore di malattia.

### **Potenziali indicatori di malattia nella SM**

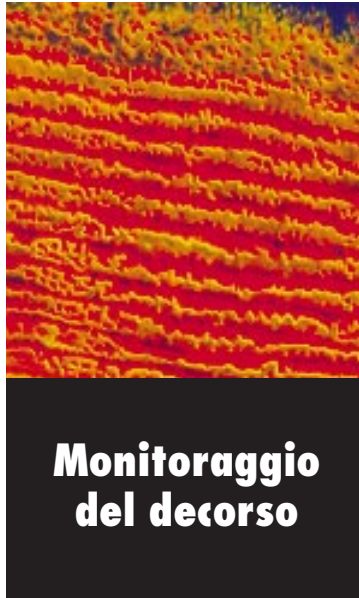
L'aumento delle nostre conoscenze sui processi immunologici e sulla patologia della SM ha orientato la ricerca degli indicatori di malattia verso alcune aree di particolare interesse:

- Sottopopolazioni di cellule T citotossiche osservate nelle aree lesionali nella SM cronica attiva.<sup>47</sup>
- Linfociti T specifici per la proteina basica della mielina (PBM) osservati nel sangue e nel liquor di pazienti con SM.
- Molecole di adesione solubili (ad esempio, la molecola per le cellule delle pareti vasali VCAM-1; e la molecola di adesione intercellulare ICAM-1) che probabilmente interagiscono con i linfociti T attivati nel momento in cui attraversano la barriera ematoencefalica.<sup>48</sup>
- Citochine, mediatori ad azione infiammatoria ed antiinfiammatoria, che sono potenziali indicatori dell'attività di malattia.<sup>49,50</sup>

### **Riassumendo**

Sebbene si stiano facendo dei progressi, continua la ricerca di un indicatore che possa consentire una diagnosi certa di SM, preferibilmente nella fase iniziale del suo decorso. Si intravedono già dei segni incoraggianti soprattutto per quanto riguarda l'identificazione di molecole che ci potranno aiutare nel monitoraggio del decorso della malattia.










Idealmente, il ruolo del neurologo non dovrebbe terminare una volta posta la diagnosi di SM. Nella pratica accade che la maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di SM vengono affidati all'assistenza del loro medico di famiglia e vengono quindi inviati ad un Centro di terapia della SM soltanto quando vi è una necessità particolare. Generalmente soltanto i pazienti che sono seguiti da un Centro per la SM vengono monitorati in maniera sistematica durante l'intero corso della malattia.

Questo monitoraggio viene effettuato associando la valutazione clinica della disabilità del paziente e registrando le alterazioni patologiche mediante la RM.

Figura  
5.15

#### Allo scopo di:

-  Incrementare le nostre conoscenze su questa malattia
-  Valutare l'efficacia dei trattamenti sintomatici disponibili
-  Valutare nuovi trattamenti nell'ambito di sperimentazioni cliniche
-  Prendere decisioni sul "management" del paziente
-  Generare dati che consentano una prognosi più affidabile

*Perché monitorare il decorso della SM?*

## Perché monitorare il decorso della SM?

Figura  
5.15

La SM è la più frequente causa di disabilità neurologica cronica tra i giovani adulti. Ciò

nonostante resta una malattia da causa sconosciuta associata a variazioni imprevedibili della disabilità.<sup>1,51</sup> Per questo motivo è essenziale monitorare gli effetti della malattia a mano a mano che essa progredisce in modo da:

- incrementare le nostre conoscenze su questa malattia
- valutare l'efficacia dei trattamenti sintomatici disponibili
- valutare i nuovi trattamenti nell'ambito di sperimentazioni cliniche
- prendere decisioni sul "management" del paziente
- acquisire dati che consentano di porre una prognosi più affidabile.

Le manifestazioni della SM variano a tal punto tra i vari pazienti che spesso è difficile correlare la sintomatologia clinica della malattia con i dati scientifici. Tuttavia lo studio del decorso della malattia nei singoli pazienti costituisce un metodo per acquisire dati che possono dare importanti informazioni sulla storia naturale della SM. Questi studi possono anche contribuire a spiegare definitivamente l'eziologia di questa malattia, dato che la variabilità della SM può essere correlata in qualche modo alle sue cause.

E' soltanto facendo riferimento ai dati acquisiti sul decorso della malattia che può essere valutata l'efficacia dei trattamenti nuovi o di quelli già esistenti. Non vi sono certezze per quanto riguarda la SM ed è impossibile prevedere con sicurezza quello che sarebbe accaduto ad un dato paziente se fosse stato lasciato senza terapia. Né è possibile essere sicuri che una data risposta possa essere attribuita alla terapia. La RM può modificare questo stato di cose. Effettuata ad intervalli regolari, questa metodica costituisce



una valutazione sensibile della attività di malattia e può fornire un utile indicatore terapeutico per quanto riguarda il monitoraggio dell'efficacia di nuovi trattamenti.

Le decisioni relative al "management" del paziente si devono basare soprattutto sull'esperienza acquisita in casi analoghi. Inoltre la comprensione delle modalità di progressione della malattia fornisce un importante contributo all'accuratezza della prognosi che viene prospettata ai pazienti.

## Come si può monitorare il decorso della SM?

Le condizioni cliniche di un dato paziente affetto da SM possono variare rapidamente: un giorno il paziente può essere capace di camminare soltanto lentamente e il giorno successivo la sua velocità di deambulazione può essere pressoché normale. I sintomi possono regredire altrettanto rapidamente di come sono sopraggiunti, ma quello che sembra essere un miglioramento può rivelarsi soltanto un fenomeno transitorio; in alcuni pazienti tali variazioni non sono durevoli. Queste osservazioni non consentono di dire se il paziente stia migliorando o peggiorando. Per stabilire ciò, si

devono registrare le condizioni cliniche del paziente e la velocità con la quale si stanno modificando, in maniera tale da consentire il confronto con altri pazienti o con lo stesso paziente in tempi diversi.<sup>1</sup>

Sono stati messi a punto dei metodi oggettivi che consentono un monitoraggio delle condizioni cliniche e delle lesioni del SNC. Utilizzando queste metodiche è oggi possibile monitorare le variazioni sia acute che croniche.

## Monitoraggio delle variazioni di decorso dinamiche acute

Figura  
5.16

### Monitoraggio clinico

Dal punto di vista clinico, le variazioni di decorso acute che si verificano nella SM possono essere considerate come recidive. Una recidiva clinica può essere definita come:

- la comparsa di un nuovo sintomo accompagnato da appropriati segni neurologici oppure
- la ricomparsa di un sintomo precedentemente regredito
- il peggioramento di un sintomo preesistente in qualsiasi momento dopo l'attacco iniziale.

Le vere recidive durano più di 24-48 ore. Inoltre è generalmente accettato che i sintomi nuovi, che si verificano nell'arco di un mese, possono essere considerati come facenti parte della stessa recidiva. Si può parlare di nuova recidiva soltanto dopo che sia passato almeno un mese dall'esordio della recidiva precedente.<sup>1</sup>

Allo scopo di quantificare il tasso di recidiva si può definire l'attività clinica come il numero delle recidive che si verificano in un determinato periodo di tempo (ad esempio, recidive/anno). Le recidive possono essere anche valutate in base alla gravità (lievi, moderate o gravi), utilizzando delle scale di valutazione clinica, come ad esempio il Neurological Rating System (NRS o Scripps Scale)<sup>52</sup> (vedi oltre).

Figura  
5.16

### Variazioni dinamiche:

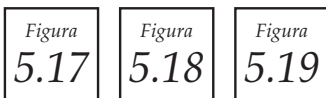
- Cliniche
  - frequenza di esacerbazioni
  - gravità
- RM
  - tasso di comparsa di nuove lesioni
  - tasso di comparsa di lesioni attive

Nota: Solo in 1 caso su 10 le lesioni visibili alla RM presentano un'espressione clinica

Monitoraggio acuto dell'attività di malattia nella SM



## Monitoraggio acuto con RM



La RM è la tecnica diagnostica più sensibile per la visualizzazione delle lesioni a carico del SNC. Con il suo avvento, l'attività di malattia nella SM è diventata evidente anche nei pazienti che non presentano recidive cliniche.<sup>21</sup>

L'indicatore più affidabile di attività acuta di malattia nella SM è la comparsa di lesioni neurologiche nuove e attive. Gli studi con RM seriate

(ogni due settimane oppure una volta al mese) dimostrano un'attività di malattia molto intensa che è spesso subclinica.<sup>53</sup> L'evidenza RM consente di classificare le lesioni della SM nella maniera seguente:

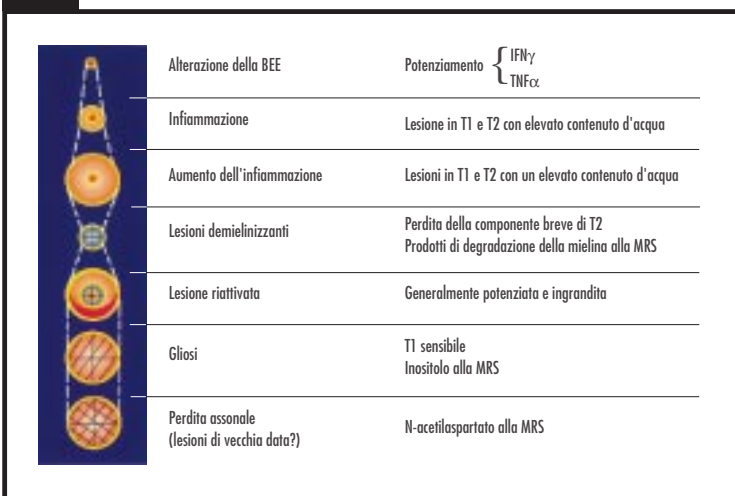
- lesioni nuove - lesioni non visibili negli esami precedenti
- lesioni ingrandite - lesioni che presentano un significativo ingrandimento rispetto a uno stadio di stabilizzazione precedente (per ingrandimento significativo si intende un aumento di circa il 70% in caso di lesioni di piccole dimensioni; cioè lesioni ≤ 1 cm; nelle lesioni più ampie è significativo un aumento intorno al 10%)
- lesioni ricorrenti - quelle che ricompaiono nella stessa area in cui una lesione precedente era scomparsa
- lesioni che regrediscono - lesioni che presentano una significativa riduzione delle dimensioni.

In pratica, diversi fattori, quali le differenze di riposizionamento del paziente, gli artefatti da movimento, le difficoltà di valutare piccole variazioni e di identificare con sicurezza le lesioni ingrandite, possono causare problemi nel definire in maniera affidabile le lesioni.

*Potenziamento con gadolinio* - il Gd-DTPA (Magnevist®) è un mezzo di contrasto che modifica l'immagine RM. Può essere utilizzato nella diagnosi differenziale delle lesioni acute dalle croniche nei pazienti con SM.<sup>54</sup>

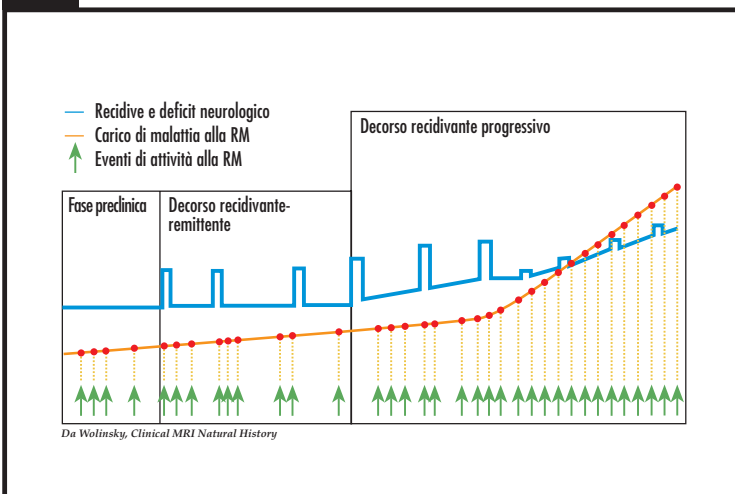
Uno degli eventi più precoci nella formazione delle nuove lesioni nella

Figura 5.17



Evoluzione di una singola lesione nella SM monitorata alla RM

Figura 5.18



RM e quadro clinico nella SM di tipo recidivante



SM è un'alterazione della barriera ematoencefalica.<sup>1</sup> E' attraverso queste sedi di alterazione di barriera che il Gd-DTPA penetra nel cervello dopo iniezione endovenosa. Pertanto la RM potenziata con Gd-DTPA può evidenziare la formazione di nuove lesioni. Poiché il Gd-DTPA evidenzia, anche la riattivazione delle vecchie lesioni, questo mezzo di contrasto è essenziale se si vuole monitorare l'attività di malattia, per valutare se il potenziamento è nuovo, ricorrente o persistente (cioè se persiste da un esame all'altro).<sup>55</sup> E' necessaria un'accurata standardizzazione del metodo in modo da poter identificare le lesioni che si osserveranno nelle risonanze successive.

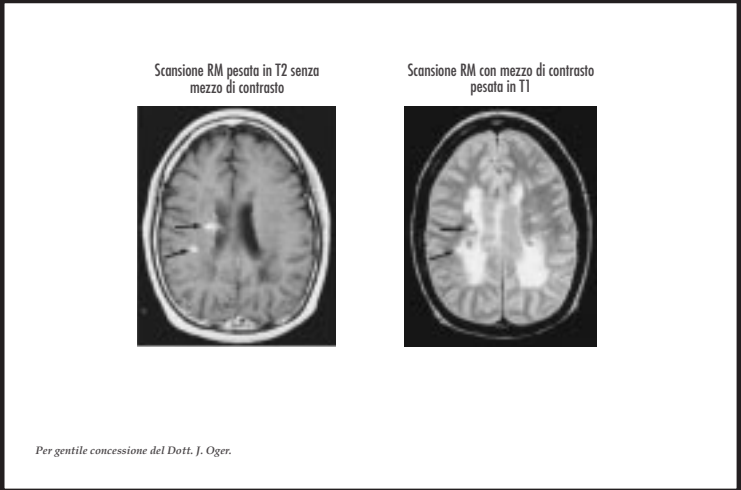
Per valutare l'attività di malattia gli esperti attualmente raccomandano di effettuare esami seriati con scansioni RM potenziate con Gd-DTPA. Ciò perché le scansioni RM senza mezzo di contrasto non riescono a evidenziare una quota di lesioni attive.<sup>56</sup>

La RM con Gd-DTPA costituisce la tecnica diagnostica più promettente per il monitoraggio del trattamento nei pazienti con SM recidivante-remittente o progressiva secondaria. Tuttavia il suo impiego non viene consigliato nella SM primaria progressiva, in cui si osserva il potenziamento delle lesioni con una frequenza notevolmente

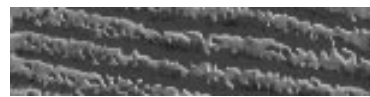
minore (le lesioni sono meno numerose e più piccole rispetto a quelle della SM progressiva secondaria).<sup>57</sup> La determinazione delle lesioni potenziate con Gd-DTPA può anche costituire un'utile misura di efficacia nella valutazione di terapie sperimentali nella SM in fase iniziale.<sup>58</sup> Ma, in definitiva, l'efficacia terapeutica deve essere determinata a livello clinico, per cui le valutazioni cliniche ad intervalli regolari, volte a misurare la disabilità e a registrare il numero delle recidive devono essere effettuate in parallelo con la RM.<sup>58</sup>

*Valutazione dell'attività di malattia* - La frequenza delle lesioni nuove, captanti il mezzo di contrasto alla RM, può essere utilizzata per valutare l'attività dinamica acuta. Le scansioni dovrebbero essere effettuate a cadenza mensile dato che le lesioni nuove possono non essere visualizzate nei controlli praticati con una frequenza inferiore. Una scansione RM può essere classificata come attiva (una o più lesioni nuove, ingrandite o ricorrenti) o inattiva (nessuna lesione nuova, ingrandita o ricorrente). L'analisi del paziente può essere basata su tutta una serie di parametri, quali il numero delle scansioni con lesioni attive oppure il numero totale delle lesioni attive. La frequenza di attività dovuta a lesioni nuove o la valutazione dell'attività totale può essere calcolata nell'arco di un determinato periodo di tempo (ad esempio, tasso di attività delle lesioni/anno).<sup>53,57</sup>

Figura 5.19



Lesioni della SM alla RM pesata in T2 senza mezzo di contrasto e alla RM pesata in T1 dopo mezzo di contrasto Gd-DTPA



## Misurazione delle modificazioni croniche dinamiche

Figura  
5.20

### Monitoraggio clinico cronico

La valutazione periodica delle condizioni cliniche costituisce un metodo di monitoraggio delle variazioni del quadro clinico della SM nel tempo. Può essere utilizzata anche per classificare il tipo di decorso di malattia presentato dal paziente. Tuttavia le manifestazioni cliniche della SM presentano una bassa correlazione con la sede e l'estensione delle lesioni a carico del SNC. Tuttavia sono stati effettuati dei tentativi di quantificare la disfunzione clinicamente evidente in modo tale da consentire il confronto tra i pazienti.

La Federazione internazionale delle Società contro la sclerosi multipla ha pubblicato delle linee guida per la valutazione della disabilità (Minimal Record of Disability - MRD) nella SM.<sup>59</sup> Queste linee guida si basano sulla classificazione dell'organizzazione mondiale della sanità per le disfunzioni neurologiche e valutano i disturbi neurologici nell'ambito di 3 categorie:

- Deficit neurologico - segni e sintomi clinici prodotti dalla lesione a carico del SNC.
- Disabilità - limitazioni imposte al

paziente nell'ambito delle attività della vita quotidiana dal deficit neurologico.

- Handicap - conseguenze socio-ambientali della disabilità.

Questa classificazione non è stata utilizzata in maniera diffusa nelle sperimentazioni cliniche.

Numerose metodiche sono state proposte per la valutazione della gravità clinica della SM. Queste metodiche possono essere distinte in Scale di valutazione della disabilità e Sistemi di valutazione e punteggio.

Le scale per la valutazione della disabilità più ampiamente usate sono la Kurtzke Disability Status Scale (DSS) e, più spesso, la sua forma modificata o Expanded Disability Status Scale (EDSS).<sup>60,61</sup> Queste scale quantificano il deficit neurologico (piuttosto che non la disabilità) nella SM.

La EDSS è una scala semplice costituita da 10 livelli di punteggio, originariamente sviluppata per misurare la funzionalità massimale di ciascun paziente. La EDSS comprende la valutazione di 8 sistemi "funzionali" (piramidale, cerebellare, troncoencefalico, sensoriale, intestinale, vescicale, visivo, mentale e "altri"). In questa scala ciascuno dei 10 livelli di punteggio della EDSS viene diviso in due sottogruppi allo scopo di incrementarne la sensibilità. La scala va da 0 (esame neurologico normale) a 10 (morte per SM). È necessario che le valutazioni previste da questa scala vengano effettuate da un medico.<sup>60,61,62</sup>

La Neurological Rating Scale (NRS o Scripps Scale) assegna al paziente un singolo punteggio che riassume la funzione neurologica globale. Vengono valutati lo stato mentale, lo stato funzionale dei nervi cranici, il sistema motorio, la sensibilità e i riflessi tendinei; queste valutazioni vengono sommate in modo da assegnare un punteggio complessivo che va da 0 a 100.<sup>52</sup> Tanto è più elevato il punteggio tanto minore è la menomazione del paziente. È un sistema molto diretto per valutare le funzioni sensitivo-

Figura  
5.20

#### Variazioni dinamiche:

##### Cliniche

- variazioni del punteggio alla valutazione clinica
- EDSS
- NRS

##### RM

- variazioni del punteggio del "carico di malattia" (carico lesionale)

Monitoraggio cronico dell'attività di malattia nella SM



motorie a livello di ciascun arto, che difetta però di precisione nella definizione del grado di menomazione.<sup>62</sup> Sia la EDSS che la NRS sono state utilizzate in una serie di sperimentazioni cliniche recenti.<sup>41</sup>

Altri sistemi utilizzati sono: Incapacity Status Scale (ISS), forma modificata della DSS, che viene raccomandata dalla MRD per valutare la disabilità; e la Environmental Status Scale (ESS), che misura l'handicap (limitazioni socio-ambientali).<sup>61</sup> Queste scale richiedono più tempo per l'effettuazione rispetto alla EDSS o alla NRS e non forniscono una registrazione diretta della gravità della malattia.

### Monitoraggio RM cronico

Utilizzando le RM seriate è possibile misurare l'area totale o il volume delle lesioni cerebrali e determinare il carico di malattia ("carico lesionale") e come queste si modificano nel tempo. Varie metodiche assistite dal computer sono oggi disponibili per la quantificazione dell'area lesionale nel SNC.

La prima fase consiste nel delineare il contorno delle singole lesioni. Le aree ottenute vengono poi sommate, sezione per sezione, in modo da fornire l'area totale di lesione, in mm<sup>2</sup>. Si può anche calcolare il volume totale delle lesioni, espresso in mm<sup>3</sup>.<sup>63</sup> Queste

misurazioni del carico lesionale sono più accurate se effettuate da un solo osservatore (la riproducibilità varia dal 5 al 20% a seconda dell'esperienza dell'osservatore).<sup>56</sup> Un fattore critico è costituito da un accurato riposizionamento in occasione di ogni esame successivo.<sup>64</sup>

L'entità dell'espressione clinica di una lesione è probabilmente dovuta alla sua localizzazione ed a una combinazione di fattori addizionali, ivi inclusa l'entità della perdita assonale intralesionale. Gli esami RM serati consentono di monitorare l'evoluzione delle lesioni con una certa accuratezza. Tuttavia, non è ancora possibile correlare questi dati con le fluttuazioni della gravità del deficit neurologico o con il livello di disabilità.<sup>53,56</sup>

## Importanza della RM

### Principi di funzionamento della RM

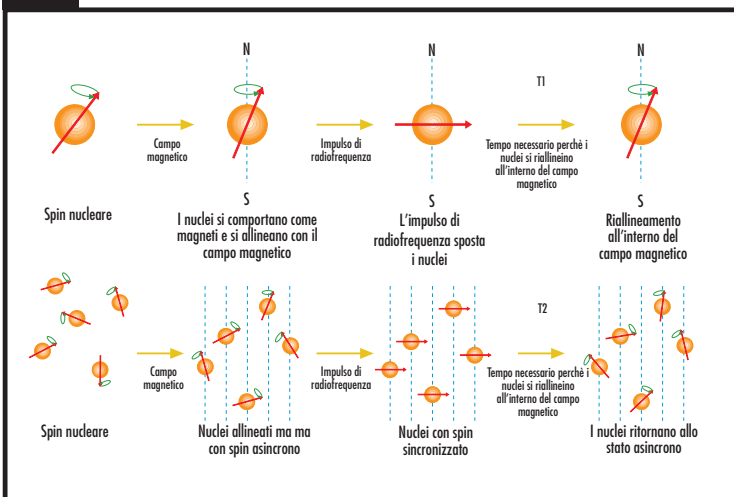
Figura 5.21

La RM è una metodica diagnostica non invasiva che consente di ottenere delle immagini delle

regioni corporee esaminate; fondamentalmente, si basa sull'induzione di una modificazione artificiale dello spin degli atomi di idrogeno (protoni).<sup>65</sup>

Se si applica un campo magnetico intenso, i nuclei soggetti a spin e contenuti nel tessuto in esame si comportano come piccoli magneti e si allineano all'interno del campo magnetico stesso. Se in questa situazione viene inviato al tessuto un impulso di radiofrequenza (RF), l'orientamento e la velocità degli spin nucleari subiscono una perturbazione. Quando l'impulso di RF viene a cessare, i protoni ritornano alla loro posizione di partenza ("rilascata") all'interno del campo magnetico; ciò comporta l'emissione di energia da parte del tessuto sotto forma di un debole segnale di RF.<sup>65</sup>

Figura 5.21



Principi di funzionamento della RM



In alcuni tessuti i nuclei si rilassano più velocemente rispetto ad altri. La macchina per la RM (scanner) trasforma questi differenti tempi di rilassamento in immagini visive dei tessuti presenti nella sezione del corpo esaminata.<sup>65</sup>

I tessuti hanno due specie differenti di tempo di rilassamento, denominati T1 e T2. Il tempo di rilassamento T1 (noto anche come tempo di rilassamento longitudinale o tempo di rilassamento spin-lattice) è il tempo necessario a che la maggior parte dei nuclei ritornino alla loro direzione originale dopo la perturbazione prodotta dall'impulso di RF. Il tempo T1 di un tessuto dipende soprattutto dalle sue caratteristiche fisiche (in base al fatto, ad esempio, che si tratti di un liquido o di un solido).

Il secondo tipo di rilassamento magnetico, il T2, noto anche come tempo di rilassamento trasversale o tempo di rilassamento spin-spin), si verifica contemporaneamente al T1 (ma è indipendente da esso). È il tempo necessario affinché i nuclei ritornino al loro stato di "asincronismo iniziale" dopo la sincronizzazione provocata dall'impulso di RF. La composizione chimica di un tessuto esplica una maggiore influenza sul tempo T2 che non sul T1.<sup>65</sup>

Regolando opportunamente il funzionamento dello scanner si

possono ottenere immagini che pongono in maggior rilievo i tempi di rilassamento T1 o T2 dei tessuti in esame.<sup>65</sup> Che un particolare tessuto appaia chiaro o scuro nelle immagini ottenute dipende dal fatto che sia stato effettuato un esame "pesato" in T1 oppure in T2.

### Immagini pesate in T2

Per evidenziare le lesioni della SM si utilizzano generalmente le immagini RM dell'encefalo pesate in T2. Le lesioni sono per lo più multiple, presentano un tipico aspetto "accidentato" ("lumpy-bumpy") e sono spesso adiacenti ai ventricoli.

La RM del midollo spinale è tecnicamente più difficile da eseguire, date le piccole dimensioni del midollo, la possibilità di artefatti provocati dalle escursioni respiratorie e da limiti tecnici. Le lesioni del midollo spinale possono causare edema, possono essere presenti delle chiazze chiare e spesso si osserva atrofia midollare nella SM di lunga durata.<sup>21</sup>

Nell'encefalo la sostanza bianca con aspetto normale si presenta come un segnale scuro di bassa intensità nelle immagini pesate in T2. Nelle lesioni della SM si libera dell'acqua in seguito a degradazione della mielina. L'acqua "libera" presenta un tempo di rilassamento lungo e determina un incremento del segnale nelle immagini pesate in T2. Altri processi patologici quale edema, gliosi e infiammazione possono inoltre contribuire ad incrementare il segnale nelle immagini pesate in T2.

### Immagini pesate in T1 eseguite con mezzo di contrasto

Gli eventi più precoci che si possono evidenziare nella formazione delle lesioni della SM sono caratterizzati da infiammazione e da un'alterazione funzionale della barriera ematocencefalica.<sup>64,66</sup> L'infiammazione può essere evidenziata esclusivamente nelle immagini pesate in T1. Se si utilizza il mezzo di contrasto Gd-DTPA (Magnevist®), le immagini

Figura  
5.22

Vantaggi:	Limiti:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immagini dirette del SNC <i>in vivo</i></li> <li>• Maggiore sensibilità nell'evidenziare l'attività di lesione rispetto ad altre metodiche di diagnosi per immagini</li> <li>• Quantificazione affidabile del "carico di malattia"</li> <li>• Capacità di monitorare il decorso naturale della malattia</li> <li>• Assenza di effetti collaterali noti, esente dal rischio radiazioni</li> <li>• Consente di effettuare esami ripetuti ad intervalli frequenti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fornisce scarse informazioni sulle caratteristiche istopatologiche delle lesioni</li> <li>• I reperti non sempre si correlano con i metodi di valutazione clinica</li> <li>• Questa tecnica diagnostica per immagini può essere controindicata in ordine a fattori fisici (pacemakers cardiaci, clip per aneurisma in materiale ferromagnetico, protesi metalliche)</li> </ul>

Vantaggi e limiti della RM nella SM



pesate in T1 rivelano aree di alterazione della barriera ematoencefalica. Il mezzo di contrasto accorcia notevolmente il tempo di rilassamento T1 dei nuclei di idrogeno circostanti soprattutto se si accumula in un particolare tessuto.

Esistono delle linee guida ben precise per quanto riguarda l'utilizzo della RM del monitoraggio delle sperimentazioni terapeutiche nella SM, che codificano molti aspetti dell'esecuzione dell'esame, dall'intensità del campo alla modalità di analisi dei parametri utilizzati nella sperimentazione. Tali linee guida si basano sull'impiego della RM pesata in T2 senza mezzo di contrasto e sull'utilizzo dell'esame di risonanza potenziato con Gd-DTPA e pesato in T1.<sup>57</sup>

### Vantaggi e limiti

**Figura 5.22** L'impiego della RM nel monitoraggio delle variazioni lesionali nella SM è in aumento, dato che:

- la RM costituisce un indicatore più sensibile dell'attività di malattia rispetto alla valutazione clinica: lesioni attive alla RM sono evidenziate con una frequenza da 5 a 10 volte superiore rispetto alle esacerbazioni cliniche<sup>57</sup>

- è più agevole quantificare le modificazioni presenti alla RM che non le modificazioni cliniche
- la valutazione RM è più oggettiva e riproducibile rispetto alla valutazione clinica.

Tuttavia anche la RM ha ancora dei limiti; ad esempio, se utilizzata da sola non consente una diagnosi certa di SM, né può la normale RM, utilizzata attualmente, fornire molte informazioni sulle alterazioni patologiche che si verificano nelle lesioni della SM. Inoltre è difficile correlare i reperti alla RM (carico lesionale) con i metodi di valutazione clinica (ad esempio, con EDSS).

## Monitoraggio del decorso: prospettive future

### Monitoraggio clinico

**Figura 5.23** Attualmente i sistemi di valutazione clinica quantificano la gravità dei disturbi neurologici

piuttosto che l'estensione dei processi patologici che ne sono alla base. Pertanto, nonostante la loro utilità per i neurologi, i metodi di valutazione attualmente esistenti non sono perfetti. Ciò nonostante, le scale di valutazione clinica continueranno a essere importanti anche in futuro. In particolare esse saranno necessarie per controllare se la riduzione dell'attività di malattia alla RM si traduce in un rallentamento a lungo termine della velocità di accumulo della disabilità a livello clinico.<sup>25</sup>

Tuttavia le scale attualmente utilizzate possono dover essere modificate in maniera tale che:

- esse siano basate sui segni (reperti oggettivi rilevati all'esame neurologico standard) piuttosto che sui sintomi (osservazioni soggettive fatte dal paziente)
- "i sistemi funzionali" siano selezionati in base alla facilità ed all'affidabilità della loro valutazione clinica
- la graduazione del punteggio

Figura 5.23

**Monitoraggio clinico: prospettive future**

- Modificazione delle scale di valutazione cliniche allo scopo di renderle obiettive, affidabili e di facile impiego
- Computerizzazione dei dati clinici

Prospettive future del monitoraggio del decorso della SM - la clinica



all'interno di ciascun sistema funzionale sia descritta in maniera più precisa (e non semplicemente come lieve, moderata o grave)

- l'aumento dei deficit neurologici si rifletta in un aumento del punteggio
- i metodi di associazione delle varie subscale che contribuiscono al punteggio globale siano chiari e semplici.<sup>62</sup>

La computerizzazione dei dati clinici è importante ai fini della ricerca e dovrebbe includere le informazioni cliniche essenziali come, ad esempio, l'anamnesi relativa alle recidive e il punteggio relativo al deficit neurologico (EDSS, NRS); dovrebbe inoltre includere la classificazione dell'andamento della malattia (se recidivante-remittente, progressiva primaria ecc.), poiché l'attività di malattia alla RM varia nelle diverse forme cliniche.

Una base di dati per la RM seriale nella SM è stata già istituita e comprende le informazioni cliniche essenziali che consentono un'adeguata interpretazione dei dati RM.<sup>67</sup> La computerizzazione delle informazioni cliniche consente inoltre un'analisi retrospettiva dei dati alla luce delle nuove ipotesi.

## Monitoraggio RM

Figura  
5.24

La RM consente uno studio dettagliato della SM *in vivo* ed ha notevolmente

incrementato le nostre conoscenze su questa malattia. Tuttavia fino ad oggi ha fornito scarse informazioni circa i processi patologici che la sottendono. Sono, in particolare, necessarie quelle tecniche di diagnostica per immagini che mettono in evidenza la demielinizzazione e la perdita assonale (processi che probabilmente rendono ragione della maggior parte della disabilità permanente nella SM). Alcune di queste tecniche sono attualmente in via di sviluppo e vengono utilizzate per differenziare tra loro questi processi patologici.<sup>22</sup>

Alcuni studi indicano che la misurazione del rilassamento T2 possa identificare una riserva di acqua nell'encefalo che presenta un tempo T2 relativamente breve: ciò potrebbe costituire un utile indicatore dell'acqua intrappolata all'interno degli strati della mielina normale e quindi servire ad identificare la mielina indenne.<sup>68</sup>

La spettroscopia protonica in risonanza magnetica (MRS) consente misurare in maniera non invasiva la concentrazione di alcuni metaboliti cerebrali e può essere utilizzata per ottenere informazioni sulla composizione biochimica delle lesioni *in vivo*.

L'N-acetil aspartato (NAA) è un metabolita localizzato soprattutto all'interno delle lesioni; la sua concentrazione è lievemente ridotta o normale nelle lesioni acute; la concentrazione più bassa si osserva nelle lesioni irreversibili di vecchia data.<sup>21</sup> Vari studi hanno dimostrato che bassi picchi di NAA nelle lesioni della SM costituiscono un indicatore affidabile di perdita assonale irreversibile.<sup>69</sup>

Figura  
5.24

Tecniche RM in grado di identificare specifiche caratteristiche istopatologiche nella SM

Esame RM	Probabili caratteristiche patologiche
Immagini pesate in T2 Lesioni nuove, ingrandite o ricorrenti che regrediscono Lesioni persistenti le cui dimensioni non diminuiscono	Tutti gli elementi della lesione (non specifici) Infiammazione acuta con demielinizzazione residua Demielinizzazione
Potenziamiento con Gd-GTPA	Alterazione della barriera ematoencefalica
Immagini pesate in T1	Lesioni con danno più grave
Tempo di rilassamento T2	La componente T2 breve può essere un indicatore della mielina indenne
MRS Riduzione di NAA Inositolo Grassi neutri e prodotti di degradazione della mielina	Perdita assonale Glicosi attiva Demielinizzazione attiva
MTI	Aree di demielinizzazione

*Prospettive future del monitoraggio del decorso della SM - la risonanza magnetica*



Si ritiene che un aumento della concentrazione dell'inositolo alla MRS sia associato con una attiva gliosi, nel mentre un aumento della concentrazione dei lipidi liberi e della colina può costituire un indice di demielinizzazione.<sup>68</sup> I dati preliminari indicano che la MRS può evidenziare delle differenze di risonanza (ad esempio lipidi, lattato) che potrebbero essere utilizzate per differenziare la SM da altre malattie cerebrali.<sup>54</sup>

Nuove tecniche, come quella del transfert di magnetizzazione (MTI-Magnetization Transfer Imaging), possono anche aumentare la sensibilità di individuazione dei processi di demielinizzazione e servire per effettuare una diagnosi differenziale tra edema e demielinizzazione.

### **Riassumendo**

Scopo ultimo delle ricerche volte a comprendere i meccanismi patologici

della SM è di impostare una terapia capace di:

- arrestare il decorso della malattia prevenendo la formazione di nuove lesioni oppure
- arrestare la progressione delle nuove lesioni infiammatorie a lesioni permanenti (demyelinizzazione con o senza perdita assonale).

L'individuazione dei processi patologici che sono alla base della SM può rafforzare la correlazione esistente tra i parametri clinici e quelli di risonanza e fornire così un indice quantitativo molto sensibile e clinicamente importante dell'attività di malattia. Sebbene siano stati conseguiti dei progressi in questo campo, resta tuttavia la necessità di effettuare ulteriori studi per valutare altre possibili applicazioni di questi potenti mezzi di ricerca.



## Bibliografia

- 1 Matthews WB. Clinical aspects. In: Matthews WB (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2nd ed. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1991:43-298.
- 2 Schumacher GA, Beebe G, Kibler RE, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;**122**:552-568.
- 3 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;**13**(3):227-231.
- 4 Poser S. Klinik der Multiplen Sklerose. *Nervenheilkunde* 1984;**3**:53-58.
- 5 Thompson AJ, McDonald WI. Multiple sclerosis and its pathophysiology. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI (eds). *Diseases of the Nervous System*. Philadelphia:WB Saunders Company, 1992:1209-1228.
- 6 Poser CM. Onset symptoms of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**58**:253-264.
- 7 Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989;**112**:133-146.
- 8 Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in North-East Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990;**113**:1597-1628.
- 9 Riise T, Grønning M, Fernández O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992;**85**:212-218.
- 10 Miller AE. Usual and unusual findings in the course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, Clinical Issues* 1993;**1**(1):6-8.
- 11 McDonald WI, Barnes D. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;**55**(9):747-752.
- 12 Poser S, Wikström J, Bauer HJ. Clinical data and identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J Neurol Sci* 1979;**40**:159-168.
- 13 Fowler TJ. Demyelinating disease of the central nervous system. In: Marsden CD, Fowler TJ (eds). *Clinical Neurology*. London:Edward Arnold, 1989:344-352.
- 14 Weinshenker BG. The natural history of MS. *Multiple Sclerosis, Clinical Issues* 1993;**1**(1):2-3.
- 15 Matthews B. *Multiple sclerosis: The facts*. 3rd ed. Oxford:Oxford University Press, 1993.
- 16 Kurtzke JF, Beebe GW, Nagler B, et al. Studies on the natural history of multiple sclerosis. V. Long-term survival in young men. *Arch Neurol* 1970;**22**:215-225.
- 17 MacLeod J, Munro J (eds). *Clinical examination: a textbook for students and doctors*. 7th ed. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1986.
- 18 Sibley WA. Diagnosis and course of Multiple Sclerosis. In: Rao SM (ed). *Neurobehavioural Aspects of Multiple Sclerosis*. New York:Oxford University Press, 1990:5-14.
- 19 Swanson JW. Multiple sclerosis: Update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 1989;**64**:577-586.
- 20 Beer S, Rösler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;**59**:152-159.
- 21 Wallace CJ, Seland TP, Fong TC. Multiple sclerosis: The impact of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1992;**158**:849-857.
- 22 Honig LS, Sheremata WA. Magnetic resonance imaging of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;**52**:459-466.
- 23 Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, et al. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993;**43**(12):2632-2637.
- 24 Goodkin DE, Rudick RA, Ross JS. The use of brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;**51**(5):505-516.
- 25 Thorpe JW, Miller DH. MRI: Its application and impact. *Int MS J* 1994;**1**(1):7-15.
- 26 Paty DW, Oger JJE, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study of comparison with clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988;**38**:180-185.
- 27 Lee KH, Hashimoto S, Hooge JP, et al. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potential, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1991;**41**:657-660.
- 28 Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;**38**:1822-1825.
- 29 Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. Assessment of MRI criteria for diagnosis of MS. *Neurology* 1993;**43**(5):905-909.
- 30 Compston DAS. Immunological aspects of multiple sclerosis. In: Matthews WB (ed). *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2nd ed. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1991:321-340.
- 31 Mehta PD. Diagnostic usefulness of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1991;**28**(3):233-251.
- 32 Hallpike J. Multiple sclerosis - making the diagnosis. *Aust Fam Physician* 1992;**21**(10):1407-1410.
- 33 Felgenhauer K, Reiber H. The diagnostic significance of antibody specific indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin Investig* 1992;**70**:28-37.
- 34 McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the log IgG index. *Brain* 1990;**113**:1269-1289.
- 35 Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;**57**:897-902.



- 36 Rudick RA, Schiffer RB, Schwetz KM, Herndon RM. Multiple sclerosis. The problem of incorrect diagnosis. *Arch Neurol* 1986;**43**(6):578-583.
- 37 Herndon RM. The changing pattern of misdiagnosis in multiple sclerosis. In: Herndon RM, Seil FJ (eds). *Multiple Sclerosis: Current Status of Research and Treatment*. New York:Demos, 1994:149-155.
- 38 Herndon RM, Brooks B. Misdiagnosis of multiple sclerosis. *Seminars in Neurology* 1985;**5**(2):94-98.
- 39 Paty DW, McFarlin DE, McDonald WI. Magnetic resonance imaging and laboratory aids in the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;**29**:3-5.
- 40 Poser S, Lüer W, Bruhn H, et al. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1992;**86**:579-585.
- 41 The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;**43**:655-661.
- 42 Paty DW, Li DKB, The UBC MS/MRI Study Group, The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;**43**:662-667.
- 43 Elian M, Dean G. To tell or not to tell the diagnosis of multiple sclerosis. *Lancet* 1985;**2**:27-28.
- 44 Robinson I. The context and consequences of communicating the diagnosis of multiple sclerosis. In: Wietholder H, Dichgans J, Mertin J (eds). *Current Concepts in Multiple Sclerosis*. Amsterdam:Elsevier, 1991:17-22.
- 45 Mushlin AI, Mooney C, Grow V, Phelps CE. The value of diagnostic information to patients with suspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;**51**(1):67-72.
- 46 Benz C. Coping with multiple sclerosis. London:Optima, 1993.
- 47 Rotteveel FTM, Kuenan B, Kokkelink A, et al. Relative increase of inflammatory CD4+ T cells in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients and control individuals. *Clin Exp Immunol* 1990;**79**:15-20.
- 48 Dore-Duffy P, Newman W, Balabanov R, et al. Circulating, soluble adhesion proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis: correlation with clinical activity. *Ann Neurol* 1995;**37**:55-62.
- 49 Rieckmann P, Martin S, Weichselbraun et al. Serial analysis of circulating adhesion molecules and TNF receptor in serum from patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994;**44**:2367-2372.
- 50 Rieckmann P, Albrecht M, Kitze B, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  messenger RNA expression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is associated with disease activity. *Ann Neurol* 1995;**37**:82-88.
- 51 Harris JO, Frank JA, Patronas N, et al. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: implications for clinical trials and natural history. *Ann Neurol* 1991;**29**:548-555.
- 52 Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, et al. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 1984;**34**:1368-1372.
- 53 Paty DW, Koopmans RA, Zhao G, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) as an outcome measure in multiple sclerosis. *J Neuro Rehab* 1993;**7**:117-129.
- 54 Richards TL. Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis: Value in establishing diagnosis, monitoring progression, and evaluating therapy. *Am J Roentgenol* 1991;**157**:1073-1078.
- 55 Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993;**116**:1077-1094.
- 56 Miller DH. Magnetic resonance in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;**36**:S91-S94.
- 57 Miller DH, Barkhof F, Berry I, et al. Magnetic resonance imaging in monitoring the treatment of multiple sclerosis: Concerted Action Guidelines. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;**54**:683-688.
- 58 McFarland HF, Frand JA, Albert PS, et al. Using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging lesions to monitor disease activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1992;**32**:758-766.
- 59 International Federation of Multiple Sclerosis Societies. Symposium on Minimal Record of Disability for Multiple Sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984;(Suppl 101).
- 60 Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1956;**5**:580-583.
- 61 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;**33**:1444-1452.
- 62 Willoughby EW, Paty DW. Scales for rating impairment in multiple sclerosis: A critique. *Neurology* 1988;**38**:1793-1798.
- 63 Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;**44**:635-641.
- 64 Paty DW, Li DKB, Oger JJ-F, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;**36**:S95-S96.
- 65 Kesselring J, Ormerod IEC, Miller DH, et al. *Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. An atlas of diagnosis and differential diagnosis*. Stuttgart:Georg Thieme Verlag, 1989.
- 66 Kermode AG, Thompson AJ, Tofts PS, et al. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1990;**113**:1477-1489.
- 67 Barkhof F, Thompson AJ, Kappos L, et al. Database for serial magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1993;**35**(5):362-366.
- 68 Paty DW. Magnetic resonance in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;**6**(2):202-208.
- 69 Mechtler LL, Kinkel PR. Magnetic resonance imaging in demyelinating, infectious, metabolic, and congenital diseases. *Curr Opin Neurol* 1993;**6**(6):912-918.



