

Una neurite atipica: case report

Sara Montepietra

Centro Sclerosi Multipla di Reggio Emilia

Spunto di riflessione per la stesura di questo articolo è stato il caso di una giovane donna di 32 anni giunta alla nostra attenzione nel luglio scorso per sospetto di neurite ottica; la paziente presentava da una settimana calo del *visus* in O dx e dolorabilità al movimento del globo oculare. Dopo due accessi in urgenza in PS, alla terza valutazione oculistica compariva deficit visivo inizialmente non rilevato, con VOD di 6/10, VOS 10/10; RAPD OD discromatopsia BOO CA presente ed in quiete bilateralmente, FOD papilla ottica lievemente iperemica, margini non perfettamente definiti nel nasale, macula nella norma, albero vascolare regolare, retina piana; a sinistra non si registrava nulla di rilevante.

La collega oculista la inviava in Neurologia nel sospetto di neurite ottica. La paziente veniva sottoposta a TC encefalo in urgenza (nei limiti) e a studio liquorale con evidenza, all'esame chimico-fisico, di 89 proteine mg/dl, 51 mg/dl di glucosio, 10mg/dl

lattato su liquor, 129 leucociti/ μ l, monociti 6/ μ l, 3 globuli rossi/ μ l.

I potenziali evocati visivi documentavano l'assenza di risposta riproducibile per entrambe le frequenze di stimolo a dx.

Veniva esclusa la presenza dei principali ceppi di virus neurotropi su liquor (HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6, CMV, EBV) ed effettuata RMN encefalo ed orbite con mdc con evidenza di ispessimento a livello del tratto endorbitario del nervo ottico di destra, lievemente ispessito rispetto al controlaterale e con netta alterazione del segnale STIR. Modesto *enhancement* sino al tratto foraminale, alla somministrazione del mezzo di contrasto. Non altre alterazioni a carico del parenchima.

La paziente era apiretica, negava recenti eventi vaccinici o influenzali, presentava un'obiettivo neurologica complessiva nella norma ad eccezione del deficit visivo in O dx. In anamnesi: artrite reumatoide dal 2011, in terapia con adalimumab dal 2012 al 2015, dal 2016 con certoli-

zumab. Nota tiroidite autoimmune senza terapia.

Nel sospetto di neurite ottica retrobulbare infiammatoria, veniva sottoposta a bolo steroideo (1g di metilprednisolone in 250 cc di fisiologica per 5 giorni) senza significativo beneficio.

Decidevamo, quindi, di proporre anche ciclo di plasmaferesi; la paziente iniziava a riferire miglioramento con riacquisto della visione dei colori già dal giorno prima dell'inizio della plasmaferesi stessa. Completavamo con studio neuroradiologico del midollo, negativo per eventuale presenza di lesioni infiammatorie, e ricerca di anticorpi anti-NMO e anti-MOG, anch'essi negativi.

Al controllo oculistico del 3 agosto 2018, in corso di terapia con plasmaferesi, a circa un mese dall'esordio, VOD: 9/10, VOS: 10/10, TOO 14 mmHg, BOD CA presente ed in quiete, lieve opacità SCP, BOS: CA presente ed in quiete; FOO: nei limiti; O sx corpi mobili vitreali; no

infiammazione in atto. Migliorato il CV in O dx, a sx nella norma. OCT RNFL: aumento spessore dx, nella norma O sx; OCT macula nella norma; ecografia bulbare: O dx allargamento cono d'ombra del NO rispetto ad O sx, negativo per *T sign*; FAG+ ICGA: OD tenue iperfluorescenza tardiva dell'emidisco nasale, non lesioni all'ICGA. OS nella norma. Eseguito test di Farnsworth.

Il collega oculista propendeva per neurite ottica ischemica e consigliava introduzione di acido acetilsalicilico 100mg 1/die.

La paziente non ha presentato in seguito recidive e ha presentato una completa *restitutio ad integrum*.

In corrispondenza con l'inizio della sintomatologia era stata consigliata sospensione del certolizumab nell'ipotesi di una componente iatrogena. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG); in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva, da moderata a grave, in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), incluso il metotrexato, sia risultata inadeguata.

L'utilizzo di antagonisti del TNF è stato associato con rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti, tra cui la sclerosi multipla.

In pazienti con malattie demielinizzanti, sia preesistenti sia di recente insorgenza, come indicato in scheda tecnica, si devono considerare attentamente i benefici e i rischi

del trattamento con antagonisti del TNF. Rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi convulsivi, neurite e neuropatia periferica, sono stati riportati in pazienti trattati con tali farmaci.

Il caso clinico descritto è stata l'occasione per riconsiderare le ipotesi diagnostiche differenziali di fronte ad un sospetto di neurite ottica, per poter meglio cogliere gli elementi di atipia rispetto alla classica neurite ottica. Usualmente, una neurite ottica demielinizzante classica ⁽¹⁾ è associata allo sviluppo di sclerosi multipla e tipicamente si associa ad un buon recupero, almeno alla sua prima manifestazione. I cardini delle manifestazioni cliniche della neurite ottica tipica sono stati definiti sulla base di *trials* appositamente condotti e su numerosi studi già da diverso tempo ⁽²⁾.

La forma idiopatica si verifica tipicamente in soggetti giovani in buona salute, con preponderanza per la razza caucasica (85% dei casi) e per il genere femminile (77%); il deficit visivo si sviluppa in modo subacuto nell'arco di una o due settimane e può esprimersi con un diverso grado di severità nell'occhio interessato. La discromatopsia (presente nell'88% dei casi) può essere sproporzionata rispetto all'acuità visiva; il test di desaturazione del colore rosso è il più sensibile indicatore di questa componente.

Altro sintomo cardine presente nel 92% dei casi è il dolore oculare o orbitario, acuito dai movimenti dell'occhio, associato ad un difetto relativo del riflesso pupillare afferente omolaterale (quando non presente sottende spesso coinvolgimento bilaterale, anche antecedente).

Il campo visivo presenta deficit nella maggior parte dei casi in fase acuta,

come da interessamento del nervo ottico o del chiasma. L'edema della testa del nervo ottico si riscontra in un terzo dei casi ed è tipicamente modesto in assenza di emorragie. La presa di contrasto del nervo ottico è il correlato neuroradiologico quasi sempre presente in caso di forma idiopatica demielinizzante. I potenziali evocati visivi (PEV) rappresentano un test estremamente utile nel confermare la presenza di alterazioni dei parametri di conduzione del nervo (latenza e ampiezza).

La prognosi di un primo episodio è di solito favorevole, con recupero spontaneo della visione entro 3 settimane; secondo alcuni Autori, la somministrazione del bolo steroideo non determinerebbe un miglioramento a lungo termine dell'acuità visiva. Nel caso si tratti di recidiva, invece, la prognosi è meno favorevole. Un'associazione solida tra primo episodio di neurite ottica tipica e sclerosi multipla, nota dal XIX Secolo, è stata dimostrata prospetticamente in un *trial* specifico (ONTT, *Optic Neuritis Treatment Trial*) che includeva una coorte di 457 soggetti, in cui una RMN negativa al momento del primo episodio di neurite correlava ad un rischio basso (16%) di sviluppare una forma definita di sclerosi multipla nei 5 anni successivi, che saliva al 25% nei 15 anni successivi (secondo i criteri diagnostici di allora), mentre la presenza alla RMN di una o più lesioni aumentava questo rischio a 5 anni fino al 42%, per essere stimato del 72% a 15 anni ^(3,4).

Emergevano quali predittori prognosticamente negativi per lo sviluppo di SM, il sesso maschile, l'assenza di dolore oculare, un grave deficit visivo, un severo gonfiore della testa del nervo ottico, la pre-

senza di emorragie peripapillari e di essudati retinici.

Nel caso la neurite ottica si manifesti con sintomi o segni che differiscano da questi, occorre riconsiderare eziologie meno frequenti. Ad esempio, caratteristiche atipiche includono la presentazione simultanea o rapidamente bilaterale, la presenza di emorragia a livello della testa del nervo ottico o peripapillari, l'assenza di dolore, la mancanza di risposta allo steroide.

Nel caso clinico riportato, la nostra paziente presentava significativa leucorrachia, ben superiore alle 50 cellule contemplate dai criteri diagnostici per malattia infiammatoria, e scarsa risposta allo steroide. Vero è che le manifestazioni cliniche possono comunque differenziarsi anche nelle forme idiopatiche ed elementi considerati cardine differire o mancare. Occorre ricordare alcuni elementi di diagnostica differenziale:

- **l'assenza del dolore oculare** dovrebbe far escludere la presenza di un processo non infiammatorio, quale una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION, *Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*), più frequente nell'età adulta-avanzata e nei pazienti di genere maschile, spesso affetti da co-patologie con rischio vascolare (diabete, ipertensione, apnee nel sonno); l'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi è stato associato ad un rischio doppio di tale quadro. Un'altra condizione non associata a dolore, da considerare soprattutto nei pazienti senza recupero visivo, è la LHON (*Leber Hereditary Optic Neuropathy*), neuropatia ottica ereditaria di Leber su base mitocondriale, usualmente associata a deficit acuto/subacuto, più spesso

in giovani maschi, con possibile pseudoedema dello strato delle fibre nervose retiniche in fase acuta (con iperemia ed elevazione del disco ottico senza fuoriuscita all'angiogramma con fluoresceina). Altresì, patologie retiniche possono presentarsi senza dolore con perdita acuta della vista; tra queste segnaliamo la corioretinopatia centrale sierosa, che può presentarsi in soggetti giovani, con deficit centrale della vista, in assenza di dolore, spesso con distorsione delle immagini, diagnosticabile in ambiente oculistico con esame fondoscopico e angiogramma con fluoresceina. Da ricordare perché i corticosteroidi possono esacerbare questa condizione. Un'occlusione della vena centrale della retina può associarsi ad un edema importante del disco e ad emorragie del disco peripapillari. Possono comparire caratteristiche emorragie periferiche ma tardive. Attenzione, perché un edema del disco di altra causa può a sua volta determinare occlusione della vena centrale della retina e in questo caso l'eziologia è attentamente da ricercare.

- **La presentazione bilaterale** con o senza edema può essere altamente indicativa di neuromielite ottica⁽⁵⁾, in cui il 20% dei casi si presenta con neurite ottica bilaterale; si tratta di una condizione autoimmune neurologica che interessa sia la sostanza grigia sia la sostanza bianca, prevalentemente a carico dei nervi ottici e del midollo (ma non solo), oggi associata alla presenza di anticorpi specifici anti-AQ4 (NMO-IgG test, considerato sensibile al 72-91% e specifico al 91-100%), che hanno consentito la definizione di uno spettro di malattie più ampio ad essi as-

sociate (*NMO spectrum disease*). In questi casi il deficit visivo è più severo e il grado di recupero inferiore. La pleiocitosi liquorale è di solito più frequente rispetto a casi di NOR idiopatica o associata a sclerosi multipla come pure la presenza delle bande oligoclonali è meno frequente (15-30% rispetto all'85% dei casi di SM). Sono tuttavia possibili casi di NMO non associati a positività degli anticorpi anti-NMO; pertanto i pazienti vanno sempre seguiti nel tempo e in caso di elementi suggestivi ritestati a distanza dallo steroide. Nel 20% dei pazienti NMO negativi, è stata riscontrata positività per anticorpi anti-MOG, la cui caratterizzazione fenotipica-clinica è tuttora oggetto di studio. Si tratterebbe di pazienti di sesso maschile, con presentazione bilaterale, decorso monofasico e miglior prognosi. Raramente, un gonfiore atipico e bilaterale della testa del nervo ottico, associato a perdita del *visus* subacuta e asimmetrica con scotoma centrale al campo visivo, può sottendere una manifestazione paraneoplastica associata ad altre manifestazioni neurologiche o isolata; in tal caso è stata descritta l'associazione con anticorpi anti-CRMP-5 (*Collapsing Response Mediator Protein-5*). Tale condizione è spesso associata a tumori polmonari e risente del trattamento della neoplasia, piuttosto che della somministrazione di steroidi. Diverse condizioni possono presentarsi bilateralmente (ma anche singolarmente): la sarcoidosi, quadri di neuropatia ottica infiammatoria cronica ricorrente, neuropatie ottiche vasculitiche quali quelle associate a LES, morbo di Sjögren, granulomatosi di Wege-

ner; spesso si associano ad altre manifestazioni cliniche, ma talora possono essere sintomo di esordio. Sono quadri complessi in cui neuropatie ottiche vasculitiche possono associarsi ad infiammazione quali uveiti anteriori o posteriori o retiniche. La presenza del dolore è variabile. Nel caso di neuriti rapidamente recidivanti (dipendenti dallo steroide) occorre escludere la presenza di sarcoidosi; la neurosarcoidosi infatti, che si presenta spesso con neuropatie craniche, può presentare interessamento del nervo ottico sino al 38% dei casi, spesso con uveite. Esistono dei *markers* sierologici, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e il lisozima, prodotto dai tipici granulomi associati a questa condizione, ma pur essendo specifici (90% e 95%, rispettivamente) la sensibilità non è assoluta (58% e 79%, rispettivamente); altresì nel 10% dei casi può essere riscontrata un'elevazione dei livelli di calcio che può portare a ipercalcemia e nefrolitiasi, oltre ai reperti TC e PET.

In assenza di altre eziologie infiammatorie o infettive, può essere considerata una diagnosi di neuropatia infiammatoria cronica ricorrente (CRION, *Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy*); criteri di diagnosi ⁽⁶⁾ sono:

- storia di neurite ottica con almeno una ricaduta;
- evidenza obiettiva di perdita di funzione visiva;
- NMO-IgG sieronegatività;
- presa di contrasto dei nervi ottici acutamente interessati;
- risposta al trattamento immunosoppressivo e recidiva alla riduzione o sospensione del trattamento.

Il trattamento durante la fase acuta si basa sulla somministrazione di metilprednisolone ev (1mg/kg), seguito da un lento *tapering* dello steroide orale (prednisone 1mg/kg), per poi avvalersi di terapie di mantenimento come azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide e micofenolato. Condizioni di progressiva e persistente perdita dell'acuità visiva, nonostante la somministrazione dello steroide, generalmente

sottendono un'altra eziologia, anche infiltrativa e tumorale, da escludere attentamente. Altre condizioni che non migliorano con la somministrazione dello steroide sono la sifilide (neuropatia ottica nella fase terziaria di malattia), la tubercolosi, la malattia di Lyme (in aree endemiche da *Borrelia burgdorferi*) caratterizzata da edema del disco ottico, e l'aspergillosi (dell'osso sfenoideo). Rara la neuroretinite associata alla "malattia da graffio di gatto" (*Bartonella henselae*). La collaborazione con il collega oculista e la valutazione del *fundus oculi* sono fondamentali e complementari alla valutazione del clinico; la presenza di pallore della testa del nervo ottico o di edema o di emorragie o di essudati o di segni tipici di vasculite aggiunge elementi alla diagnosi; ad esempio, nel caso clinico descritto, l'attenta rivalutazione fundoscopica ha messo in discussione il primo orientamento e proposto la diagnosi ischemica non artritica. Certamente sarà necessario un *follow-up* prolungato tenendo in considerazione quanto esposto ■

Bibliografia

1. Gaier ED, Boudreaux K, Rizzo JF 3rd, et al. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(12):76.
2. Perkin, GD and Rose, FC. in: *Optic Neuritis and Its Differential Diagnosis.* ed 1. Oxford University Press, Oxford; 1979.
3. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(12):1673-8.
4. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65(6):727-32.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66(10):1485-9.
6. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain.* 2003;126(Pt 2):276-84.