

Chiarezza nella diagnosi di SCLEROSI MULTIPLA:

Criteri diagnostici rivisitati

**Vittorio Martinelli
Istituto San Raffaele, Milano**


Monza, 02 febbraio 2012

Diapositiva 1

A1

Admi; 02/10/2008

Cosa è cambiato?

- Migliori strumenti diagnostici
 - Più accurate conoscenze scientifiche
 - Disponibilità di terapie efficaci
- 
- Miglioramento del processo diagnostico
 - Riduzione progressiva del tempo tra esordio clinico e diagnosi di SM

Quali obiettivi per un accurato processo diagnostico?

- **Definire una corretta e precoce diagnosi di :**
 - Sclerosi Multipla
 - Altra malattia
- **Identificare sottogruppi di SM**

Con implicazioni per:

 - Prognosi
 - Scelta del migliore trattamento
- **Informare adeguatamente il paziente**

Criteria per la diagnosi di SM

Malattia infiammatoria, demielinizzante del SNC
con evidenza:

- ⑩ Disseminazione nello spazio (Multifocalità)
- ⑩ Disseminazione nel tempo (attacchi ricorrenti, nuove lesioni o progressione)
- ⑩ Nessun migliore inquadramento diagnostico dei sintomi/segni
(Adeguate esclusione patologie alternative)

CIS = SM ?

- La diagnosi di CIS non è diagnosi di SM! (alcuni pazienti non avranno un secondo attacco entro alcuni anni)
- Gruppo eterogeneo, con sottogruppi a rischio di evoluzione a SM differenziati
- Alcuni non sono SM!

CIS

**SY Neurologica isolata di
probabile natura
infiammatoria/demielinizzante
suggestiva di SM**

**(con associato riscontro di
lesioni clinicamente silenti
con aspetti tipici per SM)**

Diagnosi di SM: Criteri diagnostici

(Poser 1982, Mc Donald 2001, Polman 2005,
Polman 2011)

Linee guida "formali" che presuppongono:

- Corretta interpretazione
- Adeguata applicazione nel singolo pz
- Approfondito inquadramento clinico con successiva integrazione strumentale e di laboratorio

E' auspicabile che la diagnosi sia formulata da un neurologo esperto che abbia familiarita' con questa patologia, con la sua diagnosi differenziale e con l'interpretazione dei risultati degli esami paraclinici

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”

Chris H. Polman, MD, PhD,¹ Stephen C. Reingold, PhD,² Gilles Edan, MD,³ Massimo Filippi, MD,⁴
Hans-Peter Hartung, MD,⁵ Ludwig Kappos, MD,⁶ Fred D. Lublin, MD,⁷ Luanne M. Metz, MD,⁸
Henry F. McFarland, MD,⁹ Paul W. O'Connor, MD,¹⁰ Magnhild Sandberg-Wollheim, MD,¹¹
Alan J. Thompson, MD,¹² Brian G. Weinshenker, MD,¹³ and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁴

New diagnostic criteria for multiple sclerosis integrating magnetic resonance image assessment with clinical and other paraclinical methods were introduced in 2001. The “McDonald Criteria” have been extensively assessed and used since 2001. New evidence and consensus now strengthen the role of these criteria in the multiple sclerosis diagnostic workup to demonstrate dissemination of lesions in time, to clarify the use of spinal cord lesions, and to simplify diagnosis of primary progressive disease. The 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria for MS should simplify and speed diagnosis, whereas maintaining adequate sensitivity and specificity.

Ann Neurol 2005;58:840–846

Definizione di "attacco"

- 1) **Evento clinico con caratteristiche frequentemente riscontrate nella SM (generalmente dovuto ad infiammazione/demyelinizzazione)**
- 2) **Durata > 24 ore, non associato a febbre**
- 3) **Deve essere supportato da riscontri oggettivi (Sintomi non obiettivati non contano!)**
- 4) **Per essere considerato come un evento distinto e nuovo, l'inizio dell'evento clinico deve essere avvenire almeno 30 giorni dopo l'inizio dell'attacco precedente**
- 5) **Un singolo episodio parossistico (es spasmo tonico) non costituisce una ricaduta, tuttavia eventi parossistici multipli, avvenuti entro 24 ore o più, sono equivalenti ad un attacco di SM**

Raccomandazioni dell' "International Panel"

Acquisizioni di alta qualità e tecnologia avanzata degli esami diagnostici:

- RM encefalo e midollo
- Potenziali evocati
- Analisi liquorale

Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria

Chris H. Polman, MD, PhD,¹ Stephen C. Reingold, PhD,² Brenda Banwell, MD,³
Michel Clanet, MD,⁴ Jeffrey A. Cohen, MD,⁵ Massimo Filippi, MD,⁶ Kazuo Fujihara, MD,⁷
Eva Havrdova, MD, PhD,⁸ Michael Hutchinson, MD,⁹ Ludwig Kappos, MD,¹⁰
Fred D. Lublin, MD,¹¹ Xavier Montalban, MD,¹² Paul O'Connor, MD,¹³
Magnhild Sandberg-Wollheim, MD, PhD,¹⁴ Alan J. Thompson, MD,¹⁵
Emmanuelle Waubant, MD, PhD,¹⁶ Brian Weinshenker, MD,¹⁷ and Jerry S. Wolinsky, MD¹⁸

New evidence and consensus has led to further revision of the McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis. The use of imaging for demonstration of dissemination of central nervous system lesions in space and time has been simplified, and in some circumstances dissemination in space and time can be established by a single scan. These revisions simplify the Criteria, preserve their diagnostic sensitivity and specificity, address their applicability across populations, and may allow earlier diagnosis and more uniform and widespread use.

Vantaggi nuovi criteri

- **Semplicità:** la dimostrazione della disseminazione spaziale (DIS) e temporale (DIT) delle lesioni nel SNC alla RMN è stata semplificata; in alcuni casi può essere dimostrato alla RMN basale;
- **Rapidità** nella diagnosi e quindi trattamento più precoce;

La revisione dei criteri diagnostici:

- Sempre maggiore rilievo al ruolo della Risonanza Magnetica (dal sintomo-segno clinico alla valorizzazione del puro riscontro RM asintomatico)
- Possibilità di diagnosi ancor più anticipata!
- Necessità di conferma della loro validità nella pratica clinica quotidiana

Criterio disseminazione spaziale

TABLE 1: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIS

DIS Can Be Demonstrated by ≥ 1 T2 Lesion^a in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:

Periventricular

Juxtacortical

Infratentorial

Spinal cord^b

Based on Swanton et al 2006, 2007.^{22,27}

^aGadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.

^bIf a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.

MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.

Simile specificità e accuratezza del criterio del 2005, ma maggiore sensibilità!

Criterio disseminazione temporale

TABLE 2: 2010 McDonald MRI Criteria for Demonstration of DIT

DIT Can Be Demonstrated by:

1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.²⁴

MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.



RMN controllo



RMN basale

Minore accuratezza dei criteri del 2005.

Il ruolo del Liquor nella diagnosi di SM

- Nei criteri del 2005 il liquor positivo (elevato Indice link e/o BO+) aveva un ruolo nel definire la disseminazione spaziale
- Nei nuovi criteri **non** fornisce un contributo nella dimostrazione di disseminazione spaziale o temporale

Utilità dell'esame liquorale

- Supporto alla diagnosi
- Interpretare il dato +/- come indicatore prognostico
- **Escludere** altre diagnosi!

**Qual è il ruolo
dei dati di laboratorio
nel processo di
diagnosi differenziale?**

Frequenti falsi positivi!

(ANA, Ab Antifosfolipidi, Antiborrellia...)

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI SM IN BASE AL TIPO DI ESORDIO e...

- Considerare gli aspetti clinici atipici
- Considerare gli aspetti di RM atipici
- Considerare gli aspetti liquorali atipici
- Considerare gli aspetti neurofisiologici atipici

Diagnosi differenziale:

- **Aspetti clinici tipici/atipici**
(anamnesi accurata/ EON)
- d.d. accurata a secondo del distretto coinvolto!

“RED FLAGS”: elementi che pongono in dubbio la diagnosi di SM

Sintomi e segni generali

- ❖ febbre, sudorazione notturna,
- ❖ calo ponderale, dolore
- ❖ rash, alterazioni cutanee,
- ❖ artromialgie,
- ❖ xerostomia/xeroftalmia

“RED FLAGS”: elementi che possono mettere in dubbio la diagnosi di SM

Sintomi e segni neurologici

- ⑩ cefalea persistente
- ⑩ convulsioni, discinesie
- ⑩ sintomi da “encefalopatia”
- ⑩ eventi stroke-like
- ⑩ meningismo
- ⑩ neuropatia periferica

Assenza di:

- Interessamento visivo
- Disturbi minzionali
- Disturbi sensitivi
- Remissione
- Multifocalità
- Evidenze oggettive

Considerare concomitanti disturbi psichiatrici !

“RED FLAGS”: elementi della RM encefalo che pongono in dubbio la diagnosi di SM

- **Lesioni a distribuzione simmetrica**
- **Prevalente distribuzione sottocorticale**
- **Non evolutività**
- **Aspetti simil-infartuali**
- **RM encefalo normale o “atipica”**

“RED FLAGS”: elementi della RM midollo che pongono in dubbio la diagnosi di SM

- **Lesioni estese longitudinalmente per 3 o più mielomeri (con rigonfiamento del midollo)**
- **Anomalie diffuse con prevalente interessamento cordoni posteriori**
- **Lesioni midollari in corrispondenza/vicinanza processo compressivo (osteofita-protrusione)**
- **Aspetti simil-infartuali o in “territorio di confine”**

"RED FLAGS": elementi della RM che pongono in dubbio la diagnosi di SM

Riscontro di enhancement

- "atipico" o meningeo
- Responsivo a MP, ma con successiva ricomparsa
- Persistente nel tempo

Malattia di Susac

Vasculite isolata del SNC

Sarcoidosi

Malattia di Lyme

Neurobrucellosi

NeuroBehcet

Meningite cronica a diversa eziologia

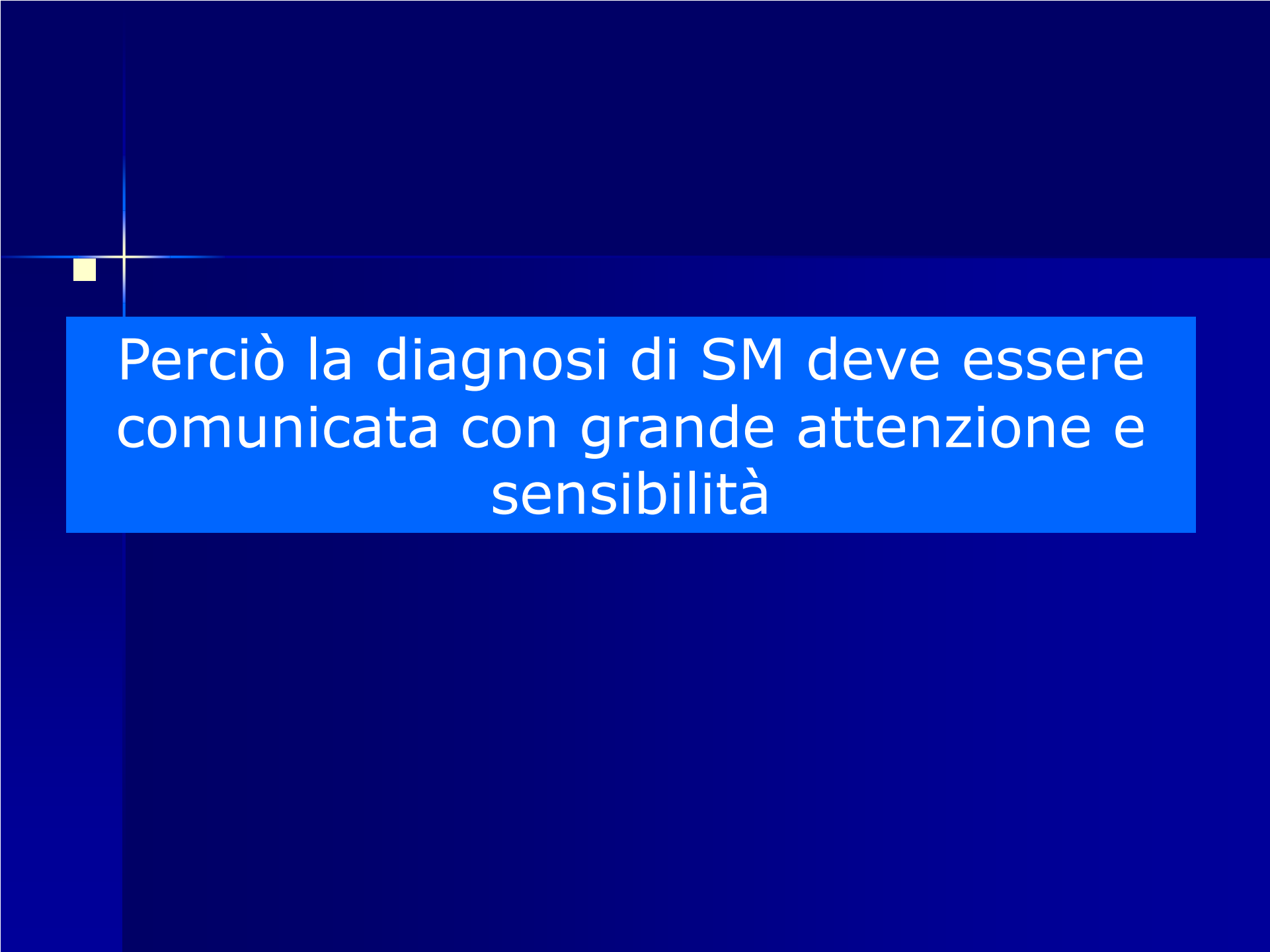
Linfoma mono-plurifocale

MAV-angioma

**Alla fine del processo diagnostico
se tutti gli indicatori "tipici"
sono presenti e se non persistono
indicatori "atipici"
una diagnosi di SM
sarà altamente probabile
(SMCD- SM possibile)**

COMUNICARE LA Diagnosi

- Già dai primi contatti con il paziente si può comprendere e "costruire" la sua attitudine verso la malattia
- E' un momento significativo della sua esistenza, generalmente molto stressante
- Il ricordo di questo momento viene spesso rivissuto con rabbia, rancore, disagio su come è stata comunicata la diagnosi
- L'incertezza prima di una diagnosi definitiva è pure spesso vissuta come molto stressante



Perciò la diagnosi di SM deve essere comunicata con grande attenzione e sensibilità

LA COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

- **Il paziente in genere si aspetta una chiara spiegazione dei suoi sintomi e della malattia**
- **Molti pazienti preferiscono avere vicino un parente o un amico**
- **Le informazioni sulla malattia devono essere appropriate ed adeguate alle condizioni del paziente**
- **Deve essere proposta la possibilità di un ulteriore appuntamento durante il quale approfondire alcuni aspetti della diagnosi e della malattia**



La comunicazione della diagnosi deve essere personalizzata e richiede tempo.

E' necessaria una adeguata ed esaustiva informazione della malattia

E' sempre opportuno fornire un supporto psicologico

Per ottenere una adeguata compliance

Sapere *Migliora*



**SCLE
ROSI
MULT
iPLA**
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

A booklet for
patients with a
recent MS
diagnosis

RAZIONALE PER UN TRATTAMENTO PRECOCE

- **Il trattamento immunomodulante è efficace contro l'infiammazione, che predomina nelle fasi iniziali di malattia, ed è associata a degenerazione assonale irreversibile**
- **Gli ottimi risultati ottenuti con immunomodulanti nelle forme all'esordio (CHAMPS, ETOMS, BENEFIT, REFLEX e PRECISE), verificati a 5 anni.**
- **Il riscontro di una più efficace risposta (clinica e MRI) nelle fasi iniziali di malattia**

Indicatori prognostici negativi correlati alle fasi iniziali di malattia:

- **GRAVITA' DEL PRIMO ATTACCO**
- **MULTIFOCALITA' CLINICA**
- **ESITO con danno residuo PERMANENTE**
- **ELEVATO CARICO LESIONALE ALL'ESORDIO**
- **2 o più LESIONI ATTIVE all'esordio**
- **BO o INCREMENTO INDICE DI LINK**

Terapia precoce



**Tutti i Clinical Trials nelle CIS hanno documentato
rilevanti benefici nei pazienti trattati !!**

Door-to-needle time...

**Così noi dobbiamo maturare
nella nostra attività clinica
che
è essenziale, per il paziente,
che il tempo**

**Esordio del primo sintomo-diagnosi-terapia
sia il più breve possibile**

Grazie dell'attenzione!