

## LAVORO ORIGINALE

# Test neuropsicologici, RMN e SPECT nella valutazione del danno cerebrale nel LES\*

## *Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE*

P. Tomietto<sup>1</sup>, V. Annese<sup>2</sup>, S. D'Agostini<sup>3</sup>, E. Gremese<sup>1</sup>, E. Di Poi<sup>1</sup>, G. Ferraccioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra e Clinica di Reumatologia, <sup>2</sup>Cattedra di Neurologia-DPMSC, Università degli Studi di Udine,

<sup>3</sup>Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine

### SUMMARY

**Objective:** To assess the agreement between presence and location of central nervous system (CNS) structural damage and neuropsychological performance.

**Methods:** 21 unselected SLE patients underwent a 3 hours-long battery of neuropsychological tests sampling 15 cognitive functions. A neuropsychologist hypothesized for each SLE patient the most likely site of possible involvement, according to the neuropsychological performance. Patients underwent MRI scans within 6 months (3 months before or after) from neuropsychological tests and SPECT.

**Results:** 14 of the 21 SLE patients (66,6%) were impaired in at least 1 function; among these, 7 patients (33,3%) were mildly impaired and 7 (33,3%) had more than 3 functions impaired. 10 patients (48%) had abnormal MRI scan. Negative and positive agreements between neuropsychological performance and MRI scan were detected in 15 patients (71%;  $\chi^2$  with Yates' correction 6,09,  $p$  0,007, measure K for concordance 0,44,  $p$  0,03). All the 6 negative agreements had no records of major neurologic or psychiatric events; among the 9 positive agreements, 6 presented previous major neurologic events and 2 minor neuropsychiatric symptoms. Among the subjects with disagreement, 1 was unimpaired with positive MRI and without neuropsychiatric symptoms, 5 were mildly impaired with negative MRI.

**Conclusions:** A detailed neuropsychological evaluation along with MRI arose as a valid method to exclude or to identify, localize and clinically interpret CNS involvement in SLE. Disagreement between MRI and neuropsychological tests was detected mainly for mild cognitive impairment that might be the expression of functional (inflammatory or ischemic) processes.

Reumatismo, 2003; 55(3):171-180

### INTRODUZIONE

Il coinvolgimento cerebrale in corso di LES è descritto in una percentuale variabile dal 14 al 90% dei pazienti lupici a seconda delle casistiche esaminate, dei criteri diagnostici adottati e della severità dei sintomi osservati (1-5); esso ne condiziona fortemente la prognosi (6) e ne rappresenta uno dei principali problemi diagnostici e terapeutici. L'eterogeneità delle manifestazioni neuropsichiatriche osservabili nel LES, recentemente classificate

dall'American College of Rheumatology (ACR) Committee (7), costituisce un'ulteriore difficoltà nella diagnosi differenziale, nella scelta degli opportuni strumenti diagnostici e nell'individuazione di fattori predittivi di danno cerebrale. Attualmente la risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale rappresenta l'indagine d'elezione nella valutazione del danno cerebrale in corso di LES; lesioni croniche alla RMN sono rinvenibili nel 25-50% dei pazienti senza impegno neuropsichiatrico in atto (8-10), nel 5-50% dei pazienti lupici senza storia d'interessamento cerebrale (10-12) e nel 30% dei pazienti con manifestazioni del SNC non lupus-relate. Tali percentuali aumentano fino al 15-78% dei pazienti con NPSLE in atto (13, 14). Sicuramente se da un lato il riscontro di una RMN negativa in un paziente con sintomi neuropsichiatrici non consente di escludere il possibile interessamento cerebra-

\*Lavoro premiato al XXXVIII Congresso SIR, Padova, 2001

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. G. Ferraccioli, Cattedra e Clinica di Reumatologia, DPMSC, Università degli Studi di Udine  
P.zza S. Maria della Misericordia 1, 33100 Udine  
E-mail: gf.ferraccioli@med.uniud.it

le, dall'altro la presenza alla RMN di lesioni iperintense nelle regioni sottocorticali e periventricolari non sono sufficienti a classificare un paziente come affetto da LES-NP, dato il loro frequente riscontro anche in pazienti senza storia di manifestazioni neuropsichiatriche clinicamente evidenti (11, 12).

La tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT) presenta sicuramente una maggiore sensibilità (87,5%) (15-17). Tuttavia la sua bassa specificità (33,3%), la sua incapacità di differenziare anomalie reversibili e irreversibili, difetti di perfusione recenti e pregressi, forme lupus-relate e non (18, 19), ne limitano l'affidabilità e rendono necessario il confronto con la RMN (15) per una corretta interpretazione delle informazioni funzionali fornite. Fra gli strumenti diagnostici indicati dalle linee guida dell'ACR Committee (7) per l'analisi dell'interessamento cerebrale nel LES, sono valorizzati i test neuropsicologici per l'identificazione dei deficit cognitivi, una delle sindromi neuropsichiatriche più frequenti in corso di lupus (4, 5, 20-22). Essi sono descritti nel 14-54% dei pazienti senza impegno neuropsichiatrico in atto o pregresso e fino al 27%-88% dei pazienti con storia o evidenze cliniche presenti d'interessamento cerebrale (21), con una prevalenza nella popolazione generale affetta da LES oscillante tra il 21% e l'81% a seconda delle casistiche esaminate (4, 22). L'alta prevalenza dei deficit neurocognitivi nel LES, anche in soggetti senza manifestazioni neuropsichiatriche in atto o pregresse, l'indipendenza di tali alterazioni dall'attività extracerebrale di malattia (23, 24), dalla terapia steroidea (25, 26), dallo stress emotivo associato alle malattie croniche e dai disturbi psichiatrici minori, hanno convalidato l'ipotesi iniziale che i deficit neurocognitivi rappresentino un'espressione diretta e primitiva d'interessamento cerebrale in questa patologia. I test neuropsicologici, potendo evidenziare tali forme d'interessamento talora subclinico, rappresenterebbero quindi una misura più sensibile dell'attività di malattia cerebrale rispetto alla semplice valutazione dei sintomi neuropsichiatrici manifesti. Tuttavia anche la valutazione neuropsicologica è una metodica caratterizzata da una certa aspecificità in quanto, nella valutazione del singolo paziente, non è sempre possibile definire in che misura i deficit cognitivi riscontrati risultino da precedenti manifestazioni d'interessamento cerebrale, lupus-relate e non, da concomitanti patologie psichiatriche o mediche o se siano esclusiva espressione d'interessamento cerebrale primitivo.

L'esame neuropsicologico è, in ogni caso, un metodo d'indagine non invasivo e in grado di fornire

una misura dell'effettivo impatto clinico di un dato danno cerebrale, sia funzionale sia organico, sulle funzioni corticali superiori che non può essere fornito dalle indagini morfologiche e funzionali, quali la RMN e la SPECT.

Data l'evidente complementarità di queste tecniche diagnostiche, con questo studio ci siamo proposti di valutare la concordanza tra presenza e sede d'interessamento cerebrale valutato ai test neuropsicologici con la presenza e sede di danno rilevato alla RMN e all'analisi SPECT in pazienti lupici non selezionati in modo da definire il contributo relativo di queste metodiche nella valutazione dell'impegno cerebrale in corso di LES.

## MATERIALI E METODI

### *Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti*

Sono stati arruolati 21 pazienti affetti da LES non selezionati, giunti in osservazione presso il nostro ambulatorio e/o il nostro reparto, tutti presentanti almeno 4 criteri ARA del 1982 per il LES (27). Per ciascun paziente sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia, i fattori di rischio per deficit cognitivi (storia di traumi cranici, ipotiroidismo, utilizzo di farmaci, problemi visivi o uditivi), i fattori di rischio cardiovascolare, il dosaggio medio giornaliero di steroide assunto, l'attività di malattia valutata con l'indice SLEDAI e il danno d'organo valutato con l'indice SLICC.

L'eventuale presenza di manifestazioni neurologiche o psichiatriche è stata valutata, al momento dell'arruolamento nello studio, utilizzando sia i criteri classificativi dell'ACR Committee che i criteri classificativi clinici suggeriti da Denburg et al. (20): questi ultimi, distinguendo le manifestazioni neuropsichiatriche in neurologiche maggiori (nM) e minori (nm) e in psichiatriche maggiori (pM) e minori (pm), sono stati scelti perché facilmente e immediatamente applicabili. Se un dato paziente lamentava deficit cognitivi, era classificato come "nm", se riferiva disturbi d'ansia o dell'umore come "pm"; abbiamo così stimato i disturbi riferiti dai pazienti e li abbiamo comparati con i dati oggettivi ottenuti dopo la valutazione neuropsicologica e psichiatrica.

### *Valutazione neuropsicologica*

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una batteria di 12 test neuropsicologici della durata di circa 3 ore. La scelta dei test da somministrare si è basata sulle indicazioni fornite dall'ACR Committee per

la valutazione dei deficit neuro-cognitivi (7); sono stati selezionati uno o più test per valutare 15 funzioni cognitive raggruppate negli 8 domini cognitivi identificati dall'ACR Committee (attenzione semplice e complessa, memoria, processi visuo-spaziali, linguaggio, ragionamento/soluzione di problemi, velocità psicomotoria e flessibilità cognitiva), sulla base anche della disponibilità di dati normativi italiani per ciascun test.

La batteria è risultata così costituita: Wechsler Memory Scale (WMS) (28), subtest Comprensione, Analogie, Disegno con cubi e Associazione simboli-numeri della Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) (29), Matrici progressive di Raven (SPM), Seriazione numerica inversa (SNI) dal Mini Mental State Examination (MMSE) (30), Test di Stroop (word-naming, color-naming, color-

word naming e interferenza) (31), Test delle matrici attente (32), Test delle 15 parole di Rey, Test di Corsi (digit span spaziale) (32), Prove di fluenza per categorie fonemiche e semantiche (32), Prove di denominazione dell'Aachener Aphasia Test (AAT) e Token Test. Da questa batteria di 12 test sono stati ottenuti 26 punteggi grezzi che sono stati corretti in base all'età e/o alla scolarità, confrontati con i dati normativi ed espressi in forma di punteggi z e/o di punteggi equivalenti. I cut-off scelti per la valutazione dei singoli punteggi sono stati valori z inferiori di 1 deviazione standard rispetto alla media per età o scolarità o punteggi equivalenti di 1 (prestazione inferiore al 10° percentile).

I 26 punteggi z sono stati combinati in 15 punteggi-somma, ciascuno caratterizzante una distinta funzione cognitiva (Tab. I) (26); poiché alcuni pun-

**Tabella I** - Valutazione neuropsicologica.

| <i>Dominio</i>          | <i>Funzione</i>  | <i>Test</i>   |
|-------------------------|--|---|
| Flessibilità cognitiva  | Flessibilità cognitiva   | Digit span a rovescio (WMS)<br>Associazioni difficili (WMS)<br>Fluenze fonemiche<br>Test di Stroop (interferenza e color-word naming)   |
| Velocità psicomotoria   | Velocità psicomotoria  | Associazioni simboli-numeri (WAIS-R)<br>Stroop word-naming e color-naming   |
| Linguaggio              | Denominazione, comprensione, produzione  | AAT<br>Token Test<br>Fluenze fonemiche<br>Fluenze semantiche  |
| Processi visuo-spaziali | Processi visuo-spaziali  | Disegno con cubi (WAIS-R)   |
| Memoria                 | Span di memoria spaziale<br>Memoria visiva<br>Memoria verbale BT<br><br>Memoria Logica<br>Memoria verbale LT semantica<br><br>Recupero dalla MVLTS | Test di Corsi<br>Test di riproduzione visiva (WMS)<br>Digit span diretto (WMS)<br>15 parole di Rey A-I<br>Associazioni di parole A-I (WMS)<br>Memoria Logica (WMS)<br>15 parole di Rey: A I-V<br>Associazioni di parole totali (WMS)<br>15 parole di Rey: riev. differita |
| Attenzione semplice     | Attenzione semplice  | Digit span diretto (WMS)  |
| Attenzione complessa    | Attenzione sostenuta<br><br>Attenzione divisa verbale<br><br>Attenzione divisa visiva  | Matrici attente<br>Stroop word e color naming<br>SNI (MMSE) 100-7<br>Digit span a rovescio (WMS)<br>Seriazione numerica diretta (WMS)<br>Associazione simboli- numeri (WAIS-R)<br>Stroop interferenza e color word naming   |
| Ragionamento            | Ragionamento verbale e visuo-spaziale  | Comprensione e analogie (WAIS-R)<br>Matrici di Raven (SPM)  |

teggi z sono stati utilizzati per l'esame di più funzioni, è stata introdotta anche una valutazione qualitativa, basata per esempio sulla presenza di perseverazioni o confabulazioni, per evitare che il risultato di un singolo test influenzasse un numero eccessivo di funzioni cognitive.

In questa valutazione qualitativa sono stati considerati anche i livelli d'ansia e depressione evidenziati all'HADS (vedi oltre) qualora un punteggio somma non fosse inequivocabilmente indicativo di

deficit cognitivo ma potesse essere influenzato da fattori emozionali confondenti.

Ciascun dominio è stato definito patologico se almeno una delle funzioni in esso contenute era nettamente deficitaria. La gravità d'interessamento per ogni singolo paziente è stato definito dal numero di funzioni alterate, in base al quale i pazienti sono stati stratificati in 3 gruppi: "normali", in assenza di funzioni compromesse (OF), pazienti con deficit di tipo "lieve" se erano presenti al massimo

**Tabella II** - Ipotesi localizzatorie di alcune funzioni cognitive (33).

| <i>Funzioni attentive, Flessibilità cognitiva, Velocità psicomotoria</i>  |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• sistema di eccitabilità tonica: locus coeruleus, nuclei intralaminari del talamo, nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo → regolazione del tono attentivo</li> <li>• sistema di controllo esecutivo dell'attenzione:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– circuito della corteccia prefrontale dorsolaterale → attenzione divisa, flessibilità di risposta, genesi di risposte alternative</li> <li>– circuito prefrontale orbitomediale → regolazione degli impulsi, partecipazione alla regolazione dell'umore</li> <li>– circuito del giro del cingolo anteriore → motivazione</li> </ul> </li> </ul>   | <p>Mesulam '85</p> <p>Alexander et al. '86<br/>Cummings '93<br/>Mega e Cummings '94<br/>Salloway e Cummings '94</p>  |
| <i>Funzioni mnesiche</i>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>memoria verbale a breve termine</i>: regione parietale postero-inferiore sx (giro sopra-marginale)</li> <li>• <i>span di memoria spaziale</i>: corteccia visiva associativa (area 19), corteccia associativa parietale postero-inferiore dx, corteccia prefrontale (area 47)</li> <li>• <i>memoria visiva a breve termine</i>: corteccia visiva associativa, corteccia associativa occipito-parietale sx; regione temporale inferiore e talamo dx, regione prefrontale inferiore</li> <li>• <i>working memory</i>: area prefrontale dorso-laterale (9-10-46), area parietale posteriore (7-40-39), nucleo ventro-anteriore e dorso-mediale del talamo, testa del nucleo caudato, globo pallido</li> <li>• <i>memoria a lungo termine</i>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>immagazzinamento</i>: formazione ippocampale, corpi mammillari, tratti mammillo-talamici, nuclei anteriori e dorso-mediali del talamo, giro del cingolo, regione fronto-basale mediana</li> <li>– <i>archivio</i>: corteccia paraippocampale ed entorinale</li> <li>– <i>recupero</i>: corteccia prefrontale dorso-laterale, nucleo caudato sx e sostanza bianca sovrastante</li> </ul> </li> </ul> | <p>Vallar e Papagno '95</p> <p>De Renzi, Nichelli '75, Goldman-Rakic '87<br/>Hauley '90, Perani '93, Jonides '93<br/>Warrington e Rabin '71,<br/>McCarthy e Warrington '90<br/>Kinsbourne e Warrington '90<br/>Smith '95, Stein et al '95<br/>Baddeley '86, Alexander et al '90<br/>Petrides et al '93 a,b</p> <p>Papez '37, Milner e Scoville '57<br/>Barbizet '81, Golberg '84, Weiskrantz '85<br/>Hyman et al '84-86, Phillips et al. '87<br/>Press '89, Squire '90-92,<br/>Aggleton e Sahgal '93, Shallice '94</p> |
| <i>Funzioni linguistiche</i>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>codificazione fonemica</i>: corteccia temporo-parietale sx</li> <li>• <i>elaborazione dell'output motorio</i>: corteccia frontale infero-anteriore, area premotoria (4s di Broca)</li> <li>• <i>vie di integrazione uditivo-motoria</i>: strutture sottocorticali quali talamo sx, nucleo caudato sx e sostanza bianca adiacente</li> <li>• <i>recupero lessicale a livello semantico e fonemico</i>: corteccia prefrontale soprattutto sx</li> </ul>   | <p>Broca 1861, Wernicke 1874,<br/>Dejerine 1914, Benson '77, Kertesz '79<br/>Damasio '81, Basso '85, Kirshner '89<br/>Alexander '90, Gordon '90, Peterson '90<br/>Wise '91, Howard '92, Demonet '92<br/>Miozzo '94, Daniele et al '94</p>  |
| <i>Processi visuo-spaziali</i>  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• regione parietale dx, sx e corteccia prefrontale</li> </ul>  | <p>Heilman '83, '93, Robertson -Marshall '93</p>   |

3 funzioni alterate ( $\leq 3F$ ); pazienti con deficit di tipo "moderato-severo" in presenza di più di 3 funzioni deficitarie ( $> 3F$ ).

Il livello premorbo delle funzioni intellettive è stato stimato con il metodo della "best performance" (media dei due punteggi più alti della WAIS-R eccetto i subtest Associazione simboli-numeri e Digit span) (26).

Per ogni paziente, sulla base delle conoscenze attualmente note in merito alle principali localizzazioni cerebrali delle funzioni neurocognitive (Tab. II) (33), è stata ipotizzata la sede di lesione maggiormente compatibile con il pattern di disfunzioni cognitive presentate dal soggetto. Per esempio un deficit della memoria verbale a breve termine è stato ritenuto compatibile con un coinvolgimento del lobo parietale sinistro, un deficit della memoria visuo-spaziale con un interessamento prevalente della corteccia parietale destra. La valutazione è stata condotta da un neurologo esperto in neuropsicologia che disponeva solo delle informazioni anamnestiche fornite dal paziente e che non era a conoscenza dei risultati delle indagini radiologiche dello stesso.

#### *Valutazione psichiatrica*

Per oggettivare la presenza di disturbi psichiatrici, quali possibili fattori confondenti le prestazioni neuropsicologiche, a tutti i pazienti è stata somministrata l'HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), un valido strumento di screening per la valutazione dei livelli d'ansia e depressione in pazienti che frequentano reparti ospedalieri non di tipo psichiatrico (34). Sono stati considerati come significativi punteggi alle due sub-scale, ansia e depressione, maggiori o uguali a 8.

#### *Analisi neuroradiologiche*

Tutti i 21 pazienti sono stati sottoposti a RMN cerebrale entro 3 mesi dalla valutazione neuropsicologica. Le indagini sono state condotte senza mezzo di contrasto, mediante le sequenze SE, pesate in DP e T2 su piani assiali. Le sezioni sono state acquisite con spessore di 5 mm. Per le immagini T2 pesate è stato impiegato un tempo di ripetizione (TR) di 2200 ms e tempi di echo (TE) di 12 e 80 ms. L'analisi delle immagini è stata effettuata da un radiologo esperto ponendo particolare attenzione alla presenza e alla sede di lesioni ischemiche singole o multiple e di atrofia cerebrale. Le concordanze positive (+) sono state definite come corrispondenze in presenza e sede delle lesioni evidenziate alla RMN con la presenza e sede di danno ipotiz-

zato in base alla prestazione neuropsicologica; ciò significa che la presenza di interessamento ai test neuropsicologici in una sede diversa dalle lesioni evidenziate alla RMN è stata definita come una "non concordanza". La presenza di una singola minima lesione ischemica è stata considerata come non significativa.

20 dei 21 pazienti con LES sono stati sottoposti a valutazione del flusso plasmatico cerebrale mediante SPECT (single photon emission computerized tomography) con iniezione di neurolite (biscate marcato con tecnezio) 1 h prima di registrare le immagini. I difetti di perfusione sono stati definiti focali, singoli o multipli, se presentavano margini ben delimitati, e diffusi se i margini non erano ben delimitabili. L'intervallo di tempo tra valutazione neuropsicologica e analisi SPECT è risultato al massimo di 6 mesi.

#### *Analisi statistica*

Il confronto tra proporzioni è stato condotto mediante un'analisi <sup>2</sup> corretto secondo Yates con intervallo di confidenza al 95%. Per valutare il grado di concordanza è stata utilizzata anche la misura kappa di concordanza.

## **RISULTATI**

#### *Caratteristiche cliniche e demografiche*

I 21 pazienti affetti da LES, di cui 3 maschi e 18 femmine, presentavano età compresa tra 21 e 54 anni con media di 36,5  $\pm$  9,7 anni (media  $\pm$  DS), scolarità compresa tra 5 e 19 anni con media di 10  $\pm$  3 anni (media  $\pm$  DS), durata media di malattia di 7,1  $\pm$  5,9 anni, indice SLEDAI medio di 7,1  $\pm$  5,6 e indice SLICC medio di 0,7  $\pm$  0,8 (Tab. III). 7 pazienti presentavano storia di coinvolgimento neurologico maggiore (nM), 12 riferivano sintomi neurologici minori (nm) e 6 sintomi psichiatrici minori (pm) quali depressione e ansia; nessun paziente era affetto da sintomi psichiatrici maggiori (pM). 9 pazienti lamentavano all'ingresso nello studio deficit cognitivi (Tab. III). Complessivamente all'ingresso nello studio 16 pazienti su 21 (76%) riferivano sintomi neuropsichiatrici maggiori e/o minori.

#### *Valutazione psichiatrica*

9 pazienti (43%) presentavano livelli alla subscale Ansia eccedenti il cut-off di normalità, mentre 5 pazienti (24%) avevano livelli di depressione moderata o grave; come gruppo il punteggio medio alla

subscala Ansia è risultato di 7,2 $\pm$  4,5 e alla sub-scala Depressione di 5 $\pm$ 4. Complessivamente dopo la valutazione 10 pazienti su 21 (48%) presentavano sintomi psichiatrici minori.

**Tabella III** - Caratteristiche cliniche e demografiche di 21 pazienti con les.

| 21 pazienti con LES                  |                              |                               |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| ETÀ<br>Media +/- DS                  | 36,5 +/- 9,7 anni            |                               |
| SCOLARITÀ<br>Media +/- SD            | 10 +/- 3 anni                |                               |
| SESSO                                |                              |                               |
| F                                    | 18 (86%)                     |                               |
| M                                    | 3 (14%)                      |                               |
| STEROIDE/DIE<br>Media                | 8,5 +/- 11,8 mg/die          |                               |
| SLEDAI<br>Media +/- DS               | 7,1 +/- 5,6                  |                               |
| SLICC<br>Media +/- DS                | 0,7 +/- 0,8                  |                               |
| DURATA DI MALATTIA<br>Media +/- DS   | 7,1 +/- 5,9 anni             |                               |
| LES-NP (sec. Denburg)<br>nM          | Pre-valutazione<br>7 (33,3%) | Post-valutazione<br>7 (33,3%) |
| - stato confusionale acuto           | 1                            | - 1                           |
| - ictus                              | 1                            | - 1                           |
| - TIA                                | 1                            | - 1                           |
| - epilessia                          | 3                            | - 3                           |
| - emorragia intracranica             | 1                            | - 1                           |
| - encefalopatia multifattoriale      | 1                            | - 1                           |
| pM                                   | 0                            | 0                             |
| nm                                   | 12 (57%)                     | 16 (76%)                      |
| - cefalea                            | 5                            | - 5                           |
| - parestesie                         | 1                            | - 1                           |
| - deficit cognitivi                  | 9                            | - 14                          |
| pm                                   | 6 (28,6%)                    | 9 (42,8%)                     |
| - depressione                        | 6                            | - 9                           |
| - ansia                              | 1                            | - 5                           |
| Nessun sintomo<br>neuropsichiatrico  | 4 (19%)                      | 4 (19%)                       |
| PZ con RISCHIO CARDIOVASCOLARE       |                              |                               |
| N° pz totale                         | 11                           |                               |
| - Ipertensione                       | 7                            |                               |
| - Fumo                               | 6                            |                               |
| - Dislipidemie                       | 1                            |                               |
| PZ con RISCHIO per DEFICIT COGNITIVI |                              |                               |
| N° pz totale                         | 3                            |                               |
| Ipotiroidismo                        | 3                            |                               |

### Valutazione neuropsicologica e indagini neuroradiologiche

Tutti i pazienti presentavano un sufficiente livello pre-morboso, stimato con il metodo della "best performance" e nessuno presentava deficit a carico del dominio ragionamento. 14 pazienti su 21 (66,6%) presentavano deficit cognitivi in 1 o più funzioni; fra questi, 7 pazienti (33,3%) presentavano una compromissione lieve e 7 (33,3%) moderata o severa (Tab. IV). Le funzioni più frequentemente compromesse sono risultate l'attenzione divisa, sia con stimoli verbali (9 pazienti, 43%) che visivi (7 pazienti, 33,3%), l'attenzione sostenuta (6 pazienti, 28,6%) e la flessibilità cognitiva (5 pazienti, 24%), funzioni espletate principalmente a livello delle regioni prefrontali, lo span di memoria spaziale (6 pazienti, 28,6%) e la memoria visiva (7 pazienti, 33,3%), localizzate rispettivamente a livello della corteccia parietale destra e delle regioni temporali e talamiche destre.

In 10 pazienti su 21 (48%) si osservavano lesioni alla RMN, mentre in 11 (52%) erano assenti (Tab. IV). In 6 pazienti era presente un certo grado di atrofia, in 8 pazienti lesioni ischemiche multiple, in 2 pazienti lesioni ischemiche singole. Le lesioni ischemiche sono risultate più frequentemente localizzate a livello dei lobi frontali (7 pazienti) e parietali (7 pazienti); in 2 pazienti erano presenti lesioni occipitali, in 1 paziente una lesione temporale destra, in 1 paziente lesioni talamiche destre e in 1 paziente una lesione nella capsula esterna anteriore. In 15 pazienti su 20 (75%) si osservavano deficit perfusionali all'analisi SPECT, di cui 1 di tipo diffuso e 14 di tipo focale; fra questi 9 erano singoli e 5 multipli.

Concordanze, positive (+) e negative (-), tra prestazione neuropsicologica e RMN sono state rinvenute in 15 pazienti su 21 (71%,  $\chi^2$  corretto secondo Yates = 6,09; CI 95%; p 0,007, misura di concordanza kappa = 0,438, p 0,031). Tutti i 6 pazienti con concordanza negativa non avevano mai avuto precedenti episodi neurologici o psichiatrici maggiori; tre riferivano sintomi neurologici minori (cefalea e parestesie) e due psichiatrici minori (depressione). Tra i 9 pazienti con concordanza positiva, 6 avevano precedenti neurologici maggiori e 2 sintomi neuropsichiatrici minori (cefalea, deficit cognitivi riferiti e ansia). Tra i soggetti non concordanti, 1 non aveva deficit cognitivi e storia di neuro-lupus ma presentava lesioni alla RMN (1 lesione ischemica nella capsula esterna anteriore e minute lesioni in sede parietale bilateralmente), 5 erano lievemente compromessi alla valutazione

**Tabella IV** - RMN cerebrale, SPECT e test neuropsicologici in 21 pazienti lupici con diagnosi d'ingresso sospettata (LES-NP pre-valutazione) e diagnosi conclusiva (LES-NP post-valutazione).

| Pz. | LES-NP<br>Pre | RMN            |         | SPECT        | Test NP |                 | LES-NP<br>Post |
|-----|---------------|----------------|---------|--------------|---------|-----------------|----------------|
|     |               | Les. focali    | Atrofia |              | N° F-D  | Sede            |                |
| 1   | nm            | 0              | 0       | fTsx         | 0       | 0               | nm             |
| 2   | nm            | P              | FP      | fPdx         | 6F4D    | FPdx            | nmpm           |
| 3   | nm            | 0              | 0       | fTsx         | 0       | 0               | 0              |
| 4   | nmpm          | 0              | 0       | fDxTOdx,tal  | 3F2D    | TPsx, tal, F    | nmpm           |
| 5   | nm            | 0              | 0       | 0            | 0       | 0               | nm             |
| 6   | nm            | FPO            | F       | f-tal, cereb | 1F1D    | Psx, Tdx, taldx | nmpm           |
| 7   | pm            | 0              | 0       | 0            | 0       | 0               | 0              |
| 8   | nM            | 0              | 0       | fTdxaldx     | 1F1D    | Psx, Tdx, taldx | nMnmpm         |
| 9   | 0             | Fsx            | 0       | fTdx         | 3F2D    | FTsx            | nmpm           |
| 10  | pm            | 0              | 0       | fPsx         | 1F1D    | Pdx             | nmpm           |
| 11  | nMpm          | FP             | FPT     | fTPsx        | 11F6D   | FTP             | nMnmpm         |
| 12  | nMnm          | FOdx           | FTsx    | fOdx         | 5F3D    | F               | nMnm           |
| 13  | 0             | 0              | 0       | fTPsx        | 2F1D    | Tsx             | nm             |
| 14  | nMnm          | Tdx            | FP      | 0            | 4F3D    | FTP,taldx       | nMnm           |
| 15  | nMnm          | FsxPsx,taldx   | P       | fPsx         | 5F3D    | FP, taldx       | nMnm           |
| 16  | pm            | 0              | 0       | 0            | 0       | 0               | pm             |
| 17  | 0             | 0              | 0       | fTsx         | 0       | 0               | 0              |
| 18  | 0             | P, cap ext ant | 0       | fTsx         | 0       | 0               | 0              |
| 19  | nm            | 0              | 0       | 0            | 3F3D    | FPdx            | nm             |
| 20  | nMnm          | PsxFdx         | 0       | ND           | 7F3D    | FPTsx           | nMnm           |
| 21  | nMnmpm        | FP             | 0       | FTPsx,talsx  | 7F3D    | FTPsx, tal      | nMnmpm         |

F = lobo frontale; P = lobo parietale; T = lobo temporale; O = lobo occipitale; Tal = talamo; Cereb = cerebellare; Cap ext ant = capsula esterna anteriore; f = focale; Pre = pre-valutazione; Post = post valutazione; N° F-D = numero funzioni- e domini cognitivi compromessi; ND = non determinato

neuropsicologica (al massimo 3 F deficitarie) con RMN normale. 1 di questi pazienti aveva un precedente neurologico maggiore (stato confusionale acuto), 1 riferiva cefalea e depressione, 1 deficit cognitivi progressivi, 1 ansia e depressione, 1 paziente non riferiva alcun sintomo; in 4 di tali pazienti il sito di interessamento ipotizzato in base ai test concordava con la sede di deficit perfusionali evidenziati all'analisi SPECT. Tra i 6 pazienti non concordanti, 3 presentavano livelli significativi di ansia e depressione dopo la valutazione.

Concordanze positive e negative tra sede di deficit perfusionale alla SPECT e sede di danno ipotizzata ai test neuropsicologici sono state riscontrate in 12 pazienti su 20 (60%), percentuale che non ha raggiunto la significatività statistica.

Dopo la valutazione neuropsicologica e psichiatrica 16 pazienti (76%) presentavano sintomi neurologici minori e 9 (42,8%) sintomi psichiatrici minori. Complessivamente 17 pazienti (81%) presentavano almeno 1 criterio clinico maggiore o minore per la diagnosi di NP-SLE; fra questi, 9 pa-

zienti (42,8%) presentavano anche anomalie alla RMN e 14 (66,6%) anomalie alla RMN e/o alla SPECT. Utilizzando, pertanto, i criteri classificativi clinici suggeriti da Denburg et al. la prevalenza di NP-SLE nella nostra casistica è risultata del 66,6%, utilizzando i criteri classificativi suggeriti dall'ACR Committee dell'81% (incluso deficit cognitivi lievi, cefalea, parestesie senza obiettività neurologica, sintomi ansiosi e depressivi).

## DISCUSSIONE

I test neuropsicologici, nella nostra casistica, si sono rivelati un utile strumento per identificare e localizzare danni strutturati alla RMN e anche per evidenziare forme di interessamento cerebrale in pazienti privi di danno morfologicamente evidente; abbiamo identificato concordanze positive o negative in 15 pazienti su 21 considerati (71%) e assenza di corrispondenza in 6 pazienti (p 0,031). Tra i pazienti concordanti positivi non sempre ab-

biamo verificato una corrispondenza tra estensione del danno morfologico e grado di compromissione evidenziato ai test, dato del tutto atteso se consideriamo che un danno strutturale in aree silenziose oppure un danno a carico di aree non esplorate dai test neurocognitivi (aree motorie e sensitive) non può tradursi in un deficit evidenziabile ai test neuropsicologici. In questo caso la valutazione neuropsicologica rappresenta uno strumento importante perché fornisce una stima qualitativa dell'impatto clinico di un danno strutturato che non può essere assolutamente dedotto dalla semplice indagine morfologica; inoltre permette di evidenziare le funzioni residue utilizzabili nella riabilitazione. Queste considerazioni in merito alla compromissione di aree silenziose, valgono anche per i pazienti identificati come non concordanti che presentano RMN alterata e test neuropsicologici normali (uno nella nostra casistica). Per quanto riguarda i 5 casi non concordanti con RMN negativa e test neuropsicologici alterati, tale risultato potrebbe essere l'effetto della maggiore sensibilità dei test neuropsicologici nell'evidenziare danni non strutturati, per esempio conseguenti a fenomeni infiammatori, già ampiamente riportata in letteratura oppure l'effetto, ma sicuramente non tutti i pazienti, di fattori confondenti le prestazioni neuropsicologiche (tre fra questi cinque pazienti avevano livelli di ansia e depressione all'HADS eccedenti i cut-off di normalità). È di rilievo che in tutti questi 5 casi non concordanti il deficit evidenziato ai test neuropsicologici era comunque lieve, con meno di tre funzioni compromesse. La RMN si è rivelata, in letteratura scarsamente sensibile nell'evidenziare la presenza di deficit cognitivi (12, 35). Kozora et al. (12) in uno studio su 20 pazienti non-NPSLE non hanno riscontrato associazione tra anomalie alla RMN (numero di lesioni della sostanza bianca iperintense in T2 e atrofia corticale misurata come rapporto ventricolo/encefalo (VBR)) e presenza di deficit cognitivi ma le associazioni sono state cercate in termini di numero di lesioni alla risonanza e numero di domini cognitivi deficitari, senza una localizzazione anatomica per entrambi; gli stessi autori sottolineano come tale assente correlazione potrebbe derivare dalla mancanza di una "specificità anatomica" per la valutazione delle lesioni alla RMN e ai test neuropsicologici, oppure da una reale maggiore sensibilità dei test nel rilevare un danno non strutturato. Anche Sabbadini et al. (35) non hanno riscontrato associazione tra la presenza di lesioni puntate iperintense in T2 e deficit cognitivi ma solo perfor-

mance neuropsicologiche più scarse in pazienti con atrofia corticale e lesioni ischemiche. Il nostro studio differisce dai precedenti per il tentativo di dare un correlato anatomico alle disfunzioni neuropsicologiche riscontrate. Ipotizzando, in base al pattern di deficit riscontrati, la più probabile sede di danno, un'associazione tra deficit cognitivi e alterazioni alla RMN è stata riscontrata in quasi tutti i pazienti con storia di LES-NP (6 su 7 pazienti, 87%) e in 9 su 14 pazienti (64%) senza storia di manifestazioni neuropsichiatriche "maggiori".

Rimane invece ancora da chiarire quale sia la concordanza tra deficit perfusionali evidenziati alla SPECT (tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone) e risultati ai test neuropsicologici: nella nostra casistica fra i 5 pazienti con RMN normale e test neuropsicologici alterati, 4 presentavano una sede di lesione ipotizzata ai test concordante con la sede di deficit perfusionale. Tuttavia la percentuale di concordanze positive e negative tra sede di deficit perfusionale alla SPECT e sede di danno ipotizzata ai test neuropsicologici non ha raggiunto la significatività statistica (60%,  $p 0,2$  ns); questo dato potrebbe essere inficiato nel nostro studio dall'intervallo temporale tra l'esecuzione della valutazione neuropsicologica e dell'analisi SPECT, oppure potrebbe essere espressione della reale assenza di correlazione tra deficit perfusionali e disturbi cognitivi. Sabbadini et al. (35), eseguendo tale indagine a 2 settimane dalla valutazione neuropsicologica, hanno evidenziato un'associazione tra ipoperfusione del lobo occipitale e parietale sinistro e deficit a carico dei processi visuo-spaziali e della memoria a breve termine. Waterloo et al. (36), in accordo con il nostro studio, non hanno riscontrato alcuna associazione. La SPECT, peraltro, permette di valutare il danno microvascolare corticale, mentre il pattern di deficit cognitivi riscontrato nel nostro studio e in letteratura (37) è suggestivo di un danno prevalentemente sottocorticale.

Anamnesi, test neuropsicologici e psichiatrici hanno permesso di identificare almeno 1 sintomo neuropsichiatrico maggiore o minore nell'81% dei pazienti della nostra casistica; analogamente ad altri recenti studi (4, 5), i deficit cognitivi, i sintomi depressivi e ansiosi e la cefalea sono risultati i disturbi più frequentemente riscontrati. L'esecuzione di RMN e SPECT cerebrale ha consentito di identificare 14 pazienti su 21 in grado di soddisfare i criteri classificativi clinici per il LES-NP secondo Denburg et al., rilevando una prevalenza del 66,6% di interessamento cerebrale nel LES. Tale preva-



lenza aumenta all'81% considerando i criteri classificativi proposti dall'ACR Committee con le limitazioni derivanti dalle difficoltà nella diagnosi differenziale che i sintomi cosiddetti "minori" quali la cefalea, i deficit cognitivi lievi e sintomi psichiatrici non di tipo psicotico presentano. Anche Ainiala et al. (4) hanno osservato una discrepanza nella prevalenza del LES-NP secondo la nomen-

clatura proposta dall'ACR Committee (91%) e quella ricavata dall'esclusione delle manifestazioni minori (46%); gli stessi autori in un altro studio (38) hanno evidenziato come la classificazione ACR per il LES-NP sia caratterizzata da una bassa specificità (0,46) che potrebbe essere aumentata dall'esclusione delle sindromi minori senza evidenze di danno neuronale.

#### RIASSUNTO

Il nostro studio si è proposto di valutare il grado di concordanza tra danno cerebrale identificato alla RMN e possibile interessamento cerebrale ipotizzato in base alla performance neuropsicologica in pazienti lupici non selezionati. Tale corrispondenza è stata riscontrata in una proporzione significativa di pazienti ad indicare che una dettagliata valutazione neuropsicologica, associata a test psichiatrici e alla RMN cerebrale, è un utile strumento per identificare, localizzare e interpretare il danno cerebrale nel LES, soprattutto se strutturato. Le due tecniche sono risultate discordanti perlopiù in caso di deficit cognitivi lievi, forme subcliniche di interessamento cerebrale che potrebbero essere dovute a fattori confondenti, quali ansia e depressione o potrebbero essere sostenute eventualmente da processi di natura ischemica o infiammatoria. Nessuna correlazione è stata documentata tra SPECT e compromissione cognitiva.

**Parole chiave** - Deficit cognitivi, RMN, SPECT, danno cerebrale nel LES.

**Key words** - Cognitive deficits, MRI, SPECT, CNS involvement in LES.

#### BIBLIOGRAFIA

- West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 129-58.
- Bruyn GAW. Controversies in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 159-67.
- Calabrese LV, Stem TA. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Psychosomatics* 1995; 36: 344-59.
- Ainiala H, Loukkola J, Peltola K, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57: 496-500.
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
- Ginzler T, Schom K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North America* 1988; 14: 67-78.
- ACR Ad Hoc Committee. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
- Jarek MJ, West SG, Baker MR, Rak KM. Magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus patients without history of neuropsychiatric lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1609-13.
- Friedman SD, Stidley CA, Brooks WM, Hart BL, Sibbit WL Jr. Brain injury and neurometabolic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1998; 209: 79-84.
- Chinn RJS, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MNJ, Shortall E, Carter S, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 41-7.
- Gonzalez-Crespo MR, Blanco FJ, Ramos A, Ciruelo E, Mateo I, Lopez Pino MA, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1055-60.
- Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 41-7.
- West SG, Enilen W, Wemer MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10 years prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995; 99: 153-63.
- Sibbit WL, Sibbit RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026-38.
- Colamussi P, Giganti M, Cittadini C, Dovigo L, Trotta F, Tola MR, et al. Brain single-photon emission tomography with <sup>99m</sup>Tc-HPMPO in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: relations with EEG and MRI findings and clinical manifestations. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 17-24.
- Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, Manger B, Grebmeier J, Emgelhardt A, et al. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1253-62.
- Emmi L, Bramati M, De Cristofaro MT, Mascalchi M,

- Dal Pozzo G, Marconi GP, et al. MRI and SPECT investigations of the CNS in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 13-20.
18. Kao CH, Lan JL, ChangLai SP, Liao KK, Yen RF, Chieng PU. The role of FDG-PET, HMPAO-SPET and MRI in the detection of brain involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 129-34.
  19. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 10: 2026-38.
  20. Carbotte PM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 357-64.
  21. Denburg SD, Denburg JA, Carbotte RM, Fisk JD, Hanly JG. Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 815-31.
  22. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive deficit associated with reumatic disease: neuropsychological perspectives. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1363-74.
  23. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 863-7.
  24. Papero PH, Bluenstein HG, White P, Lipnick RN. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 417-24.
  25. Denburg SD, Denburg JA, Carbotte RM. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1311-20.
  26. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, Gladman DD, Gladman DD, Gough J, MacKinnon A. Pattern of neuropsychologic dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 232-8.
  27. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-77.
  28. Wechsler D. Wechsler Memory Scale Forme I e II. Manuale dall' adattamento italiano. Organizzazioni Speciali Firenze.
  29. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Manuale dall' adattamento italiano. Organizzazioni Speciali Firenze 1992.
  30. Folstein MF, Foistein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
  31. Venturini R, Lombardo Radice M, Imperiali MG. Il "color-word test" o test di Stroop. Firenze: Organizzazioni Speciali; 1983.
  32. Spinnler H, Rognoni G. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci* 1987; 6 (suppl 8).
  33. Denes G, Pizzamiglio L. Manuale di Neuropsicologica 2a ed. Zanichelli Bologna 1996.
  34. Zigmod AS, Snaith RP. The Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
  35. Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1999; 8: 11-9.
  36. Waterloo K, Omdal R, Sjolholm H, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Sundsfjord JA, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001; 248: 595-602.
  37. Leritz E, Brandt J, Minor M, Reis-Jensen F, Petri M. Subcortical cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 821-5.
  38. Ainiala H, Hietaharyu A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 406-9.