

D3.2 Proposta di un protocollo diagnostico nazionale nel paziente con sclerosi multipla

Quando il soggetto con sospetta SM presenta la prima manifestazione clinica inizia un percorso diagnostico in regime di ricovero se i sintomi costituiscono condizione di urgenza o più frequentemente un percorso ambulatoriale come Day Service, Day Hospital, ambulatorio dedicato, a seconda dei piani regionali previsti.

L'iter diagnostico del paziente con sospetto di SM prevede l'esecuzione di:

- **esami ematici generali:** emocromo con formula, dosaggio proteine, elettroliti, funzionalità epatica, funzionalità renale, indici infiammatori, vitamina B12, acido folico, vitamina D, funzionalità tiroidea,
- **screening autoimmunitario:** anticorpi antinucleo, anticorpi anticitoplasma dei neutrofili, anticorpi anti antigeni nucleari estraibili, anticorpi antifosfolipidi e anticardiolipina, anticorpi antitransglutaminasi e gliadina, anticoagulante lupus like,
- **rachicentesi,** per una adeguata diagnostica differenziale e l'identificazione di alterazioni suggestive di SM (IgG index e ricerca Bande Oligoclonali),
- **RM encefalo e midollo,** ed eventualmente dell'orbita (per studio del **nervo ottico**),
- **Potenziali evocati:** la presenza di alterazioni funzionali a carico dei sistemi visivo, uditivo, somatosensoriale e motorio non è da considerarsi un dato specifico per la SM, tuttavia contribuisce all'accuratezza della diagnosi. In modo specifico, i PEV (Potenziali Evocati Visivi) hanno una maggiore rilevanza diagnostica.

Il percorso diagnostico ideale, nel paziente con manifestazioni cliniche tipiche e esami supportivi, dovrebbe portare alla **diagnosi di SM entro 1 mese dall'esordio della sintomatologia clinica.**

La Risonanza Magnetica

In fase diagnostica, la RM è uno strumento essenziale per dimostrare la DIS e la DIT della SM e per la diagnosi differenziale con altre malattie che possono mimare la SM.

Un aspetto fondamentale per l'utilizzo di tale metodica è che l'esame venga eseguito utilizzando un apparecchio di potenza adeguata (**magnete chiuso di almeno 1.5 Tesla**), seguendo un **protocollo di acquisizione standardizzato** per questa patologia e che tale esame sia **opportunamente refertato**. A tale riguardo, l'interazione tra il medico richiedente l'esame (solitamente neurologo) e quello refertante (solitamente neuroradiologo o radiologo) è indispensabile per ottimizzare l'interpretazione dei reperti e il beneficio del paziente con SM.

L'uso di apparecchiature con intensità di campo inferiori a 1.5T, in particolare con tecnologia "open", è da limitarsi a pazienti non compliant con apparecchiature tradizionali; in particolare si fa riferimento a pazienti obesi o con claustrofobia invalidante. E' opportuno precisare che con tali apparecchiature, all'attuale stato dell'arte, alcune sequenze non sono eseguibili o possono non essere correttamente interpretabili per il ridotto rapporto segnale/rumore.

Tutti i pazienti con una sindrome clinicamente isolata con il sospetto di SM devono eseguire una **RM encefalo con mezzo di contrasto**. La valutazione di tale RM deve includere sia la diagnosi differenziale delle varie malattie che possono mimare la SM, sia la valutazione dei criteri di DIS e DIT.

La DIS richiede la presenza di lesioni in aree anatomicamente distinte del SNC, indicative di un processo multifocale. Con la RM, la DIS può essere dimostrata dalla presenza di 1 o più lesioni

iperintense sulle sequenze pesate in T2 in due o più delle seguenti quattro aree del SNC: periventricolare, corticale o juxtacorticale, infratentoriale e midollo spinale.

La DIT indica lo sviluppo di nuove lesioni a carico del SNC nel tempo. Con la RM, la DIS può essere dimostrata dalla presenza simultanea di lesioni captanti e non captanti il mezzo di contrasto su un qualsiasi esame, o dalla comparsa di una nuova lesione iperintensa in T2 o captante il mezzo di contrasto rispetto ad un esame basale.

Mentre la RM dell'encefalo è mandatoria nei pazienti con un sospetto di SM, la **RM del midollo** è discrezionale, **indispensabile quando:**

- la RM encefalo non soddisfa il criterio di DIS,
- le manifestazioni cliniche sono suggestive di lesioni midollari,
- è necessario escludere una diagnosi differenziale (es., mielopatia compressiva, patologie NMOSD e anti-MOG),
- vi è un iniziale decorso progressivo,
- la sospetta diagnosi è in un contesto in cui la malattia è meno comune (individui più anziani, soggetti di etnia diversa).

Al momento attuale, la RM del midollo non è indicata per la dimostrazione di DIT nei pazienti che non soddisfano tale criterio alla RM basale.

Nel paziente con una forma ad esordio progressivo di malattia (**primariamente progressiva**), la RM del midollo spinale serve per:

- dimostrare la DIS,
- rilevare alterazioni di segnale diffuse,
- escludere altre patologie (es., mielopatia compressiva).

Nel paziente con sindrome clinicamente isolata, la **RM delle orbite con studio del nervo ottico** è indicata per la diagnosi differenziale nel sospetto di:

- neurite ottica atipica isolata,
- neurite ottica recidivante isolata,
- neuropatia ottica cronica, recidivante, infiammatoria,
- altre patologie a carico del nervo ottico: NMOSD, MOG, malattie infettive, post vaccinazione, sarcoidosi, tumori, etc.
- neurite ottica nei pazienti pediatrici.

Il protocollo standard per lo studio del nervo ottico include sequenze assiali e coronali pesate in T2 o STIR con soppressione del grasso e sequenze pesate in T1 dopo somministrazione di Gd, con soppressione del grasso.

L'esame del liquor

In un contesto clinico adeguato, **l'evidenza di sintesi intratecale di anticorpi**, sebbene non specifica, supporta la diagnosi come supporto alla DIT.

Inoltre, la presenza di alterazioni liquorali atipiche per SM (es., concentrazione di proteine > 100 mg/dL, pleiocitosi, con > 50 cellule per mm³, oppure presenza di neutrofili, o eosinofili, o cellule atipiche) è suggestiva di altre malattie.

Per l'analisi del liquor deve essere utilizzata una tecnologia appropriata e standardizzata.

La dimostrazione di **almeno due bande oligoclonali (BO) nel liquor** indica in maniera più attendibile di altri test (ad esempio la misurazione dell'indice IgG) la sintesi intratecale di anticorpi. Pertanto, in assenza di bande oligoclonali, l'aumento dell'indice IgG dovrebbe essere interpretato con cautela. Al momento, l'approccio più sensibile per la quantificazione delle bande oligoclonali è l'elettroforesi su gel di agarosio con isoelettrofocusing e immunoblotting o immunofissazione per le IgG. L'analisi simultanea di campioni liquorali e serici è essenziale per confermare che le bande oligoclonali sono presenti esclusivamente a livello liquorale.

L'esame del liquor è fortemente raccomandato nelle seguenti situazioni:

- quando le evidenze cliniche e radiologiche non sono sufficienti per supportare una diagnosi di SM e quindi l'inizio di un trattamento,
- quando l'esordio non è con una tipica sindrome clinicamente isolata, incluso un esordio progressivo della malattia,
- quando le caratteristiche cliniche, di RM e laboratoristiche sono atipiche per SM,
- nelle popolazioni dove la SM è meno frequente (es., popolazioni pediatriche, anziani, etc.).

Nei pazienti che si presentano con una tipica sindrome clinicamente isolata che soddisfano i criteri clinici o di RM di DIS e di "no better explanation" per la presentazione clinica, la presenza di bande oligoclonali a livello del liquor in assenza di riscontri atipici permette di porre diagnosi di SM, confermando quindi la DIT.

La Diagnostica differenziale

Una diagnosi differenziale che si presenta frequentemente al neurologo sono le neuriti ottiche anche per la frequenza del disturbo visivo come esordio della SM. La clinica, l'imaging ed i reperti liquorali della SM e dei disordini dello spettro delle neuromieliti ottiche (NMOSDs= Neuromyelitis optica spectrum disorders) - una delle patologie che possono esordire con un interessamento infiammatorio del nervo ottico - possono coincidere, ma oggi la diagnosi è facilitata dalla ricerca nel siero di anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4), anticorpi che costituiscono un marker diagnostico ed un riconosciuto fattore patogenetico.

Pazienti sieronegativi per AQP4 con manifestazioni riferibili a NMOSD possono avere anticorpi reattivi anti-MOG. I criteri diagnostici distinguono la SM da NMOSDs con incertezza nei pazienti sieronegativi per AQP4.

Si raccomanda di eseguire la **ricerca degli anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG** in tutti i soggetti con sintomi suggestivi per NMOSD come neurite ottica bilaterale, sindrome tronco-encefalica, lesione longitudinale estesa del midollo spinale, lesione/i cerebrale/i estesa/e, RM normale o senza lesioni significative per il criterio di DIS e, da ultimo, in popolazioni a più alto rischio come afro-americani, asiatici, latinoamericani e popolazione pediatrica.

I possibili percorsi in fase di diagnosi differenziale sono adattati al singolo caso, si sottolinea l'importanza dell'attenta valutazione neurologica, del primo step diagnostico strumentale, del coinvolgimento mirato specialistico per focalizzare il percorso diagnostico successivo con l'obiettivo di una diagnosi precisa e documentata evitando "over diagnosi" che comportino ulteriori stress/rischi (es., assunzione di farmaci non necessari) al paziente e cattivo utilizzo delle risorse.

Lo screening per escludere patologie infiammatorie sistemiche ed infettive laddove vi siano indicazioni anamnestiche sospette di diagnosi alternativa include:

- anticorpi anti Borrelia Burgdorferi ed antitreponema,
- anticorpi anti-HCV, anti-HBV e HIV,
- test per TBC (Quantiferon, TB test),

- anticorpi per celiachia,
- dosaggio ACE, TC torace ad alta definizione,
- studio delle sottopopolazioni linfocitarie,
- anticorpi anti-AQP4 e anti-MOG,
- RM con sequenze angiografiche e/o, angiografia digitale,
- consulenze specialistiche mirate e relative indagini strumentali.