

# Esordio atipico-pseudotumorale di malattia demielinizzante

Vincenzo Rizzo, Tiziana Zaccone, Vanessa Ziccone

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Italia

## Introduzione

Le malattie infiammatorie demielinizzanti idiopatiche (IIDDs) del sistema nervoso centrale (SNC) comprendono un vasto spettro di patologie con caratteristiche cliniche, radiologiche e prognostiche peculiari che le differenziano dalla classica Sclerosi Multipla, che ne rappresenta la forma più frequente e conosciuta, pur avendone in comune il segno distintivo patologico della demielinizzazione infiammatoria del SNC<sup>(1,2)</sup>. Tra le varianti atipiche di malattia demielinizzante possiamo annoverare: la sclerosi multipla acuta o malattia di Marburg, la neuromielite ottica di Devic, la malattia di Schilder, l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM), la sclerosi concentrica di Balò e la sclerosi multipla tumefattiva, descritte spesso anche come forme pseudotumorali<sup>(3,4,5)</sup>.

La nostra trattazione parte dal caso di un giovane paziente affetto da una forma pseudotumorale di malattia demielinizzante del SNC.

## Caso clinico

Uomo di 31 anni, di razza caucasica, ex forte fumatore, con storia di psoriasi diagnosticata circa 8 anni prima non in trattamento specifico, nel mese di Aprile 2021 ha presentato insorgenza subacuta (nell'arco di circa 10 giorni) di deficit neurologici ad andamento ingravescente: dapprima deficit del visus in occhio destro, successivamente progressivo deficit di forza agli arti di destra, fino all'emiplegia facio-brachio-crurale, ed infine afasia globale.

La TC encefalo eseguita d'urgenza in Pronto Soccorso evidenziava una sfumata ipodensità parenchimale a livello della sostanza bianca sottocorticale in sede parieto-occipitale sinistra. Per tale motivo veniva ricoverato d'urgenza in Neurologia.

Il paziente veniva subito sottoposto ad approfondimento diagnostico con RMN encefalo con mezzo di contrasto, che mostrava la presenza di un'area lesionale di oltre 3 cm

di diametro, di morfologia irregolarmente tondeggiate, iperintense in T2 e in FLAIR con aree di restrizione della diffusività protonica, a distribuzione periventricolare, localizzata a livello del centro semiovale e della regione parieto-occipitale di sinistra, estesa fino allo splenio del corpo calloso e caratterizzata da un aspetto mielinoclastico e tumefattivo con impronta sul corno occipitale del ventricolo laterale di sinistra; oltre a tale lesione, si individuavano almeno altri 8 focolai iperintensi in FLAIR di più piccole dimensioni, distribuiti nella sostanza bianca sopra-tentoriale ed in particolare lungo il centro semiovale di destra e il tronco del corpo calloso, con disposizione radiale rispetto all'adiacente piano endimario. Dopo somministrazione di gadolinio, si osservavano segmentarie aree di impregnazione intralasionale, alcune più sfumate ed altre dotate di vivo *enhancement*.

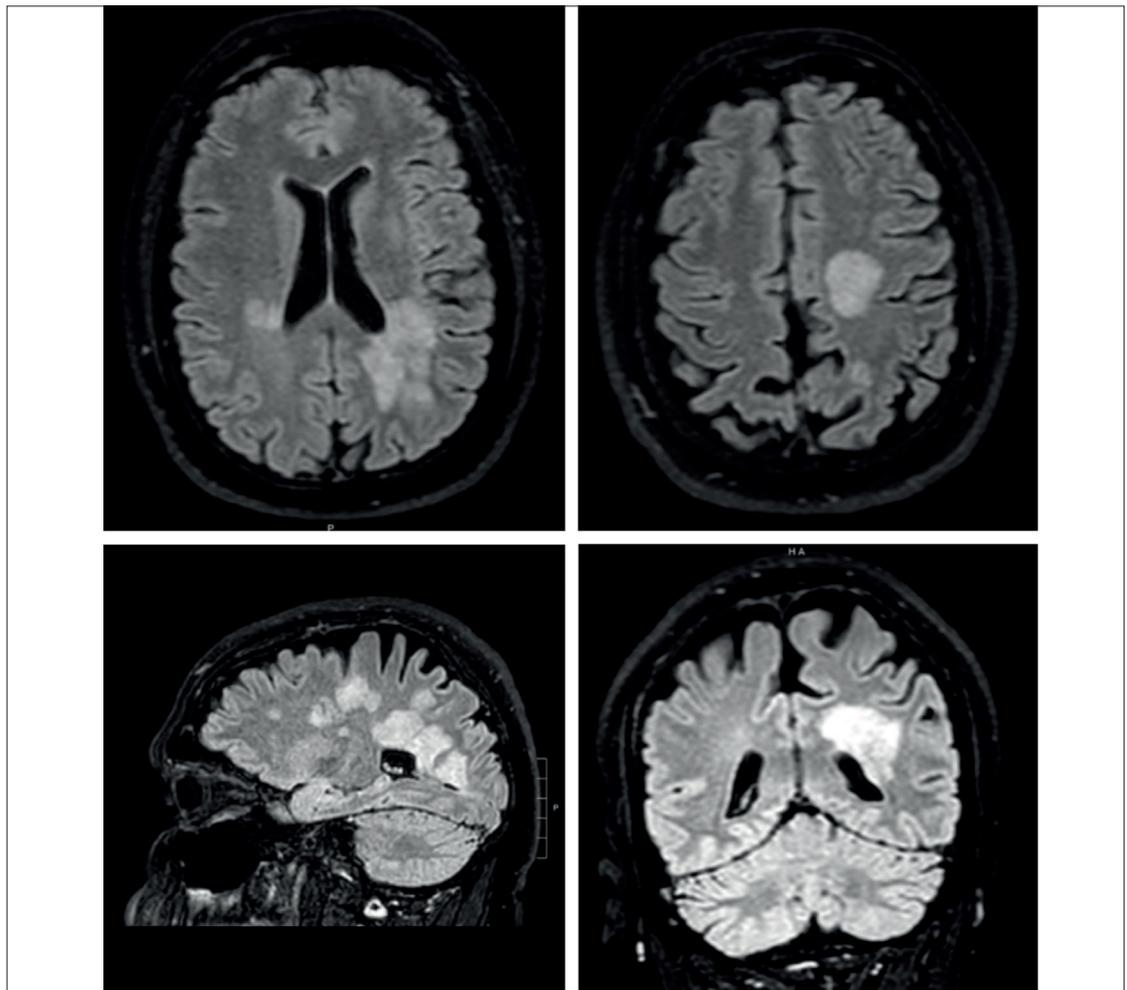
Veniva inoltre effettuato campionamento spettroscopico, con evidenza di lieve riduzione del picco di N-Acetil-Aspartato (NAA), lieve incremento del picco di Colina (Cho) e lieve incremento del rapporto Cho/NAA. Lo studio di RMN del midollo cervico-dorsale appariva indenne da lesioni (Fig. 1 e 3).

Gli esami ematochimici di *routine* risultavano nella norma, ad eccezione di una lieve leucocitosi neutrofila.

Durante la degenza, il paziente veniva sottoposto a rachicentesi e *screening* sierologico ed infettivologico. L'analisi standard del liquor cefalo-rachidiano risultava nella norma e l'isoelettrofocusing evidenziava la presenza di un'unica banda oligoclonale esclusivamente nel liquor. Non venivano evidenziati segni di immunosoppressione (tipizzazione linfocitaria nella norma), né di infezione in corso (negativi test per HIV, epatiti virali, TPHA/VDRL, quantiferon, *screening* virologico e batteriologico).

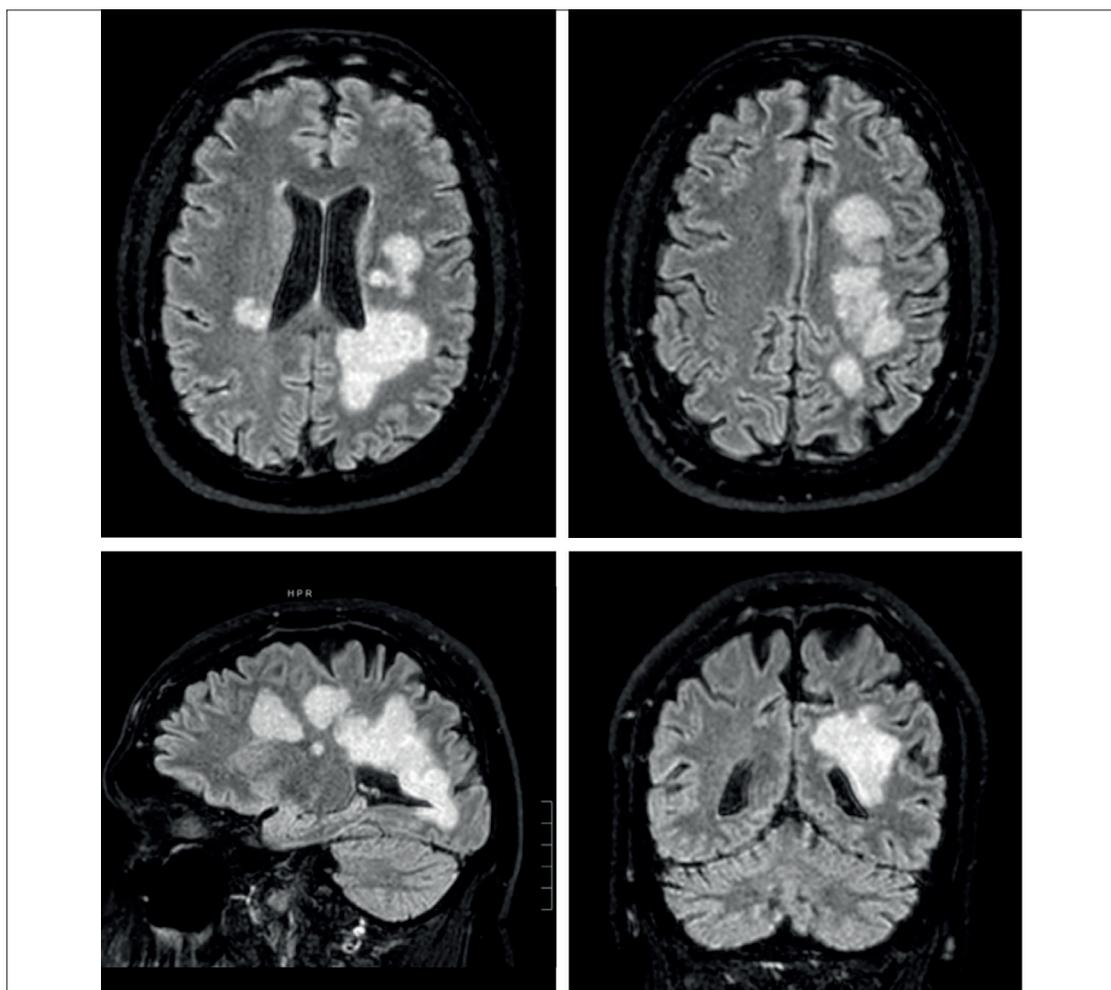
Nella norma anche i *markers* tumorali, il pannello autoimmune e gli ormoni tiroidei. I potenziali evocati visivi, motori e somato-sensoriali risultavano alterati a destra.

**Fig.1** - Lesioni demielinizzanti iperintense in FLAIR alla prima risonanza magnetica eseguita al momento del ricovero in Neurologia



Si intraprendeva subito terapia endovenosa con metilprednisolone ad alto dosaggio (1000 mg/die) per 5 giorni. Al termine del ciclo di terapia steroidea, il quadro neurologico non aveva subito sostanziali modifiche. Si decideva dunque di sottoporre il paziente a trattamento con plasmaferesi. Dopo 4 sedute, a circa 15 giorni dal ricovero, la RMN encefalo di controllo mostrava tuttavia un peggioramento del quadro radiologico: i focolai lesionali apparivano più estesi, confluenti, con maggiore interessamento della corona radiata, del centro semiovale e della sostanza bianca profonda frontale di sinistra; si segnalava inoltre un aumento in numero ed estensione delle regioni di impregnazione contrastografica intralesionale, con pattern di *enhancement* multiplo: in parte marcato e nodulare, in parte più sfumato e ad anello incompleto (Fig. 2 e 3). Nei successivi 15 giorni, durante i quali il paziente eseguiva 3 ulteriori cicli di plasmaferesi, si osservava un iniziale miglioramento del quadro clinico: il disturbo del linguaggio permaneva prevalentemente sul versante espressivo e il

deficit di forza all'emisoma di destra residuava nell'ordine della paresi. Alle dimissioni, il paziente veniva indirizzato per essere ricoverato presso una struttura di riabilitazione intensiva per circa un mese. Alla visita di *follow-up* presso il nostro Centro di Sclerosi Multipla, a 40 giorni dalle dimissioni, persisteva solo un lieve disturbo espressivo verbale, un'andatura sfumatamente paretica a destra, un deficit centrale del nervo facciale a destra e un impaccio motorio nei movimenti fini della mano destra. Al controllo di RMN encefalo, le note lesioni si presentavano lievemente ridotte di volume, immutate come morfologia e comportamento di segnale, con impregnazione contrastografica periferica di minore entità con aspetto mazzato (Fig. 4). Alla luce della storia clinica e dei reperti neuroradiologici, non potendo porre diagnosi di Sclerosi Multipla clinicamente definita, si è infine discusso con il paziente sulla possibilità di intraprendere terapia con anticorpo monoclonale anti-CD20, Rituximab, quale trattamento modificante il decorso di malattia.



**Fig.2** - Lesioni demielinizzanti iperintense in FLAIR più estese e confluenti alla risonanza magnetica di controllo a 15 giorni dal ricovero

## Discussione

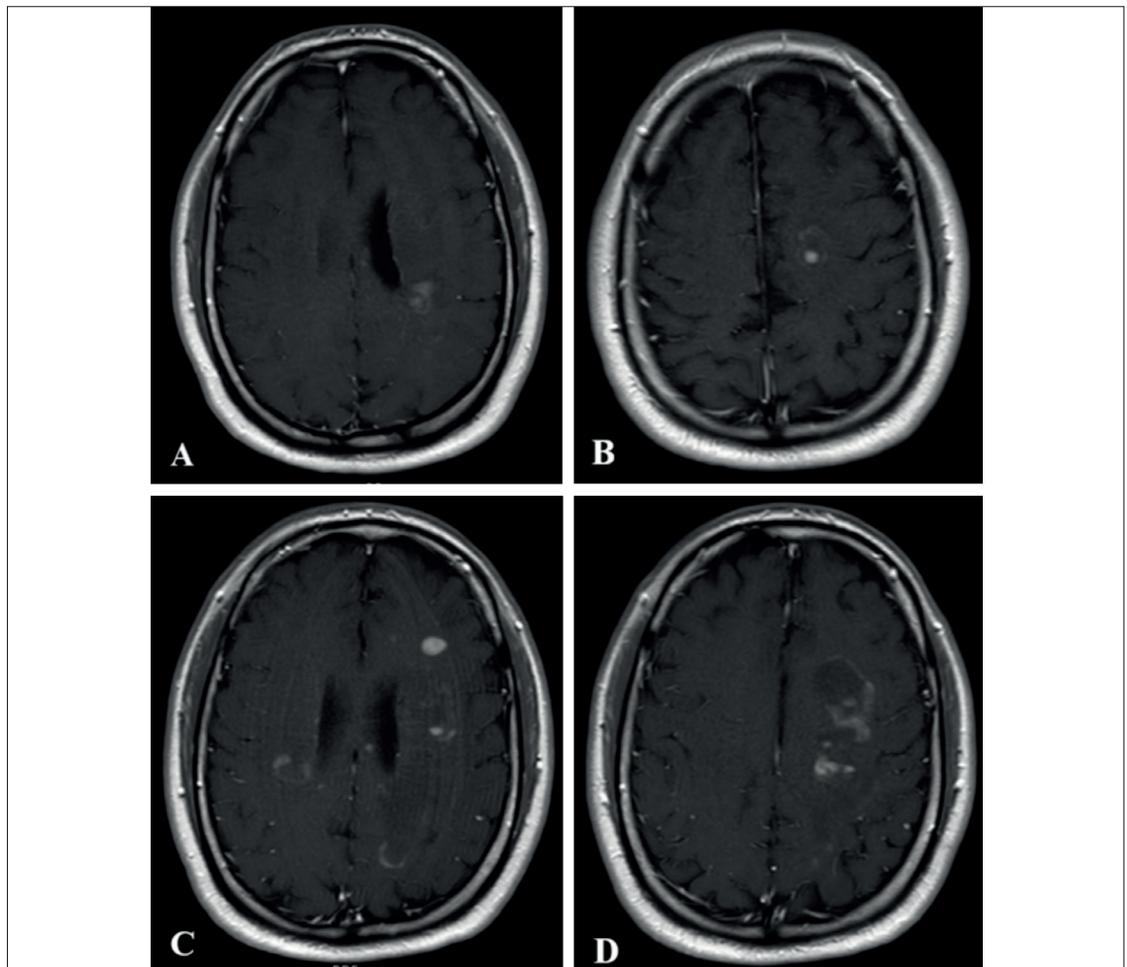
Il riscontro di lesioni demielinizzanti pseudotumorali rappresenta un'evenienza rara, con una prevalenza di circa 3 casi per milione di abitanti l'anno; è più frequente nelle donne tra la seconda e la terza decade di vita<sup>(5)</sup>. La definizione di forme pseudotumorali deriva dalle immagini di risonanza magnetica: convenzionalmente, infatti, si tratta di lesioni di diametro superiore ai 2 cm, iperintense in T2, di forma rotondeggiante ed esercitanti lieve effetto massa. Si localizzano solitamente a livello sovratentoriale ed in particolare nella sostanza bianca delle regioni frontali e parietali<sup>(6)</sup> e presentano un'impregnazione contrastografica tipicamente con *pattern* ad anello incompleto, con la porzione aperta dell'anello rivolta verso la sostanza grigia; tuttavia, esistono altri tipi di *enhancement*: nodulare, diffuso e ad anello completo<sup>(7)</sup>. Inoltre, spesso coesistono altre lesioni demielinizzanti, più piccole, nelle sedi tipiche secondo i criteri di McDonald per la sclerosi multipla.

Lo studio spettroscopico mostra frequentemente un aumentato rapporto colina/N-acetil-aspartato, ma ciò non consente una sicura diagnosi differenziale con le neoplasie cerebrali<sup>(6)</sup>. Le manifestazioni cliniche dipendono dalla sede delle lesioni e dalle loro dimensioni, generalmente presentano un esordio subacuto e sono rappresentate da emiparesi franca, disturbi visivi e/o sensoriali, deficit delle funzioni simboliche (aprassia, agnosia, afasia) e spesso anche coinvolgimento delle funzioni cognitive; può concomitare cefalea persistente<sup>(5)</sup>.

I segni e sintomi atipici rispetto alla forma classica di sclerosi multipla, il decorso clinico ed i peculiari reperti neuro-radiologici, specialmente nei casi in cui si tratti dell'esordio della patologia e dunque non vi sia una precedente diagnosi di sclerosi multipla, potrebbero orientare le ipotesi diagnostiche verso una patologia infettiva o neoplastica del SNC. Spesso, infatti, per dirimere i casi dubbi, è necessario sottoporre i pazienti a biopsia cerebrale.

La dimostrazione della sintesi intratecale di immunoglo-

**Fig.3** - Pattern di impregnazione contrastografica in T1 alla prima (A-B) e alla seconda (C-D) risonanza magnetica

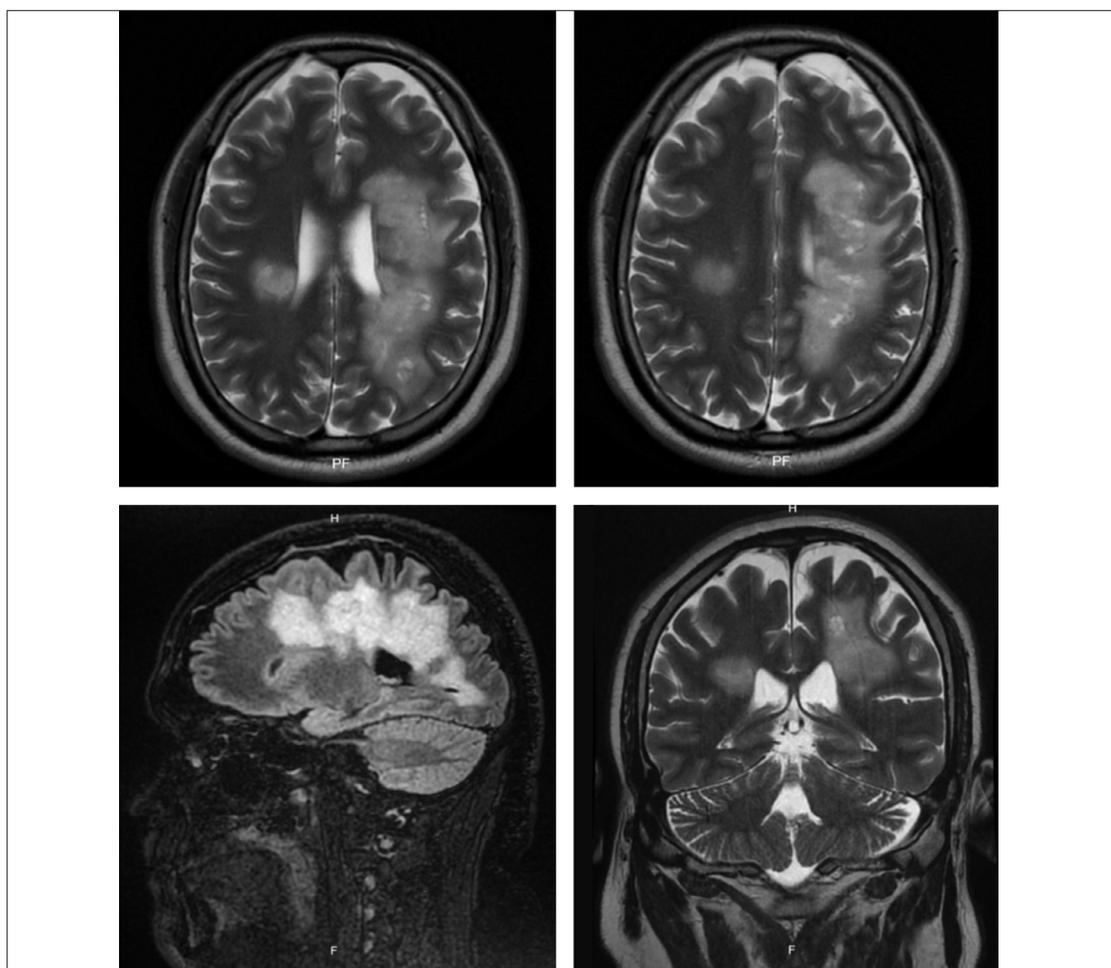


buline tramite rachicentesi può essere utile per orientare il clinico verso la diagnosi di malattia demielinizzante, ma è importante notare che le lesioni demielinizzanti atipiche sono meno frequentemente associate alla presenza di bande IgG oligoclonali nel liquor cefalorachidiano rispetto ai casi di sclerosi multipla tipica<sup>(8)</sup>.

Per la diagnosi differenziale ci vengono in aiuto alcuni elementi: la rapida progressione dei segni e sintomi neurologici, che non depone per un processo espansivo di natura neoplastica; la presenza di altre piccole lesioni demielinizzanti in sedi tipiche, che fanno pensare a una forma di sclerosi multipla; la storia naturale della lesione tumefattiva, che nel corso di alcuni mesi evolve spontaneamente verso un lento spegnimento del processo infiammatorio, anche se non sempre con totale recupero dei deficit neurologici<sup>(9)</sup>.

La predominante componente infiammatoria delle lesioni demielinizzanti infiammatorie idiopatiche (IIDL) dimostrata negli studi istopatologici<sup>(10)</sup> potrebbe spiegare la buona risposta di tali lesioni alla terapia steroidea, utilizzata infatti come prima linea di trattamento. Tuttavia,

alcuni pazienti presentano un recupero parziale o quasi nullo, o talvolta possono persino peggiorare nonostante i corticosteroidi, come nel caso del nostro paziente; in questi casi, numerosi studi hanno proposto la plasmaferesi come terapia di seconda linea<sup>(11)</sup>. Il meccanismo con il quale la plasmaferesi spegne il processo infiammatorio consiste probabilmente nella rimozione immediata degli autoanticorpi responsabili della patogenesi delle lesioni e nella riduzione degli autoantigeni circolanti, che rappresentano un continuo stimolo per l'attivazione della risposta autoimmune<sup>(12)</sup>. Per grandi lesioni determinanti una grave disabilità fisica, sono stati utilizzati con successo Rituximab e Ciclofosfamide; in particolare, le terapie con effetto depletante sui linfociti B, come il Rituximab, rappresentano un'ottima opzione nei pazienti con lesioni demielinizzanti tumefattive che non rispettano ancora i criteri diagnostici per la sclerosi multipla, in quanto risultano efficaci nel trattamento sia della SM stessa, che delle forme demielinizzanti atipiche del SNC<sup>(6)</sup>. I dati sulla prognosi a lungo termine non sono tuttora chiari a causa della bassa



**Fig.4** - Risonanza magnetica a 40 giorni dalle dimissioni

prevalenza dei casi, della scarsa quantità di studi longitudinali e dei risultati spesso contrastanti degli stessi<sup>(5,6)</sup>. Per citarne alcuni, lo studio di Lucchinetti<sup>(13)</sup> ha esaminato 168 casi di lesioni demielinizzanti tumefattive e ha dimostrato che nel 70% dei pazienti si sviluppa, negli anni, un quadro di SM definitiva, mentre nel 14% dei casi si tratterebbe soltanto di una sindrome demielinizzante isolata. Lo studio di Balloy<sup>(14)</sup> ha dimostrato inoltre che, nonostante l'esordio particolarmente aggressivo, le lesioni demielinizzanti tumefattive hanno una prognosi migliore rispetto alla forma classica di sclerosi multipla, con un minor numero di ricadute nel tempo e un basso grado di disabilità.

Nei pazienti che evolvono verso la SM conclamata, la forma che più spesso viene diagnosticata è la recidivante-remittente, probabilmente per la predominante componente infiammatoria delle lesioni; ciò è meno evidente, difatti, nelle forme progressive, ove prevale invece la neurodegenerazione<sup>(7)</sup>.

Pertanto, dopo un esordio severamente disabilitante, i pazienti con grandi lesioni demielinizzanti (*large demyeli-*

*nating lesions, LDLs*), mostrano un buon recupero a lungo termine e un basso tasso di ricadute<sup>(15)</sup>.

## Conclusioni

Le malattie infiammatorie demielinizzanti idiopatiche atipiche costituiscono un'entità nosologica rara, insidiosa e spesso misconosciuta. Possono manifestarsi come primo evento neurologico che successivamente porterà a una diagnosi di SM oppure in pazienti con malattia demielinizzante certa preesistente. In particolare, le forme pseudotumorali, che si presentano con sintomi neurologici diversi dalle tipiche ricadute della SM, rappresentano una vera e propria sfida diagnostica per le loro somiglianze cliniche e radiologiche con patologie infettive o neoplastiche cerebrali. Tenendo conto di tutto ciò, appare di fondamentale importanza seguire i pazienti con stretto *follow-up* sia clinico che radiologico con risonanze magnetiche seriate, al fine di poter raggiungere una diagnosi precoce, scegliere la terapia più appropriata ed ottimizzare la prognosi a lungo termine.

## Bibliografia

1. Ayrignac X, Carra-Dallièrè C, Labauge P. Atypical inflammatory demyelinating lesions and atypical multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):408-418.
2. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2016;15:967-81.
3. Hu W, Lucchinetti CF. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol*. 2009 Nov;31(4):439-53.
4. Sclerosi Multipla Tumefattiva, Lorenzo Capone, SMILE, Numero 4 – 2020
5. Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S374-S379.
6. Hardy TA. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):467-474.
7. Mauri-Fàbrega L, Díaz-Sánchez M, Casado-Chocán JL, Uclés-Sánchez AJ. Pseudotumoral forms of multiple sclerosis: report of 14 cases and review of the literature. *Eur Neurol*. 2014;72(1-2):72-78.
8. Jarius S, Haas J, Paul F, Wildemann B. Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease) is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of 92 lumbar punctures. *J Neuroinflammation*. 2019 Feb 28;16(1):51.
9. Kurihara N, Takahashi S, Furuta A, Higano S, Matsumoto K, Tobita M, Konno H, Sakamoto K. MR imaging of multiple sclerosis simulating brain tumor. *Clin Imaging*. 1996 Jul-Sep;20(3):171-7.
10. Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain : A review of reported findings. *J Neurol*. 2008;255(1):1-10.
11. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-886.
12. Lipphardt M, Wallbach M, Koziolok MJ. Plasma Exchange or Immunoabsorption in Demyelinating Diseases: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 May 25;9(5):1597.
13. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1759-1775.
14. Balloy G, Pelletier J, Suchet L, et al. Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and medium-term outcome in 87 patients. *J Neurol*. 2018;265(10):2251-2259.
15. Wattamwar PR, Baheti NN, Kesavadas C, Nair M, Radhakrishnan A. Evolution and long term outcome in patients presenting with large demyelinating lesions as their first clinical event. *J Neurol Sci*. 2010;297(1-2):29-35.