

# Sclerosi multipla e malattie autoimmuni: casi clinici e review della letteratura

## *Multiple Sclerosis and autoimmune diseases: clinical cases and review of the literature*

G. Castellino, A. Protti<sup>1</sup>, B. Canesi

Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

<sup>1</sup>Divisione di Neurologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

### SUMMARY

*Multiple sclerosis (MS), the most frequent demyelinating disease in adults, is thought to be an autoimmune disease. Symptoms and signs observed in MS reflect lesions present mainly in the white matter of the central nervous system (CNS). The diagnosis remains difficult, at least concerning presenting symptoms, because of their low specificity. Diagnosis criteria are usually based on dissemination of signs in time and space, evoked potentials, findings of magnetic resonance imaging, results of cerebrospinal fluid examination, and the exclusion of other diagnosis possibly explaining the clinical signs. However, no clinical and paraclinical investigation can distinguish with certainty MS from other conditions such as autoimmune or inflammatory diseases predominantly affecting the central nervous system. These other disorders include systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, Behcet disease, Sjogren syndrome, sarcoidosis and vasculitides.*

*We present four clinical cases showing the difficulty in reaching a proper diagnosis.*

Reumatismo, 2001; 53(2):196-203

### LA SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla (SM) è la più comune malattia demielinizzante dell'adulto i cui sintomi e segni riflettono lesioni presenti nella sostanza bianca del sistema nervoso centrale (SNC). L'ipotesi di un'etiologia autoimmune è suggestiva: bersaglio del sistema immunitario sarebbe l'oligodendrocita o la mielina da lui prodotta con interruzione della conduzione nervosa (1).

Formulare una diagnosi accurata di SM è molto importante soprattutto da quando esistono farmaci in grado di modificare il decorso della malattia. Purtroppo l'indice di inadeguatezza diagnostica è ancora del 5-10% (2) legato alle molteplici malattie il cui interessamento neurologico mima la SM. Una diagnosi precoce permette inoltre di impostare un'adeguata terapia nel momento in cui questa risulta essere più efficace (3).

La maggior parte dei sintomi tipici della SM si sviluppa in pochi minuti o poche ore e può essere espressione dell'interessamento di una o multiple aree del SNC. Tra i più comuni quadri clinici della SM ricordiamo ipostenia o intorpidimento di 1 o più arti, cecità, diplopia, vertigine, perdita di coscienza, alterazioni del sensorio fino al coma, demenza, afasia, atrofia muscolare o fascicolazioni, distonia, corea, nevralgia del trigemino e ritenzione urinaria (3).

Sebbene alcuni dei sintomi descritti siano suggestivi per una diagnosi di SM, nessuno di essi è patognomonico. In particolare la presenza di danni isolati a carico del nervo ottico o del midollo spinale costituiscono un problema diagnostico.

Una recente classificazione della SM ne riconosce 4 categorie cliniche (4): la prima è costituita dalla forma a "riacutizzazioni e remissioni": normalmente la frequenza degli attacchi è annuale e fra un attacco e l'altro vi è completa remissione del quadro clinico. In più della metà dei pazienti tale variante esita nella forma "secondariamente progressiva" in cui l'intervallo di remissione clinica viene sempre più breve. Circa il 10-20% dei pa-

Indirizzo per la corrispondenza:

Gabriella Castellino, Divisione di Reumatologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, P.zza Ospedale Maggiore 3, 20162 Milano,  
E-mail: g.castellino@usa.net

zienti è portatore della variante “primariamente progressiva” in cui è tipico un continuo deterioramento clinico. L’ultima variante è costituita dalla forma “progressiva con riacutizzazioni”.

La malattia di Devic o neuromielite ottica è caratterizzata da lesioni midollari e del nervo ottico che compaiono simultaneamente o sequenzialmente con risparmio dell’encefalo (5).

## SCLEROSI MULTIPLA E AUTOIMMUNITÀ

Non esistono test patognomonici per SM e pertanto sono stati proposti molteplici criteri diagnostici; tra questi quelli attualmente utilizzati sono quelli di Poser elaborati nel 1983 (6) e molto criticati per la loro complessità.

L’avvento della risonanza magnetica nucleare (RMN) ha reso tale indagine strumentale fondamentale nella diagnosi e nel follow-up di pazienti affetti da SM (7). Caratteristiche RMN fortemente suggestive per SM sono o la presenza di più di 4 lesioni a carico della sostanza bianca del diametro uguale o maggiore di 6 mm oppure la presenza di almeno una lesione a livello periventricolare (2). Qualora la RMN dell’encefalo risultasse negativa, in pazienti in cui il sospetto diagnostico è molto elevato, vi è indicazione all’esecuzione di una RMN del midollo spinale alterata nel 75% dei soggetti affetti da SM (8).

L’esame del liquido cefalorachidiano (CSF) riveste un ruolo importante nella diagnosi di SM; la presenza di un’aumentata sintesi intratecale di IgG e di bande oligoclonali di Ig possono essere elementi suggestivi anche se non altamente specifici per SM. Tuttavia, mentre in alcuni disordini il numero di bande oligoclonali di immunoglobuline si modifica dopo terapia steroidea o immunosoppressiva, nella SM il numero di bande rimane immutato anche dopo terapia (9).

I test laboratoristici raccomandati per confermare la diagnosi di SM e utili ad escludere diagnosi al-

ternative sono la sierologia per *Borrelia*, miceti, HIV e cisticercosi, la VDRL, la VES, il dosaggio della vitamina B12, la ricerca di anticorpi anti-nucleo (ANA), anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA), anticorpi anti-cardiolipina (aCL), fattore reumatoide (FR), complemento, crioglobuline, ACE, i test della coagulazione, gli anticorpi anti-microsomi, l’omocisteina e l’analisi mutazionale del DNA. Sindromi cliniche mimanti la SM, in particolare nella sua variante a remissioni e riacutizzazioni, sono infatti molteplici e includono malattie infiammatorie, malattie genetiche e metaboliche, malattie infettive, neoplasie e malattie interessanti il midollo (Tab. I) (10).

Tra le principali patologie che entrano in diagnosi differenziale con la SM, le malattie del connettivo rivestono un ruolo di primaria importanza.

La dimostrazione da parte di molti studi della presenza di ANA e degli aCL in pazienti affetti da SM contribuisce ulteriormente ad aumentare la difficoltà diagnostica (11-13). Il significato delle anomalie autoimmuni presenti nei pazienti con SM non è noto così come non è noto se le caratteristiche di pazienti affetti da SM con positività per ANA e/o aCL differiscano da quelle di pazienti affetti da SM e assenza di tali auto-anticorpi (14).

In uno studio condotto da Bamed et al una positività per gli ANA fu rinvenuta nel 26% di 150 pazienti affetti da SM nella sua variante a riacutizzazioni e remissioni e nel 30% di 23 pazienti affetti da SM nella sua variante cronica progressiva. Tale positività risultava molto maggiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale (8%) (15). In uno studio prospettico condotto da Collrad su 71 pazienti affetti da SM, il 22% risultava positivo per gli ANA; vi era inoltre una correlazione positiva fra titolo, persistenza degli ANA e attività della SM (16). Tale dato è supportato da un altro studio condotto su 68 pazienti in cui gli ANA correlavano con la severità delle lesioni riscontrate alla RMN (17). Tutti gli ANA, a titolo maggiore o uguale a 1:320, presentavano fluorescenza

**Tabella I** - Principali diagnosi differenziali della SM.

Infezioni	Malattia di Lyme, sifilide, HIV, HTLV-1
Malattie infiammatorie	LES, Sindrome di Sjögren, vasculiti, sarcoidosi, malattia di Behçet, S. di Susac
Disordini genetici e metabolici	Deficit di vitamina B12, disordini lisosomiali, adrenoleucodistrofia, malattie mitocondriali
Neoplasie	Linfomi interessanti il SNC
Malattie midollari	Malformazioni vascolari, alterazioni degenerative midollari

omogenea o speckled mentre nessun paziente presentava il pattern tipico degli anticorpi anti-DNA (18).

Sebbene gli ANA non rivestano un ruolo patogenetico nella SM e siano pertanto stati definiti "falsi ANA", la loro presenza potrebbe riflettere una generica disregolazione del sistema immunitario sottostante la SM oppure una forma frusta di patologia autoimmune associata (19). Se davvero così fosse gli ANA potrebbero essere utilizzati come marcatori prognostici o di attività di malattia.

Più in generale, la presenza di tali anomalie laboratoristiche all'esordio di una sintomatologia neurologica dovrebbe orientare verso una malattia sistemica primariamente o prevalentemente interessante il SNC. Molti disordini sistemici infatti possono colpire il SNC mimando più spesso la variante di SM a decorso progressivo e meno frequentemente quella a riacutizzazioni e remissioni. Caratteristiche poco suggestive per SM e maggiormente orientative verso una patologia sistemica con interessamento del SNC sono:

- esordio dei sintomi sotto i 20 o oltre i 50 anni;
- decorso atipico (gradualmente progressivo, con manifestazioni differenti dalla mielopatia, con improvviso sviluppo dei sintomi);
- manifestazioni unifocali anche se recidivanti;
- manifestazioni neurologiche inusuali per la SM
- presenza di manifestazioni sistemiche;
- mancanza di alcune caratteristiche tipiche della SM nel decorso della malattia quali interessamento del nervo ottico o del sensorio oppure normalità di RMN, CSF, e potenziali evocati;
- risposta atipica al trattamento come per esempio mancanza completa di risposta alla terapia con steroidi oppure eccezionale risposta agli steroidi o ad altri immunosoppressori (20).

L'interessamento neurologico riscontrato in molte malattie del connettivo mima frequentemente la SM e pertanto la diagnosi differenziale fra questi due tipi di disordini, anche per i numerosi overlap laboratoristici e strumentali, risulta particolarmente difficoltosa.

### ***Sclerosi multipla e lupus eritematoso sistemico***

Nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES) un interessamento neurologico è presente nei 2/3 dei pazienti (21) e sovente è caratterizzato da quadri di psicosi, deficit cognitivi, meningite asettica, epilessia, eventi ischemici cerebrali e neuropatia autonoma e periferica. Il LES è anche causa di mie-

lite trasversa, peraltro solo nell'1% dei casi, nonché di neurite ottica (22). Il quadro RMN di pazienti affetti da neurolupus tipicamente mostra la presenza di atrofia cerebrale e di lesioni iperintense localizzate a livello della sostanza bianca sottocorticale verosimilmente espressione di un danno ischemico più che infiammatorio; le lesioni periventricolari tipiche della SM sono rare (23). L'esame del CSF mostra la presenza nella metà dei pazienti di bande oligoclonali con sintesi intratecale di IgG (24).

Proprio per la presenza di numerosi overlap clinici e strumentali, risulta molto spesso difficile porre diagnosi di SM nel contesto di un LES e viceversa. Neanche la positività degli ANA è dirimente se non a titoli elevati o in associazione ad altri autoanticorpi. Alcuni pazienti possono addirittura soddisfare i criteri sia per LES che per SM: questa associazione viene definita "sclerosi lupoide" (25). Il caso clinico qui riportato mostra come sia sfumato il confine fra queste due patologie.

### ***Caso clinico***

Una donna di 47 anni con diagnosi nota di LES con interessamento renale e piastrinopenia dal 1972, all'età di 36 anni dopo la seconda gravidanza, riferiva la comparsa di disturbi dell'equilibrio, attacchi di panico e ipoacusia.

A 40 anni ricovero in neurologia per episodi di vertigine. Una RMN dell'encefalo rivelava pluri-focolai di alterato segnale nella sostanza bianca periventricolare di entrambi gli emisferi; un esame del CSF mostrava la presenza di bande oligoclonali. La paziente, nonostante il trattamento con steroidi per os, nel gennaio '98 mostrava un peggioramento critico della deambulazione con grave paraparesi e andatura falciante. Una nuova RMN effettuata nel febbraio '99 mostrava un peggioramento del quadro con interessamento della sostanza bianca anche in fossa cranica posteriore e un aumento di numero ed estensione delle lesioni a livello degli emisferi cerebrali con dubbi focolai di impregnazione a livello sottocorticale nelle regioni frontali posteriori. Anche una RMN midollare risultava alterata con lesioni interessanti il midollo spinale in tutta la sua estensione. Posta diagnosi di "sclerosi lupoide" la paziente veniva trattata con terapia steroidea ev e poi per os e, per scarso controllo della sintomatologia, con azatioprina (3 mg/kg/die). Nonostante tale terapia persistono tuttora riduzione delle funzioni cognitive con deficit mnesici, difficoltà di concentrazione, depressione del tono dell'umore, astenia generalizzata e

minzione imperiosa. La RMN attuale mostra un quadro misto caratterizzato da atrofia con accentuazione dei solchi corticali e numerose lesioni iperintense della sostanza bianca.

### ***Sclerosi multipla e sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi***

Le più frequenti manifestazioni neurologiche della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) includono amaurosi fugace, ictus cerebri e attacchi ischemici transitori ricorrenti con presenza di aree multifocali. In aggiunta a tali eventi cerebrovascolari quadri MS-like con casi di mielite trasversa, neurite ottica, astenia, perdita del sensorio con parestesie, atassia, diplopia, vertigine e disartria sono stati descritti (26). In uno studio condotto da Lavalle et al su 500 pazienti consecutivi affetti da LES, i 12 che presentarono mielite trasversa erano tutti aCL positivi (27). Non sono ancora stati descritti casi di pazienti con APS primaria e mielite trasversa. Il meccanismo patogenetico che sottende al danno neurologico nella SM e nell'APS è differente: nella SM sintomi e segni sono secondari a manifestazioni di demielinizzazione seguita da sclerosi e il marcatore patogenetico è la placca a carico dell'encefalo o del midollo. L'esame istologico di una placca attiva rivela la presenza di un infiltrato perivascolare di linfociti T e macrofagi con occasionali plasmacellule (28). L'APS invece non è un disordine infiammatorio ma uno stato trombofilico in cui le manifestazioni neurologiche potrebbero essere la conseguenza di una reazione fra gli aCL e i fosfolipidi della parete endoteliale dei vasi cerebrali. Istologicamente nell'APS si rinviene proliferazione vascolare, endoarterite obliterante, emorragia, necrosi dell'epidermide e depositi di emoderina (29,30).

Transitori aCL senza alcun ruolo patogenetico possono essere presenti in pazienti con SM con una frequenza variabile e compresa fra il 5 e il 44% a seconda delle casistiche (31-33). Tali differenze possono essere dovute ad una mancanza di standardizzazione delle tecniche nonché alla fluttuazione dei titoli di aCL (34,35). Le alterazioni ischemiche tipiche dell'APS a carico della sostanza bianca, possono essere indistinguibili alla RMN da quelle della SM. In questi casi l'esame del CSF risulta molto utile in quanto nell'APS primaria le bande oligoclonali e la sintesi intratecale di IgG sono tipicamente assenti. Sono invece descritti casi di sintesi intratecale di aCL (36). Sia la APS che la SM prediligono il sesso fem-

minile in un'età compresa fra i 20 e i 40 anni ed entrambe possono avere un decorso a riacutizzazioni e remissioni. Molti studi sono pertanto giunti alla conclusione che in pazienti con neurite ottica e mielite trasversa l'APS dovrebbe essere considerata una diagnosi alternativa alla SM (37).

### ***Caso clinico***

Una donna di 49 anni venne ricoverata nell'ottobre '99 in seguito alla comparsa di una sintomatologia caratterizzata da emicrania con aura visiva, afasia, disestesie dell'emisoma destro e riscontro RMN di estesa alterazione del segnale, iperintensa in T2, della sostanza bianca periventricolare, dei centri semiovali e della capsula interna ed esterna da ambo i lati.

In anamnesi la paziente riferiva storia di poliabortività, prolasso mitralico e riscontro occasionale di positività per il LAC. L'esame del CSF risultava nella norma mentre i potenziali evocati visivi mostravano marcata alterazione bilaterale delle vie visive. Agli esami ematochimici veniva riconfermata la positività del LAC ed emergeva la positività per le IgG aCL e gli ANA (titolo 1:160, pattern omogeneo). Fatta diagnosi di APS con interessamento neurologico la paziente veniva sottoposta a terapia anticoagulante con miglioramento della sintomatologia clinica.

### ***Sclerosi multipla e sindrome di Sjögren***

La Sindrome di Sjögren (SS) colpisce l'1% della popolazione mentre la SM lo 0,1% della popolazione femminile; la probabilità casuale delle due sindromi è prevista del 10/10.000.000 donne e la coesistenza delle due può costituire un bias diagnostico (38).

I sintomi neurologici di più frequente riscontro nella Sindrome di Sjögren primaria (pSS) includono neuropatia periferica, alterazioni cognitive, epilessia focale, vasculite cerebrale, atassia, disartria e meningite asettica. Sebbene rari, sono stati riportati anche casi di mielite trasversa e neuropatia ottica (39,40). In effetti il 20% dei pazienti con pSS presenta un interessamento neurologico che in un terzo dei casi mima la SM con reperti RMN e CSF assolutamente sovrapponibili (41). Ulteriormente confondente è il riscontro di sintomi tipici della pSS in pazienti affetti da SM: in uno studio condotto da Noseworthy il 17% di 192 pazienti consecutivi affetti da SM presentava xerofthalmia, il 31% xerostomia e il 13% positività per gli anticorpi anti-Ro e La (42). In un altro studio condot-

to da Mirò et al circa un terzo di 64 pazienti con diagnosi di SM presentava una sindrome secca e di questi 2 soddisfacevano i criteri per pSS (il 3.1%) (43).

L'analisi del CSF può risultare utile nel differenziare le due patologie: in uno studio condotto da Elaine et al veniva riportato che il ritrovamento di bande oligoclonali all'analisi del CSF è nel 90 % dei pazienti affetti da SM e nell'89% dei pazienti affetti da pSS. Mentre però pazienti con SM hanno più comunemente bande multiple (da 2 a 10), pazienti affetti da pSS mostrano soltanto 1 o 2 bande. Inoltre nei pazienti con pSS il numero di bande si modifica dopo terapia steroidea (44). Data quindi la similitudine nella presentazione clinica e nei reperti laboratoristici e strumentali fra SM e pSS, quest'ultima può senz'altro essere aggiunta alla lista di disordini che entrano in diagnosi differenziale con la SM e pertanto tutti i pazienti in cui rimane un dubbio diagnostico dovrebbero essere sottoposti a test oculari o ad una biopsia delle ghiandole salivari minori.

Presentiamo il caso clinico di una paziente in cui l'esordio della pSS con sintomi neurologici mimanti la SM ha costituito un'importante causa di dubbio diagnostico.

#### *Caso clinico*

Una donna di 61 anni venne ricoverata in neurologia nell'ottobre 1992 per la comparsa di disestesie all'emisoma sinistro e sindrome depressiva. Una RMN dell'encefalo mostrava la presenza di una piccola lesione parenchimale della sostanza bianca iperintensa in T2 in regione laterotrigonale sinistra, mentre l'analisi del CSF mostrava la presenza di bande oligoclonali. Tutta la sierologia autoimmune risultava negativa. La paziente veniva trattata con steroidi per os con miglioramento della sintomatologia.

Nel 1993 comparsa di poliartromialgie, iperpiresia, e persistenza di disestesie all'emisoma sinistro; gli esami ematochimici mostravano un rialzo degli indici di flogosi (VES 85) e una positività per il FR (180).

Un nuovo controllo RMN effettuato nel giugno 1995 mostrava multiple aree di demielinizzazione della sostanza bianca periventricolare e del centro semiovale posteriore destro mentre una RMN midollare risultava nella norma.

Nel 1996 comparsa di incontinenza urinaria. Agli esami di laboratorio riscontro di positività per gli ANA e per gli ENA-SSA. Il test di Schirmer risultava positivo mentre una biopsia delle ghiandole sa-

livari minori mostrava tessuto muscolo adiposo e fascetti nervosi privi di lesioni.

Veniva posta diagnosi di pSS con interessamento neurologico.

La paziente oltre alla terapia steroidea per os viene periodicamente trattata con bolus di metilprednisolone, antidepressivi e methotrexate; nonostante tale terapia continua a lamentare deficit mnemonici e sintomatologia algico-disestesica all'emisoma sinistro.

#### *Sclerosi multipla e sarcoidosi*

Nella sarcoidosi l'interessamento neurologico è una complicanza non comune e clinicamente evidente in circa il 5% dei pazienti (45). Talora può costituire il sintomo d'esordio. La maggior parte dei quadri neurologici caratterizzati da un frequente interessamento dei nervi cranici, del midollo spinale, del tronco cerebrale o del cervelletto nonché da deficit cognitivi e meningite, è facilmente distinguibili dalla SM ad eccezione della neuropatia ottica o dell'interessamento midollare. Il quadro RMN dell'encefalo è abbastanza tipico nella sarcoidosi dove si ha interessamento delle meningi, dell'ipotalamo, idrocefalo nonché lesioni mimanti effetto massa; talora sono anche reperibili lesioni iperintense multiple a carico della sostanza bianca (46).

Quando il quadro RMN nella sarcoidosi mima quello della SM un esame del CSF è dirimente mostrando, in caso di sarcoidosi, un aspecifico aumento delle proteine con marcata pleiocitosi (47). Altre indagini utili nella diagnosi differenziale sono esami ematochimici quali la VES o l'ACE e indagini strumentali come la radiografia del torace. Va segnalato come il rialzo dell'ACE non sia specifico per sarcoidosi essendo stato riscontrato anche nel 23% dei pazienti con SM (48).

#### *Sclerosi multipla e malattia di Behçet*

Nel 20-25% dei casi la Malattia di Behçet colpisce il SNC con una sintomatologia caratterizzata da cefalea, paralisi pseudobulbare, atassia cerebellare, sindrome piramidale e disturbi sfinterici. Altre manifestazioni neurologiche comprendono sindrome cerebrovascolare, epilessia, encefalopatia acuta, neuropatia dei nervi cranici e più raramente neurite ottica e mielopatia. Clinicamente la malattia di Behçet è caratterizzata da un decorso a riacutizzazioni e remissioni nel 40% dei casi e progressivo nel 30% dei casi (49). La diagnosi richiede un esame del CSF che mostra pleiocitosi linfocitaria, aumento delle proteine e

più raramente la presenza di bande oligoclonali con aumentata sintesi intratecale di IgG (50). Alla RMN la mancanza di predilezione per la sostanza bianca delle aree periventricolari e l'interessamento più pronunciato del tronco cerebrale e dei gangli basali, distingue il quadro RMN della malattia di Behçet dalla SM (51). La positività dei test di flogosi e il riscontro alla tipizzazione HLA dell'allele B51 costituiscono altri elementi di utilità diagnostica. Quando comunque in questa grave forma di vasculite l'interessamento neurologico precede l'afiosi e i segni e sintomi neurologici hanno un decorso a remissioni e riacutizzazioni o quando è interessato il nervo ottico, la diagnosi differenziale con la SM diviene particolarmente difficoltosa (52).

#### *Caso clinico*

Una donna di 31 anni venne ricoverata nel 1991 per un quadro di paraparesi con disestesie agli arti inferiori e disturbi minzionali caratterizzati da urgenza e incontinenza urinaria. In seguito ad un esame del CSF che mostrava la presenza di bande oligoclonali e di sintesi intratecale di IgG, veniva posta diagnosi di mielite trasversa da agente eziologico sconosciuto. Nel 1992 nuovo ricovero per deficit stenico all'arto inferiore sinistro con dolore intenso a partenza dal rachide etichettato come recrudescenza della mielite trasversa. In seguito benessere fino al '97 quando compariva progressivo disturbo della deambulazione accompagnato da iperalgesie alla pianta dei piedi, cedimento degli arti inferiori, sensazione di scosse elettriche a partenza dal rachide con irradiazione agli arti inferiori e calo dell'acuità visiva. L'esame del CSF mostrava la presenza di bande oligoclonali. I potenziali evocati mostravano una sofferenza multifocale della via piramidale di sinistra e della via ottica retrochiasmatica di destra. Alla RMN puntiformi alterazioni di segnale nella sostanza bianca sottocorticale frontale anteriore e sovratrigonale sinistra compatibili con placche di demielinizzazione. Negativa la RMN del rachide in toto. Veniva posta diagnosi di probabile malattia demielinizante e la paziente veniva sottoposta a terapia steroidea inizialmente ev e poi per os. Nel 1998 nuovo ricovero ospedaliero per episodi di aftosi orale ricorrente e ulcere genitali. Una tipizzazione HLA risultava positiva per il locus B 51; una visita oculistica mostrava un quadro di sospetta vasculite medio-periferica inferiore mentre una scintigrafia ossea dava un incremento della fissazione del tracciante in numerosi distretti articolari periferici. Veniva po-

sta diagnosi di malattia di Behçet con interessamento neurologico e impostata terapia con steroidi e ciclosporina con miglioramento del quadro clinico.

#### ***Sclerosi multipla e vasculiti sistemiche***

Di solito è abbastanza agevole differenziare le vasculiti sistemiche con interessamento neurologico quali la granulomatosi di Wegner o la poliarterite nodosa dalla SM. La più difficile diagnosi differenziale è fra la SM e l'angioite isolata del SNC. Tale vasculite, nella sua forma primaria o secondaria a infezioni, malattie linfoproliferative o farmaci, è caratterizzata da sintomi neurologici focali o diffusi quali cefalea, paresi, disturbi cognitivi, epilessia e mielopatia (53, 54). L'esame del CSF mostra pleiocitosi e più raramente bande oligoclonali (55); l'aspecificità del quadro RMN così come dei test laboratoristici contribuiscono ad incrementare la difficoltà diagnostica (56).

## **CONCLUSIONI**

La diagnosi di SM rimane difficoltosa e spesso di esclusione data anche la scarsa specificità della sintomatologia d'esordio e l'assenza di marcatori clinici, laboratoristici e strumentali di malattia (57). I criteri diagnostici sono spesso basati sulla disseminazione di sintomi e segni clinici nel tempo e nello spazio uniti all'alterazione di indagini strumentali quali i potenziali evocati, la RMN, l'esame del CSF oltre che all'esclusione di altri disordini che possano giustificare la sintomatologia clinica (58). Ad ogni modo nessuna indagine è in grado di distinguere con certezza la SM da altre patologie interessanti il SNC. Pertanto dopo molti anni di studio volti alla ricerca di una singola causa e quindi di una singola terapia per la SM, ci si sta convincendo che la SM sia in realtà un gruppo di condizioni cliniche con differenti cause e che pertanto individui con differenti tipi di SM possano in realtà richiedere differenti terapie. Conseguenza importante è che il trattamento utile per un paziente può risultare dannoso per un altro. Per nessuna di queste varianti sono comunque note l'eziologia e la patogenesi.

Mattews nel 1991 scriveva che "la varietà dei segni e dei sintomi e la variabilità del decorso della SM continuano a stupire e a disorientare anche il più esperto neurologo e gli forniscono infinite possibilità di porre una diagnosi errata" (8).

## RIASSUNTO

La diagnosi di sclerosi multipla, malattia demielinizante a verosimile patogenesi autoimmune, rimane difficoltosa per la mancanza di sintomi e segni specifici. Anche i dati di laboratorio e le indagini strumentali quali risonanza magnetica nucleare, potenziali evocati ed esame del liquido cefalorachidiano non sono spesso dirimenti. Molte patologie autoimmuni con interessamento neurologico possono infatti mimare la SM e dall'altro lato molte anomalie autoimmuni possono comparire in pazienti con sclerosi multipla. Soltanto un'anamnesi accurata e la disseminazione dei sintomi e dei segni nel tempo e nello spazio permettono talora di raggiungere una diagnosi corretta. Molti studiosi sono comunque giunti alla conclusione che la sclerosi multipla non sia una malattia a se stante ma un gruppo di condizioni cliniche con differenti cause e quindi differenti terapie per nessuno dei quali è ancora nota l'eziologia e la patogenesi.

**Parole chiave:** Sclerosi multipla, malattie autoimmuni, sistema nervoso centrale, criteri diagnostici.

**Key words:** Multiple sclerosis, autoimmune diseases, central nervous system, diagnostic criteria.

## BIBLIOGRAFIA

- McAlpine D: Course and prognosis. In McAlpine D, Lumsden CE, Acheson ED: Multiple Sclerosis: A reappraisal. Edinborough, Churchill-Livingstone 1972; 202.
- Paty DW, Noseworthy JH, Ebers GC. Diagnosis of multiple sclerosis. In: Paty DW, Ebers GC, eds. Multiple Sclerosis. Philadelphia: FA Davis 1998; 48-134.
- Loren A., Rolak, MD. The diagnosis of multiple sclerosis. *Diagn Test Neurol* 1996; 14: 27-43.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* 1996; 46: 907-11.
- Mandler RN, Davis LE, Jeffrey DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: A clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162-8.
- Poser C, Paty D, Scheiberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13: 227-31.
- Young JR, Hall HS, Pallis CA et al: Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; 2: 1063-6.
- Matthews WB: laboratory diagnosis. In Matthews WB, Compston A, Allen IV et al. McAlpine's Multiple Sclerosis, ed 2. Edinborough, Churchill-Livingstone 1991, 189.
- Olsson JE, Link H, Muller R. Immunoglobulin abnormalities in multiple sclerosis: relation to clinical parameters: disability, duration and age of onset. *J Neurol Sci* 1976; 27: 233-45.
- Matthews WB: differential diagnosis. In Matthews WB, Compston A, Allen IV et al: McAlpine's Multiple Sclerosis, ed 2. Edinborough, Churchill-Livingstone 1991; 165.
- Dore-Duffy P, Donaldson JO, Rothman BL et al. Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 504-6.
- De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 371-4.
- Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: immunologic and clinical aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 81-96.
- Tourbah A, Clapin A, Gout O et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 55: 517-21.
- Barned S, Goodman AD, Mattson DH. Frequency of anti-nuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 384-5.
- Collrad RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 857-61.
- Pozzilli C, Bastianello S, Gasperini C et al. Antinuclear antibodies and MRI activity in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51: 658.
- Condemi J. The autoimmune diseases. *JAMA* 1992; 268: 2882-92.
- Hafler D, Weiner H. MS: a CNS and systemic autoimmune disease. *Immunol Today* 1989; 10: 104-7.
- 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 publications 1994; 149-55.
- West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 129-58.
- Andrianakos AA, Duffy J, Suzuki M et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. Report of three cases and review of the literature. *Ann Int med* 1975; 83: 616-24.
- Miller DH, Buchanam N, Barker G et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 1992; 239: 460-4.
- Winfield JB, Shaw M, Silverman LM et al. Intrathecal IgG synthesis and blood-brain barrier impairment in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Am J Med* 1983; 74: 837-44.
- Fullford KWM, Catterall RD, Delhants JJ et al. Collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain* 1972; 95: 373-6.
- Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 353-65.
- Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C et al. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *Journal Rheumatol* 1990; 17: 34-7.

27. Simon J, Neubert WJ. The pathogenesis of multiple sclerosis: reconsideration of the role viral agents and defence mechanisms. *Med hypotheses* 1996; 46: 537-43.
28. Feldmann E, Levine S. Cerebrovascular disease with antiphospholipid antibodies: immune mechanisms, significance and therapeutic options. *Ann Neurol* 1995; 37: 114-30.
29. Nahass GT. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 149-68.
30. Cordoliani MA, Michon-Pasturel U, Rerat K et al. Multiple sclerosis and antiphospholipid antibodies: study of 62 consecutive patients. *Rev Med Interne* 1998; 19: 635-9.
31. D'Olhaberriague L, Levine SR, Salowich-Palm L et al. Specificity, isotype and titer distribution of anticardiolipin antibodies in CNS diseases. *Neurology* 1998; 51: 1376-80.
31. Rombos A, Evangelopoulou K, Leventakou A et al. Serum IgG and IgM anticardiolipin antibodies in neurological diseases. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 234-45.
32. Reber G, Arvieux J, Comby E et al. Multicenter evaluation of nine commercial kits for the quantitation of anticardiolipin antibodies. *Thromb Haemost* 1995; 73: 444-52.
33. Out JH, van Vliet M, de Groot PG et al. Prospective study of fluctuations of lupus anticoagulant activity and anticardiolipin antibody titre in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 353-7.
34. Gallo P, Sivieri S, Ferrarini AM et al. Cerebrovascular and neurological disorders associated with antiphospholipid antibodies in CSF and serum. *J Neurol Sci* 1994; 122: 97-101.
35. Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B et al. Management of multiple sclerosis. *N Eng J Med* 1997; 337: 1604-11.
36. John PA, Moutsopoulos HM. Sjogren syndrome: too many associations, too limited evidence. The enigmatic example of CNS involvement. *Arthritis Rheum* 1999; 29: 1-3.
37. Kontinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M et al. Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 339-44.
38. Wise CM, Agudelo CA. Optic neuropathy as an initial manifestation of Sjogren's syndrome. *J Rheum* 1988; 15: 799-802.
39. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE et al. Primary Sjogren syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Int Med* 1986; 104: 323-30.
40. Noseworthy JH, Bass BH, Vandervoort MK et al. The prevalence of primary Sjogren syndrome in a multiple sclerosis population. *Ann Neurol* 1989; 25: 95-8.
41. Miro' J, Pena-Sagredo L, Berciano J et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 27: 582-4.
42. Elaine LA, Kenneth M, Lejewski JE et al. Primary Sjogren's Syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Int Med* 1986; 104: 323-30.
43. Kelly RB, Mahoney PD, Cawley KM. MR demonstration of spinal cord sarcoidosis: report of a case. *AJNR* 1988; 9: 197-9.
44. Miller DH, Kendall BE, Barter S et al. Magnetic resonance imaging in central nervous system sarcoidosis. *Neurology* 1988; 38: 378-83.
45. Borucki SJ, Nguyen BV, Ladoulis CT et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin abnormalities in neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1989; 46: 270-3.
46. Constantinescu CS, Goodman DBP, Grossman RI et al. Serum angiotensin-converting enzyme in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 1012-5.
47. Hamuryudan V, Ozdogan H, Yazici H. Other forms of vasculitis and pseudovasculitis. *Baill Clin Rheumatol* 1997; 11: 335-53.
48. Sharief MK, Hentges R, Thomas E et al. Significance of CSF immunoglobulins in monitoring neurologic disease activity in Behcets disease. *Neurology* 1991; 41: 1398-410.
49. Morrissey SP, Miller DH, Hermszewski R et al. Magnetic resonance imaging of central nervous system in Behcet disease. *Eur Neurol* 1993; 33: 287-93.
50. Devlin T, Gray L, Allen NB et al. Neuro-Behcet's disease: factors hampering proper diagnosis. *Neurology* 1995; 45: 1754-7.
51. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167-73.
52. Caccamo DV, Garcia JH, Ho KL. Isolated granulomatous angiitis of the spinal cord. *Ann Neurol* 1992; 32: 580-2.
53. Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA et al. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleveland Clin J Med* 1992; 59: 293-306.
54. Ehsan T, Hasan S, Powers JM et al. Serial magnetic resonance imaging in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1995; 45: 1462-5.
55. Lyon-Caen O, Fontaine B, Gout O et al. Multiple sclerosis and other related inflammatory disorders of the central nervous system: differential diagnosis and treatment. *Acta Neurol Belg* 1994; 94: 92-7.
56. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report of the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122: 552-68.