

M Lucchini, G Frisullo, V Nociti, A Bianco, C De Fino, FA Losavio, M Mirabella

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; Università Cattolica del Sacro Cuore.

Introduzione: Le malattie demielinizzanti del SNC presentano solitamente un esordio sub-acuto o cronico; tuttavia raramente possono manifestarsi in forme fulminanti ad esordio acuto/ipercuto e con prognosi più severa. Tali forme presentano maggiori difficoltà diagnostiche e necessitano di un rapido riconoscimento per poter iniziare terapie immunosoppressive aggressive potenzialmente efficaci.

Descrizione caso: Una giovane donna di 28 anni in decima giornata post-parto naturale ha presentato al risveglio la comparsa di una sintomatologia neurologica caratterizzata da disturbo di produzione del linguaggio, ipostenia in emisoma destro e rallentamento ideomotorio. Alla TC cranio lesione ipodensa a livello del centro semiovale di sinistra con angio-TC negativa. La RM encefalo in urgenza mostrava un'ampia area di alterato segnale nella corona radiata di sinistra positiva in DWI ed ipo-intensità nelle mappe ADC nel cui contesto si apprezza un'area rotondeggiante caratterizzata da impregnazione post-contrastografica (CE). Nelle prime ore della degenza ospedaliera la paziente ha presentato un peggioramento dello stato clinico neurologico con lo sviluppo di afasia globale, emiplegia facio-brachio-cruale destra, emiparesi destra. Per comprendere l'origine del disturbo neurologico e del reperto neuroradiologico associato veniva eseguita rachicentesi: l'esame liquorale evidenziava una lieve iperprotidorrachia e la presenza di bande oligoclonali. Nella norma lo screening autoimmune e trombofilico. In anamnesi malattia di Graves per cui la paziente era stata sottoposta a tiroidectomia. Eseguita terapia steroidea con metilprednisolone 1 gr al giorno endovena (EV) per 7 giorni. Al termine del ciclo di steroidi non si assisteva ad un miglioramento clinico ed il controllo della RM encefalo documentava un marcato aumento dell'estensione della lesione emisferica sinistra con modifica del pattern di CE (da intralesionale a lineare-marginale) e la comparsa di una analoga lesione nella sostanza bianca pararetrotrigonale a destra. La RM midollo risultava negativa. La paziente è stata quindi sottoposta a V sedute di plasmaferesi seguite da un ciclo di immunoglobuline EV senza sostanziali modifiche del quadro clinico e con lieve aumento dell'estensione delle lesioni encefaliche. Veniva allora intrapresa terapia con ciclofosfamide 1 gr EV (da allora somministrazioni mensili) seguita da iniziale miglioramento del disturbo di linguaggio in comprensione con persistenza dell'afasia di produzione e dell'emiplegia destra. Dopo 20 giorni, il quadro clinico risultava ulteriormente migliorato sia dal punto di vista motorio che del linguaggio. Tuttavia la RM encefalo evidenziava un aumento dimensionale delle alterazioni della sostanza bianca di entrambi gli emisferi e della quota di edema vasogenico perilesionale. Veniva pertanto somministrato secondo ciclo di ciclofosfamide seguito da ciclo di steroide EV ad alte dosi per 5 giorni. Una nuova RM dopo il 3 ciclo di ciclofosfamide evidenziava per la prima volta un miglioramento del quadro neuroradiologico con riduzione delle dimensioni delle lesioni encefaliche e pressochè scomparsa dell'edema perilesionale e del CE. Dal punto di vista clinico la paziente ha presentato un progressivo miglioramento clinico nei mesi seguenti e, a distanza di 12 mesi dall'esordio clinico, deambula autonomamente per brevi tratti necessitando di appoggio bilaterale per spostamenti più lunghi, la comprensione verbale risulta intatta e risulta nettamente migliorato il disturbo di produzione del linguaggio.

Discussione: La comparsa di deficit neurologici focali ipercuti nel puerperio deve in primo luogo far pensare ad una eziologia vascolare. Durante la gravidanza ed il puerperio è infatti aumentato il rischio di patologie quali la trombosi dei seni venosi cerebrali, ictus emorragici o ischemici, eclampsia, PRES e RCVS. In secondo luogo, deve essere accuratamente esclusa la presenza di una eziologia infettiva per non tardare l'inizio di una terapia antibiotica/virale mirata. Classicamente le malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale presentano un decorso clinico subacuto seguito da un variabile miglioramento clinico; tuttavia in rari casi e specialmente nelle forme varianti di Sclerosi Multipla quali la forma tumefattiva, possono presentare un andamento clinico fulminante. Le lesioni tumefattive demielinizzanti sono definite come lesioni del diametro superiore ai 2 cm, possono riscontrarsi sia all'esordio che durante il decorso della patologia e sono solitamente associate alla comparsa di una significativa sintomatologia neurologica. In letteratura vi è solo un report di una paziente che ha presentato una forma fulminante di sclerosi multipla durante il primo trimestre di gravidanza mentre non vi sono report nell'immediato post-partum. Il primo trimestre post-parto è associato ad aumentato rischio di nuove ricadute cliniche nelle pazienti affette da Sclerosi Multipla in seguito ad un riassetto ormonale e conseguentemente del sistema immunitario. Solitamente si tratta di pazienti già diagnosticate che presentano una riattivazione della patologia successivamente al termine della gravidanza. Tuttavia, nel nostro caso l'esordio dei sintomi è avvenuto nell'immediato post-partum quando patologie trombotiche sono più frequenti ed in un contesto di patologia infiammatoria non nota (non erano infatti presenti ulteriori lesioni asintomatiche alla prima RM).

Conclusioni: Una diagnostica estremamente rapida è mandatoria in casi di malattie demielinizzanti del SNC fulminanti per iniziare quanto prima un trattamento immunosoppressivo e potenzialmente migliorare l'outcome clinico di queste forme di malattia altamente disabilitanti. Per il trattamento ipercuto vi è un discreto consenso nell'utilizzo di steroidi ad alte dosi seguiti da plasmaferesi o immunoglobuline endovena. Tuttavia il trattamento cronico di queste forme rimane empirico e sono stati utilizzati farmaci immunosoppressori quali ciclofosfamide, rituximab, alemtuzumab, natalizumab o mitoxantrone con risultati clinici molto variabili.

Bibliografia:

- 1: Pakneshan S, Bernitsas E. Fulminant tumefactive multiple sclerosis in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2017 Jun 13;2017.
- 2: Bevan CJ, Cree BA. Fulminant Demyelinating Diseases of the Central Nervous System. *Semin Neurol.* 2015 Dec;35(6):656-66.
- 3: Hardy TA. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Curr Opin Neurol.* 2019 Jun;32(3):467-474.

