

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XIV

Giugno 2011

numero 6

CASO CONTRIBUTIVO

Una mielite di origine incerta

Giulia Barbato, Giorgia Monti, Laura Leoni, Maddalena Marchesi, Elena Pavlidis, Gaetano Cantalupo, Francesco Pisani, Nicola Carano

Dipartimento Materno Infantile, Unità Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Indirizzo per corrispondenza: giuliabarbato@libero.it

A myelitis of uncertain origin

Key words: Transverse myelitis, Paresthesia, Weakness, Spinal cord MRI

Abstract

Transverse myelitis is a neurologic syndrome caused by acute or subacute inflammation of the spinal cord. Since its incidence is about 0.5/100,000 children/year, transverse myelitis is included in the group of rare diseases. The pathogenesis of the disease includes an abnormal activation of the immune system of the spinal cord, which leads to axonal demyelination. Transverse myelitis occurs especially after infections or vaccines; it is often due to autoimmune diseases; rarely, it is a paraneoplastic syndrome. When a direct cause cannot be found, it is called idiopathic. The clinic includes limb and leg weakness, sensory disturbance, bowel and bladder dysfunction, back and radicular pain. The prognosis is extremely variable: about one third of the patients recovers without consequences, one third has some disability left, one third gets an important rate of disability without recovery. We report a case of a 13-year-old girl affected by transverse myelitis who rapidly developed leg paresthesia and weakness, difficulty in deambulation, sensor and sphincter deficits. Since all the tests made during the hospitalization to find a possible cause were negative, no pathogenetic association could be done.

ABSTRACT**PAROLE CHIAVE**

Mielite trasversa, Parestesie, Ipostenia, RMN midollare

RIASSUNTO

La mielite trasversa è una patologia neurologica causata da un processo infiammatorio, acuto o subacuto, a carico del midollo spinale. Si tratta di una malattia rara la cui incidenza è stimata intorno a 0,5/100.000 bambini/anno. La patogenesi sembra riconducibile a un'abnorme attivazione del sistema

immunitario nei confronti di antigeni presenti a livello midollare, responsabile della conseguente demielinizzazione assonale. La malattia insorge nella maggioranza dei casi in seguito a infezioni o vaccinazioni; spesso si associa a malattie autoimmuni; rare sono le forme paraneoplastiche. Quando non è possibile risalire a una causa certa la mielite viene definita idiopatica. Il quadro clinico tipico include ipostenia a carico degli arti inferiori e del cingolo pelvico, alterazioni del sensorio, disturbi autonomici, dolore al rachide e radicolopatie. La prognosi è variabile: approssimativamente un terzo dei pazienti recupera senza o con minime sequele, un terzo mostra un modesto grado di disabilità residua, infine in un terzo dei casi può residuare una disabilità importante. Riportiamo il caso di una paziente di 13 anni giunta alla nostra attenzione per la rapida comparsa di parestesie e ipostenia agli arti inferiori, difficoltà nella deambulazione e deficit sensoriali. Gli accertamenti eseguiti durante la degenza hanno permesso di porre diagnosi di mielite trasversa. Poiché le indagini volte a escludere una forma secondaria sono risultate negative non è stato possibile effettuare alcuna associazione patogenetica certa.

CASO CLINICO

M., 13 aa, giungeva alla nostra attenzione per comparsa da alcune ore di parestesie agli arti inferiori con difficoltà alla deambulazione e al mantenimento della stazione eretta. Da alcuni giorni la ragazza presentava crampi muscolari agli arti inferiori, specialmente notturni, astenia serotina e lombalgia dal giorno precedente il ricovero. All'anamnesi non risultano episodi infettivi recenti né malattie autoimmuni note; l'unico dato emerso era l'effettuazione dell'ultima dose di vaccino anti-papillomavirus, tre mesi prima del ricovero.

All'ingresso in reparto la ragazza era apiretica, vigile, orientata e collaborante.

L'esame neurologico evidenziava:

- ipostenia del cingolo pelvico e degli arti inferiori a livello prossimale con prevalenza a destra;
- ipotonia sfumata agli arti inferiori;
- ROT ipo-evocabili agli arti inferiori (deboli/assenti il rotuleo e l'achilleo sinistri);
- Babinski in flessione bilateralmente;
- ipoestesia tattile a livello della superficie anteriore della gamba sinistra;
- ipopallestesia e ridotto senso di posizione a livello distale agli arti inferiori;
- alle prove di deambulazione: dismetria bilaterale degli arti inferiori (componente in parte dovuta a ipostenia); stazione eretta su base allargata; prova di Romberg positiva; mar-

cia con base d'appoggio allargata, talloneggiante e con note anserine.

Le restanti obiettività clinica e neurologica erano nella norma, fatta eccezione per la presenza di faringe lievemente iperemico con ipertrofia tonsillare e di linfonodi sottomandibolari palpabili bilateralmente.

La storia clinica e l'obiettività neurologica all'ingresso ponevano in diagnosi differenziale:

- un disturbo a carico del sistema nervoso periferico tipo polineuropatia
- un processo patologico a localizzazione midollare
- una patologia demielinizzante.

A tale proposito sono stati effettuati i seguenti accertamenti:

1. **RMN encefalo e midollo:** minuta area di alterato segnale midollare tra i cordoni laterale e posteriore all'altezza di D11, in assenza di contrast-enhancement e di rigonfiamento midollare;

2. **Rachicentesi:**

- esame citochimico ed esame batterioscopico diretto: nella norma;
- ricerca di bande oligoclonali: nella norma senza dissociazione albumino-citologica;
- PCR per virus West Nile, HHV8, adenovirus, enterovirus, CMV, virus Toscana, EBV, HSV 1-2, HHV6, parvovirus B19, VZV, Borrelia burgdorferi: negativi;

3. **Esami sierologici e colturali:**

- esami ematochimici: nella norma
- ricerca di anticorpi su siero (IgM anti-HHV6, anti-Borrelia burgdorferi, anti-Mycoplasma pneumoniae, ANA, anti-cardiolipina, antineuronali, antimielina: negativi; IgG anti-HHV6: positivi);
- tampone faringeo per virus (EBV, RSV, virus Influenza A e B, HHV6): positivo per HHV-6;
- ricerca virus e batteri nelle feci: negativo;

4. **Elettromiografia:** nella norma;

5. **Potenziali evocati somatosensoriali e visivi:** nella norma;

6. **Visita oculistica e campo visivo:** nella norma (indagini effettuate ai fini di escludere un eventuale coinvolgimento del nervo ottico).

Venivano quindi **escluse** le seguenti patologie:

- Sindrome di Guillain-Barré: assenza di dissociazione albumino-citologica all'esame del liquor ed elettromiografia nella norma;
- Sclerosi Multipla: assenza di caratteristiche alterazioni della sostanza bianca alla RMN, e di bande oligoclonali nel liquor, potenziali evocati somatosensoriali e visivi, visita oculistica e campo visivo nella norma;
- Lesioni strutturali: assenza di lesioni organiche alla RMN del midollo e dell'encefalo;

- Polineuropatie: potenziali evocati somatosensoriali e visivi ed elettromiografia nella norma;

Tali dati, unitamente all'andamento clinico della ragazza, orientavano verso la diagnosi di mielite trasversa. Gli esami di laboratorio e colturali effettuati durante la degenza hanno permesso di escludere una mielite secondaria a processi infettivi o a malattie autoimmuni. Il riscontro di positività del tampone faringeo per HHV-6 aveva inizialmente fatto sospettare una possibile eziologia virale ma, in assenza di un riscontro del virus sul liquor e con i dati a nostra disposizione, non è stato possibile chiarire la reale causa della patologia. Una possibile ipotesi poteva essere la correlazione con la vaccinazione anti-HPV, anche se tale associazione è stata riscontrata in letteratura in una bassa percentuale di casi¹.

È stata pertanto intrapresa terapia con metilprednisone e.v. ad alte dosi per un periodo di 5 giorni che ha portato a un progressivo miglioramento del quadro clinico. In ottava giornata di ricovero sono state iniziate sedute riabilitative di fisioterapia (proseguite a domicilio presso strutture territoriali) volte a migliorare l'equilibrio e a rinforzare la muscolatura scheletrica. È stata ripetuta una RMN midollare di controllo a 20 giorni dal ricovero risultata invariata rispetto alla precedente. Si è provveduto, pertanto, a effettuare un nuovo ciclo terapeutico con metilprednisone e.v. ad alte dosi e baclofene 20 mg/die. Al momento della dimissione la ragazza mostrava un miglioramento della deambulazione (sebbene quest'ultima fosse ancora con base lievemente allargata, con tendenza ad andamento semifalcicante a destra), lieve ipertono dell'arto inferiore di destra e ROT.

DISCUSSIONE

La mielite trasversa è una patologia infiammatoria del midollo spinale caratterizzata da una brusca comparsa di astenia progressiva e disturbi sensoriali agli arti inferiori. Con un'incidenza di 0,5/100.000 bambini/anno, la mielite trasversa è definita malattia rara, in assenza di sostanziali differenze tra i due sessi. L'incidenza vede in età pediatrica una distribuzione bimodale con un primo picco al di sotto dei 3 anni d'età e un secondo picco tra i 5 e i 17 anni². La mielite trasversa può verificarsi individualmente o nell'ambito di un'altra malattia.

In particolare, sulla base dell'eziopatogenesi si riconoscono **diverse forme**:

- **infettive** (infezioni respiratorie 73%, gastrointestinali 13%, simil-influenzali 13%).

· **Virali** (20-40%): i virus più comunemente implicati sono gli enterovirus, soprattutto i coxsackie A e B, più raramente coinvolti risultano essere HAV, CMV e VZV, seguiti da virus influenzali, virus del morbillo, virus della rosolia, paramixovirus, HCV, poliovirus ed EBV. Nella maggior parte dei casi la mielite trasversa acuta compare dopo la guarigione dal processo infettivo, motivo per cui l'agente eziologico non può essere isolato dal sistema nervoso centrale nel momento in cui compaiono i segni e sintomi indicativi di mielite^{2,3,4}.

· **Mycoplasma pneumoniae**: è una causa rara di mielite trasversa, in letteratura sono stati descritti soli 37 casi dal 1948 al 2009²⁻⁵.

·*Campylobacter jejuni*: il batterio sembra poter essere responsabile di danno midollare attraverso un meccanismo di mimetismo molecolare che induce la formazione di anticorpi anti-gangliosidi (IgM e IgG anti-GM1)⁶.

·*Schistosoma mansoni*: è causa diretta di mielopatia nelle aree di endemia^{2,7}.

- **Post-vacciniche**: è noto che la vaccinazione comporta il rischio di sviluppare una encefalomyelite acuta disseminata. Ciò accadeva frequentemente con i precedenti vaccini anti-rabbica, i quali venivano fatti sviluppare nelle colture di midollo spinale animale; l'utilizzo di vaccini antirabbici nuovi, cresciuti in colture di tessuto umano, ha quasi del tutto eliminato questa complicanza. In letteratura sono stati descritti dal 1970 al 2009 37 casi di mielite trasversa associata a diversi vaccini, comprendenti quelli rivolti contro il virus dell'epatite B, morbillo-rosolia-pertosse, difterite-tetano-poliomyelite, influenza e tifo. Nel 73% dei casi la mielite è insorta entro il primo mese dall'avvenuta vaccinazione^{2,8}. Anche in questo caso si ritiene che la malattia si verifichi in seguito a una risposta del sistema immunitario⁹.

- Autoimmuni:

·Lupus Eritematoso Sistemico (LES): la mielite trasversa è una rara ma grave complicanza che si verifica nell'1-2% dei pazienti affetti da LES. In questi pazienti la mielite trasversa può essere il primo sintomo di malattia nel 39-50% dei casi^{2,10}. Nel 50% dei pazienti il sito midollare più frequentemente interessato è il tratto cervicale; la maggior parte dei pazienti si presenta con un deficit sensitivo a livello toracico. Nel 48% dei pazienti con mielite trasversa associata a LES si è poi verificato l'instaurarsi di una neurite ottica¹¹. Dei due sottotipi di mielite trasversa associata a LES quello a prognosi più sfavorevole è la forma con prevalente coinvolgimento della sostanza grigia¹².

·Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

·Sindrome di Sjogren: la mielite trasversa è la più comune manifestazione del coinvolgimento del sistema nervoso centrale in corso di Sindrome di Sjogren e si presenta nell'1% dei pazienti con tale patologia¹³.

·Connettivite miste: dal 1978 al 2009 sono stati riportati solo 9 casi di mielite trasversa associati a connettivite mista. In 8 casi su 9 era coinvolto il tratto toracico, in un caso quello cervicale¹⁴.

·Sclerosi sistemica: in letteratura compaiono solo 2 casi di mielite trasversa associata a sclerodermia, entrambi però comparsi in età adulta².

·Sarcoidosi.

·Sclerosi multipla (SM): il midollo spinale è frequentemente interessato in corso di sclerosi multipla e può essere la zona coinvolta nel primo attacco di SM. Ciò significa che pazienti affetti da mielite trasversa acuta potrebbero successivamente essere soggetti a un secondo episodio di demielinizzazione e avere una diagnosi di SM. La letteratura medica non fornisce una percentuale esatta dei pazienti in cui un primo attacco di mielite trasversa acuta si trasforma poi in SM; tale cifra oscilla tra il 15% e l'80%; comunque, la maggior parte degli studi indica un basso livello di rischio. Sappiamo che i pazienti in

cui la risonanza magnetica del cervello ha prodotto immagini anomale, evidenziando lesioni come quelle viste nella SM, hanno maggiori probabilità di sviluppare questa malattia rispetto a coloro nei quali la risonanza magnetica effettuata al momento della mielite ha prodotto immagini normali (secondo uno studio, tra il 60% e il 90% per i pazienti che hanno immagini anomale, meno del 20% per quelli che hanno immagini normali). La letteratura indica che i pazienti affetti da mielite trasversa "completa" (cioè una grave paralisi degli arti inferiori e la perdita della sensibilità) hanno meno possibilità di sviluppare la SM rispetto a coloro che hanno subito un episodio parziale o meno grave. Inoltre, i pazienti che hanno anticorpi anomali nel loro liquido cerebrospinale, denominati bande oligoclonali, sono esposti a un elevato rischio di contrarre successivamente la SM.

- **Paraneoplastiche**: in letteratura sono stati riportati diversi casi di mieliti gravi collegate a un tumore maligno. È stato inoltre evidenziato un numero crescente di casi di mielopatia associata a tumore, nei quali il sistema immunitario produce un anticorpo per combattere il cancro e questo sviluppa una reazione incrociata con le molecole nei neuroni del midollo spinale. Va sottolineato che si tratta di una causa rara di mielite.

- **Idiopatiche**: si possono verificare a ogni età ma si riconosce una distribuzione bimodale con un primo picco tra i 10 e i 19 anni e un secondo picco tra i 30 e i 39 anni. L'incidenza varia da 1 a 4 casi/1 milione/anno. Si può comunque affermare che la mielite trasversa idiopatica costituisce il 10-45% di tutti i casi di mielite trasversa^{2,15}.

Nei primi stadi di malattia i sintomi principali sono rappresentati da lombalgia e parestesie agli arti inferiori, come avvenuto nel caso da noi descritto. Quest'ultimi si presentano flaccidi e deboli e sono interessate soprattutto la sensibilità dolorifica, termica e tattile. In alcuni casi si può avere comparsa di rialzo febbrile. Si possono presentare anche deficit autonomici comprendenti disturbi sfinterici (di entità tale da poter richiedere eventuale cateterismo vescicale) e delle sfera sessuale.

Seguono in genere una fase di plateau e una in cui si assiste a una graduale risoluzione dei sintomi.

La **diagnosi** si basa su¹⁶:

- anamnesi e reperti clinici (spesso non forniscono indicazioni circa la lesione del midollo spinale);

- alterazione di segnale a livello del midollo spinale alla RM con mezzo di contrasto¹⁰;

- esami chimico-fisici e infettivologici su sangue e liquor;

- ulteriori indagini utili possono essere: visita oculistica e valutazione del campo visivo, potenziali evocati somato-sensoriali e visivi, elettromiografia, RM encefalo.

Il trattamento deve essere definito in base alla causa principale della malattia. In fase acuta la terapia che si è rivelata essere più efficace è la somministrazione di metilprednisone in bolo e.v. ad alte dosi¹⁷. Quest'ultimo sembra essere in grado di ridurre i tempi di recupero motorio e di aumentare la proporzione di pazienti con recupero ottimale della

deambulazione¹⁸. Il trattamento a lungo termine è soprattutto sintomatico e comprende la terapia riabilitativa. I problemi fisici includono la gestione dell'intestino e della vescica, la sessualità, il mantenimento dell'integrità della pelle, la spasticità, le attività della vita di tutti i giorni (per esempio il vestirsi), la mobilità e il dolore. La prognosi è variabile e dipende dalla risposta al trattamento, dalla malattia associata e dalla prevenzione delle recidive. In genere comunque la guarigione inizia di solito dopo 2-12 settimane dall'esordio dei sintomi. La ripresa completa, che si verifica solo in un terzo dei casi, può realizzarsi anche dopo anni e sono frequenti gli esiti permanenti (invalidità moderata in un terzo dei casi e grave negli altri casi). In particolare, la rapida progressione dei sintomi e la presenza di shock spinale sono predittivi di un out come sfavorevole¹⁹. Inoltre, la presenza di anticorpi anti-SSA/Ro, nelle forme secondarie a LES, è un fattore predittivo per l'andamento recidivante della mielite^{2,20}.

Bibliografia

- Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009;302:750-7.
- Bhat A, Naguwa S, Cheema G, et al. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:A395-9.
- Zandman-Goddard G, Levy L, Weiss P, et al. Transverse myelitis associated with chronic hepatitis C. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:111-3.
- LaRovere KL, Raju GP, Gorman MP. Postvaricella acute transverse myelitis in a previously vaccinated child. *Pediatr Neurol* 2008;38:370-2.
- Weng WC, Peng SB, Chou YT, et al. Mycoplasma pneumoniae-associated transverse myelitis and rhabdomyolysis. *Pediatr Neurol* 2009; 40:128-30.
- Veena K, Suvasini S, Jitendra S, et al. Childhood acute transverse myelitis: clinical profile, outcome, and association with antiganglioside antibodies. *J Child Neurol* 2009;24:466-71.
- Nobre V, Silva LC, Ribas JC, et al. Schistosomal myelodysplasia due to *Schistosoma mansoni*: report on 23 cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001;96 (Supl):137-41.
- Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, et al. Transverse myelitis and vaccines: a multi-analysis. *Lupus* 2009;18:1198-204.
- Klein N, Ray P, Carpenter D, et al. Rates of autoimmune disease in Kaiser Permanent for use in vaccine adverse event studies. *Vaccine* 2010;1062-8.
- Harisdangkul V, Doorenbos D, Subramony SH. Lupus transverse myelopathy: better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. *J Neurol* 1995;242:326-31.
- Kovacs B, Lafferty TI, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:120-4.
- Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:3378-87.
- Rogers SJ, Williams CS, Roman GC. Myelopathy in Sjögren's syndrome: role of nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs* 2004;64:123-32.
- Bhinder S, Harbour K, Majithia V. Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease - a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol* 2007;26:445-7.
- Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505.
- Román GC. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2003;60:730-1.
- Tristano AG. Autoimmune disease associated with transverse myelitis. Review. *Invest Clin* 2009;50:251-70.
- Defresne P, Meyer L, Tardieu M, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:272-4.
- Debette S, de Seze J, Pruvo JP, et al. Long-term outcome of acute and subacute myelopathies. *J Neurol* 2009;256:980-8.
- Cree BA, Wingerchuk DM. Acute transverse myelitis: is the "idiopathic form" vanishing? *Neurology* 2005;65:1857-8.