

Il ruolo dell'anamnesi e dell'esame obiettivo

Dr. P. Annovazzi
Centro Studi SM
ASST Valle-Olona, PO di Gallarate

09
GIUGNO
2017

CREMONA

AUDITORIUM
Museo del Violino
Piazza Marconi

**LE PATOLOGIE
DELLA MIELINA:
GLI STRUMENTI
PER LA DIAGNOSI
DIFFERENZIALE**

Criteri diagnostici di SM

Polman et al: 2010 Revisions to MS Diagnosis

TABLE 4: The 2010 McDonald Criteria for Diagnosis of MS

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack ^b	None ^c
≥2 attacks ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion	Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a further clinical attack ^a implicating a different CNS site
1 attack ^a ; objective clinical evidence of ≥2 lesions	Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
1 attack ^a ; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)	Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord) ^d ; or Await a second clinical attack ^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack ^a
Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)	1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria ^a : 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

Disseminazione spaziale

- 2 attacchi
- 1 attacco + clinica compatibile con due sedi di lesione
- Dimostrazione tramite RM

Disseminazione temporale

- 2 attacchi
- Dimostrazione tramite RM, anche un solo esame

NO better explanation

Misdiagnosi di SM

Table 1 Disorders frequently mistaken for multiple sclerosis

Nonspecific neurological symptoms accompanied by nonspecific white matter lesions on MRI

May be a combination of:

- Migraine
- “Functional” neurological disorders
- Fibromyalgia
- Small vessel ischemic cerebrovascular disease

Other demyelinating diseases

- Neuromyelitis optica spectrum disorders
- Idiopathic Transverse Myelitis
- Acute disseminated encephalomyelitis

Systemic inflammatory disease with central nervous system manifestations

- Sarcoidosis
- Central nervous system vasculitis/vasculopathy (including Susac syndrome)
- Infections of the central nervous system (including HIV, toxoplasmosis, and Lyme disease)

Neoplasm

- Primary central nervous system lymphoma
 - Glioma
-

- Pazienti con misdiagnosi di SM: 5-10%
- Fattori favorenti una misdiagnosi:
 - I nuovi criteri diagnostici di SM consentono diagnosi più precoci a discapito della specificità
 - I criteri diagnostici si fondano su dati anamnestici che sono «manipolabili» dal pz
 - Tendenza alla overdiagnosi per disponibilità di opzioni terapeutiche
 - Fondamentale soddisfare il concetto di «no better explanation»

Di cosa parleremo

- Approccio al paziente acuto/subacuto
- Elementi di diagnosi differenziale
- Una volta fatta la diagnosi giusta non finisce la sfida... casi clinici

Approccio al paziente



«Ciao, scusa, ho in PS una ragazza che dice che da due giorni non vede bene in OS.
Oh, magari ha la SM, dai me la vieni a vedere?»

Motivo della richiesta:
Ipovisus in OS, sospetta SM

The image shows a standard Italian medical prescription form, known as a 'Ricetta'. It is a structured document with various fields for patient information, medical history, and the prescription itself. Key sections include: 'MATRICE' (matrix) and 'TAGLIANDO ADESIVO' (adhesive coupon) at the top; 'SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE' and 'REGIONE' (Region) on the left; 'Cognome e nome dell'assistito', 'Indirizzo dell'assistito', and 'Data di nascita' in vertical fields on the far left. The main body contains sections for 'PRESCRIZIONE' (prescription), 'RECEITA' (receipt), and 'ALTRA PRESCRIZIONE' (other prescription). It features numerous checkboxes, numbered boxes, and lines for handwritten notes and medical details.

Calo del visus

Cause di Neuropatia Ottica

- Compressione/infiltrazione
- Infiammatoria (Neurite ottica)
- Otticopatia Ischemica
- Tossico/metabolica
- Ereditaria (Leber)
- Traumatica
- Meccanica
 - Aumento della pressione oculare
 - Aumento della pressione intracranica

Calo del visus

	Neurite Ottica	Ischemica	Compressiva	Leber
Età	giovani	Anziani (20% under 50)	qualunque	giovani
M:F	F > M	M = F	M = F	M > F
Familiarità	SM?	no	no	Sì
Bilateralità	< 10%	< 10%	no	100 % a 1 anno
Esordio	Acuto	Acuto	Subacuto	Subacuto
Dolore	Sì	Raro	No	No
Visione colore	Compromessa	Spesso risparmiata	Compromessa	Compromessa
Tipo deficit	Centrale	Altitudinale	Centrale e/o temporale	Centrocecale



No Dolore
Bilateralità

Diplopia/ptosi

- Confermare presenza in visione binoculare
- Escludere esauribilità sia anamnesticamente sia clinicamente
- Escludere traumi/mantenimento di posture forzate/manipolazioni
- Approfondire segni o sintomi di disfunzione tiroidea
- Identificare il tipo di diplopia e il nervo coinvolto
- Oftalmoplegia internucleare fortemente suggestiva di SM (non patognomonica!)

Cause di neuropatia multipla a carico degli oculomotori

- Fistola carotido-cavernosa (iperemia oculare, auscultazione a OC)
- Apoplezia pituitaria (dolore nel 95% dei casi)
- Processi meningei/del seno cavernoso (dolore)
- Sindrome di Miller Fisher (ROT ridotti)
- MG (esauribilità)

Dolore



Rucker et al. The neurologist 2005
Biousse and Newman AAN 2017

Sindromi troncoencefaliche

- Paralisi facciale «pseudo-periferica»: casistiche fino al 4% dei casi di esordio di SM
 - Valutare pregressi episodi neurologici in anamnesi
- Ipoacusia neurosensoriale:
 - Escludere tp con aminoglicosidi
 - Considerare sy di Menière (associazione con vertigine): tinnito raro in SM, manovra di Hennebert (ny evocato da aumento della pressione nel condotto uditivo esterno)
 - Considerare sy di Susac
- Atassia:
 - Considerare complicanza della celiachia: sintomi GE (esordio subacuto)



Table 1 Syndromes involving multiple cranial nerves

Site (eponym)	Cranial nerves involved	Usual cause
Sphenoidal fissure (Foix)	III, IV, V ophthalmic, VI	Bone tumours, aneurysms, trauma
Sinus cavernosus (Tolosa-Hunt)	III, IV, V, VI	Thrombosis, sellar tumours, aneurysms, granulomata
Retrosphenoidal space (Jacod)	II, III, IV, V, VI	Tumours of middle fossa
Petrous bone apex (Gradenigo)	V, VI,	Bone tumours, otitis
Internal auditory meatus	VII, VIII	Dermoids, acoustic neuroma
Pontocerebellar angle	V, VII, VIII, IX, X, XI	Acoustic neuroma, meningiomas
Jugular foramen (Vernet)	IX, X, XI	Tumours, carotid dissection

Tinnito
Multineuropatie

Sindromi midollari



Red flag	Sospetto diagnostico
Esordio con dolore; sy midollare anteriore	ischemia
Mielite trasversa completa	NMO – NMOSD – ADEM
Segni di radicolite	Carcinosi meningeae; Sarcoidosi; linfomatosi
Paraparesi progressiva	Deficit cobalamina; HIV; patologie eredo-degenerative; mielopatie compressive; SLP

Di cosa parleremo

- Approccio al paziente acuto/subacuto
- **Elementi di diagnosi differenziale**
- Una volta fatta la diagnosi giusta non finisce la sfida... Un caso clinico

SM vs NMO

Elementi anamnestici:

- Diatesi autoimmune
- Pregresso ipovisus bilaterale
- Pregresse mieliti e/o neuriti in assenza di altri sintomi a carico del SNC

Elementi clinici:

- Sy area postrema: vomito, singhiozzo intrattabile
- NO bilaterale e/o molto severa
- NO recidivante alla sospensione dello steroide
- Spasmi tonici dolorosi

Longitudinal extensive transverse myelitis —it's not all neuromyelitis optica

Cecilia Tebbit, Peter Deeb, Elke Verena Voss, Paulus Demmer, Mezen Abu-Mughaidib, Uluc K. Zettl

Infiammatoria	Sjogren Sarcoidosi Behcet LES	Sy sicca Neuropatie craniche – sintomi polmonari Uveiti – Artropatie – Ulcere – Trombosi venose Manifestazioni psichiatriche – crisi – sy da antifosfolipidi
Infettiva	Herpesvirus HIV HTLV Schistosoma	Anamnesi positiva per viaggi tropicali
Neoplastica	Linfoma B Ependimoma Astrocitoma	Manifestazioni extraspinali
Paraneoplastica	Anti-CRMP5, anti-amfifisina, anti-GAD	
Vascolare	Ischemica Fistola A/V	Dolore – iperacuta – tipica dissociazione con sintomi sensitivi Esordio subacuto – peggiora con steroide
Nutrizionale	Deficit B12 Deficit di rame	Atassia sensitiva Atassia sensitiva

SM vs ADEM

Elementi anamnestici:

- Pregressa vaccinazione / infezione in 2 pz su 3 con ADEM
- Under 10 incidenza più alta di ADEM che di SM
- La familiarità va considerata nella SM, non rilevante nell'ADEM

Elementi clinici:

- Esordio multifocale
- Encefalopatia (alterazione coscienza, confusione, irritabilità, variazione comportamento), soprattutto in età pediatrica
- Febbre 27-63% dei casi
- Crisi

SM vs altre malattie infiammatorie del SNC



NeuroLES

- Comizialità più frequente che in SM
- Disturbi neuropsichiatrici/psicosi, soprattutto all'esordio
- Cefalea, artralgie
- Coinvolgimento midollare solo nel 5% dei casi
- Possibile associata PNP

Vasculiti SNC

- Cefalea sintomo di presentazione più frequente
- Deficit cognitivi nel 30-50% dei pz
- Mieliti nel 10% circa dei casi
- Stroke in molteplici territori in pz under 50

SM vs altre malattie infiammatorie del SNC



Neuro Behçet

- (lieve) Prevalenza maschile
- Ulcere cutanee e genitali
- Cefalea
- Manifestazioni neurologiche extra-parenchimali:
 - Trombosi venose
 - Aneurismi

Sy Sjogren

- Sy sicca: da confermare con test di Schirmer
- Artralgie
- Encefalopatia con interessamento cognitivo come presentazione, a volte ad andamento ricorrente
- Coinvolgimento SNP (20%), possibile pregressa GBS

SM vs Sindrome di Susac

- La triade tipica della sy di SUSAC (encefalopatia + sordità/tinnito + disturbi visus) spesso non è presente completa all'esordio
- Il quadro RM può avere overlap con SM

Table 1

Features distinguishing Susac's syndrome from MS

	Susac's syndrome	Multiple sclerosis
Clinical		
Headache	Common	Uncommon
Encephalopathy	Common at outset	Uncommon at outset
Visual loss	Branch retinal artery occlusions	Optic neuritis
Hearing loss and tinnitus	Common	Uncommon
Focal neurological signs	Common	Common



- Sintomi uditivi **bilaterali**
- Tinnito, soprattutto se irresponsivo a steroide
- Scotomi periferici
- Fosfeni o altri sintomi positivi
- I sintomi visivi possono essere scotomizzati dal pz

SM vs neurosarcoidosi

Coinvolgimento SNC nel 5-25% dei casi di sarcoidosi, ma quando accade è spesso (50%) la forma di presentazione. $\frac{3}{4}$ dei pz svilupperà forma sistemica entro 2 anni

Red flags anamnestiche



- Sintomi polmonari (tosse, dispnea da sforzo): 90%
- Presentazione con paralisi multiple dei nc
- Mielite presente in meno del 10% dei casi, esordio più subacuto rispetto a mieliti in SM o NMO
- Uveiti
- Meningite asettica
- Endocrinopatie per coinvolgimento pituitario
- Anosmia (interessamento I nc)

Red flags cliniche



- Coinvolgimento cutaneo: noduli placche, eritema nodoso: 30%
- Epatosplenomegalia: 20%
- Coinvolgimento VII periferico (soprattutto se bil), soprattutto se accoppiato a deficit VIII nc
- Edema periorbitario per coinvolgimento ghiandole lacrimali

SM vs vasculopatia cerebrale giovanile

Vasculopatia cerebrale acuta giovanile:

- 25-29: 4/100000/anno
- 30-35: 5,8/100000/anno
- 35-40: 19,3/100000/anno
- 40-45: 21,9/100000/anno



Red flags cliniche

- Emianopsia/cecità corticale
- Dolore/cefalea
- Sy di Bernard-Horner

Red flags anamnestiche

- Familiarità per ictus giovanile
- Fumo
- Utilizzo di stupefacenti
- Utilizzo E/P
- Anamnesi positiva per abortività
- Traumatismi/manipolazioni
- Esordio iperacuto





Red flags nella diagnosi di SM



- Sintomi a localizzazione cranica bilaterali (N.O. bilaterale!)
- Calo del visus senza dolore ai movimenti oculari
- Diplopia con dolore
- Cefalea
- Esordio multifocale
- Tinnito
- ROT ipovalidi
- Febbre, soprattutto se in assenza di fenomeno di Uthoff
- Sintomi psichiatrici, soprattutto se all'esordio

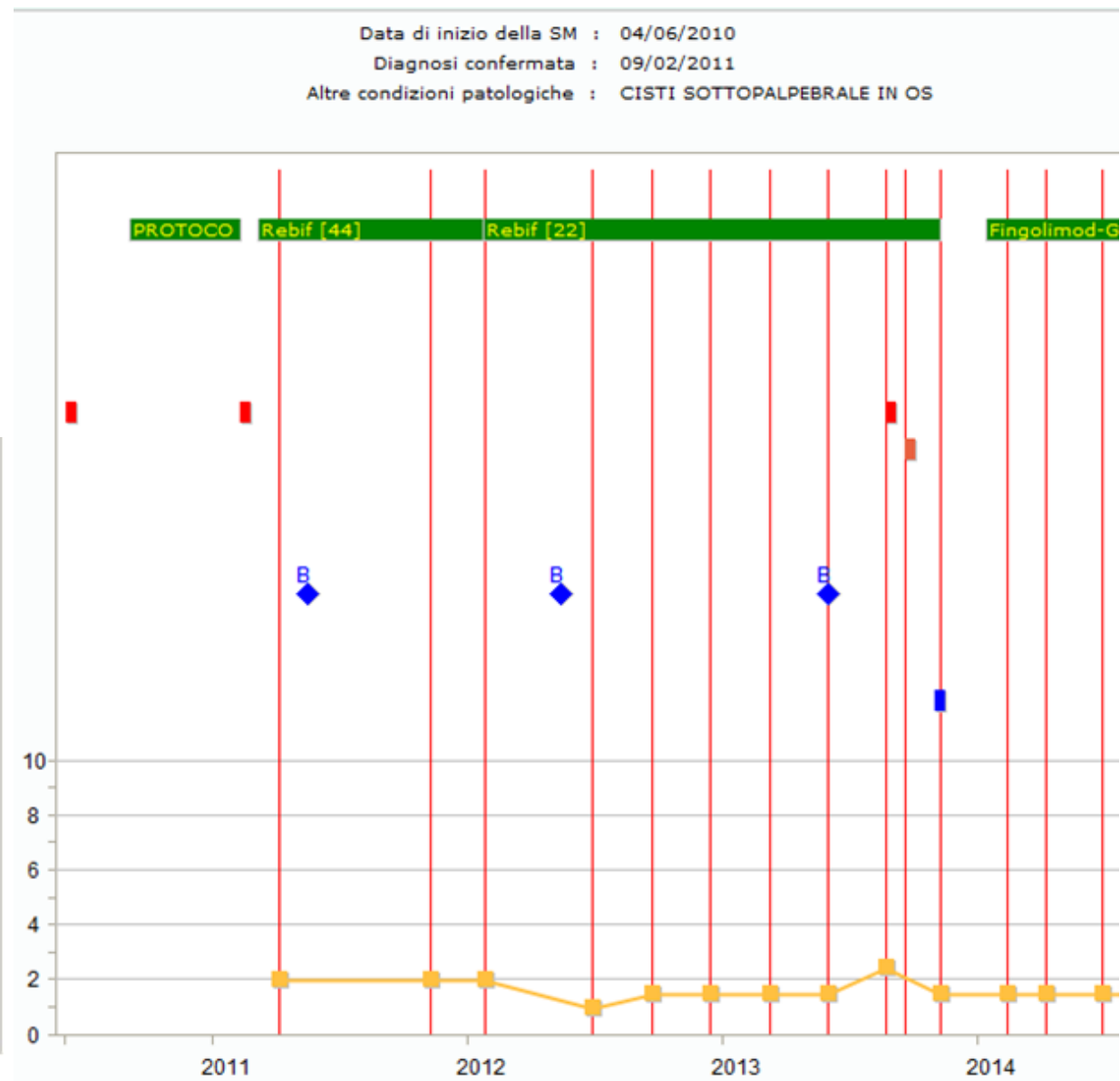
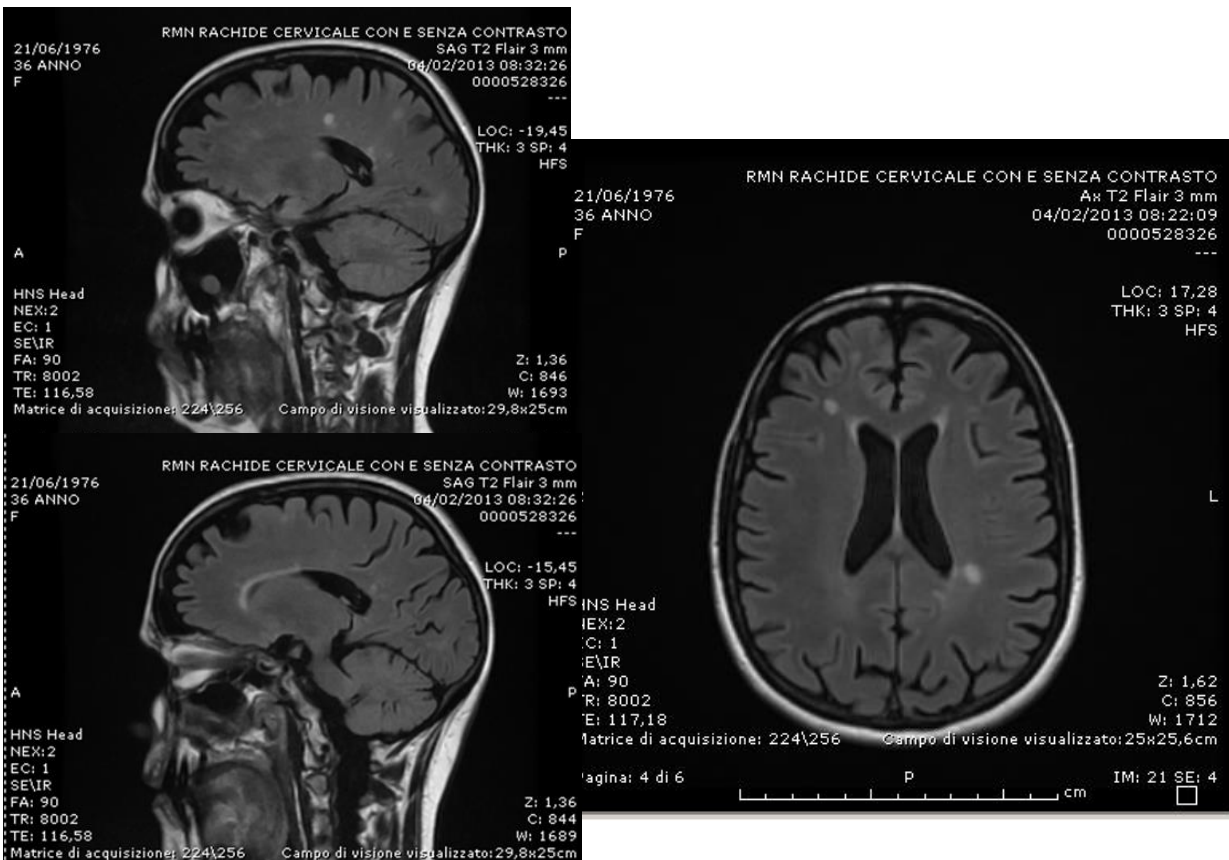


*SMoke gets
in your eyes..*

Caso clinico

Donna, nata nel 1976

- Esordio nel 2010: parestesie
- Diagnosi corroborata dai dati RM, BO a sintesi intratecale



Caso clinico

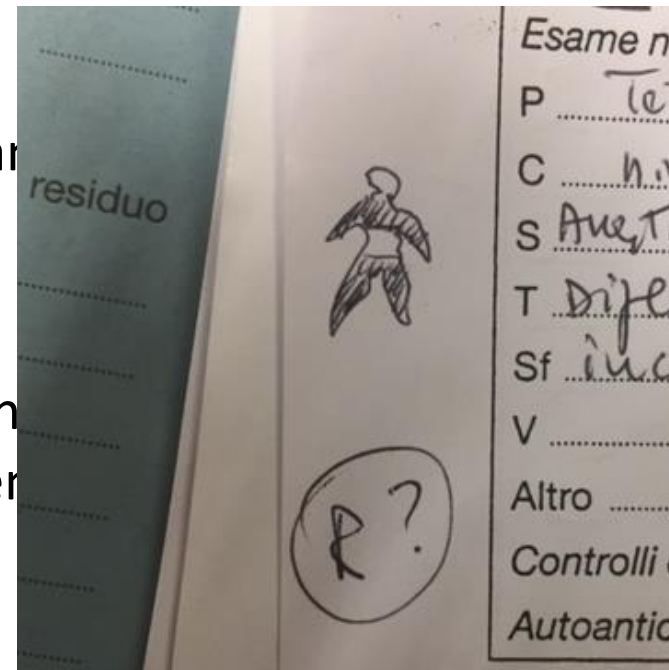
3/1/15: «da 2 gg impaccio all'arto inferiore dx, da qualche settimana ripresa di Lhermitte più intenso»

- Emisy deficitaria motoria dx, ipoestesia inf dx e ipopallestesia ai malleoli
- MP ev 3 g

24/2/15: «meglio dopo MP, persiste Lhermitte e impaccio lieve agli arti di dx»
Chiesta RM enc e cervicale di controllo

28/4/15: «non ancora effettuata RM, da una settimana ipoestesia alle man
aa ii, poi parestesie periorali, disgeusia, da 2 gg impaccio nel cammino»
Programmata RM in urgenza differibile

6/5/15: «eseguita stamattina RM: non nuove lesioni. Rapido peggioramen
settimana, non si regge in piedi, disartrica, incontinente, insensibilità a ger
parestesie ovunque, depressa. Recente separazione dal marito»
Ricovero per ripetere altri 3 gg di MPev



Caso clinico

All'ingresso in reparto eseguito EON

- Diplegia facciale
- Tetraparesi, areflessia, SCP scorretta
- Apallestesia agli arti, ipoestesia con gradiente prossimo-distale ai 4 arti

Effettua ENG/EMG urgente + PL: compatibili con Sy di Guillain-Barrè

Trattata con Ig ev ottimo recupero

Prosegue con Gilenya all'ultimo follow-up (5/4/17) EDSS = 2.5

Altri casi in cui ce la siamo cavata meglio..

- Donna, 22 anni, dg di SM da 4. Post-partum sviluppa diplopia ingravescente e irresponsiva a steroide ev
- Uomo, 46 anni, dg di SM progressiva da oltre 20, elevata disabilità. Insorgenza acuta di ptosi in OD. Paralisi completa III dx.
- Donna 56 anni, SM progressiva a disabilità moderata. Sviluppa iperacutamente una sy midollare con dolore
- Donna 25 anni, in IFN. Relpase (diplopia), trattata con steroide. Insorgenza acuta di emisya sx e cefalea

Miastenia
antiMUSK +

Aneurisma
sifone
carotideo dx

Mielopatia
compressiva da
meningioma

Trombosi
venosa
cerebrale

Riflessioni finali

- Il ruolo fondamentale di anamnesi ed esame obiettivo è quello di cogliere eventuali red flags per orientare la ricerca di «better explanations»
- Se giovane età e caratteristiche dei sintomi sono l'elemento che deve far prendere in considerazione una malattia infiammatoria del SNC occorre comunque attenzione a classificare come possibile SM i pazienti under 40 con un sintomo neurologico acuto
 - Attenzione a quando un paziente è già etichettato come «SM»
- E' vero che time is brain, ma nelle malattie infiammatorie del SNC per time si intendono giorni, settimane, talvolta mesi, non minuti.
Nel caso di dubbi diagnostici: follow-up a stretto giro, sia clinico che di imaging

Grazie per l'attenzione!



SM vs malattia di Fabry

Elementi in comune

- Incorrenza giovanile acuta



Ruolo di anamnesi ed EO: riconoscere segni e sintomi non neurologici

- Angiocheratomi
- Insufficienza renale
- Interessamento cardiologico
- Segni obiettivi di neuropatia (riduzione ROT)
- Anomalie corneali