

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON LA MIELORADICOLOPATIA CERVICALE

LUIGI RAMPOLLO*, MARTINO RUGGIERI**, IGNAZIO VECCHIO***, GIUSEPPE BATTAGLIA****, CLARA GRAZIA CHISARI*****, MICHELE MALAGUARNERA *****, GIUSEPPE ZELANTE*, ALFIO CATALANO*, LIBORIO RAMPOLLO*

*Dipartimento "G. F. Ingrassia", Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università di Catania, **Dipartimento di Processi Formativi, Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Catania - ***Dipartimento di Medicina e Patologie Sistemiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Catania - ****Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli, Italy - *****Dipartimento Scienze Bio-Mediche, Università di Catania - *****Research Center "The Great Senescence", University of Catania, Catania, Italy

[Amyotrophic lateral sclerosis: differential diagnosis with cervical myeloradiculopathy]

RIASSUNTO

La sclerosi laterale amiotrofica è una malattia degenerativa dell'età adulta/avanzata che è caratterizzata da un contestuale interessamento dei motoneuroni centrali, cranio-bulbari e spinali, senza significativo interessamento sensitivo, disautonomico e cognitivo, abitualmente a prognosi infausta in pochi anni. La notevole varietà clinica della malattia può implicare una marcata difficoltà diagnostica, specialmente nella fasi iniziali ed in caso di atipia fenotipica, con molti altri quadri clinici, quale la mieloneuropatia spondilotica cervicale.

In questa breve rassegna si esaminano le caratteristiche distintive tra queste due condizioni cliniche, talora simili ma molto diverse per sintomatologia, eziopatogenesi, terapia e soprattutto prognosi.

Parole chiave: Sclerosi laterale amiotrofica, Sla, malattia dei motoneuroni, mieloradiculopatia cervicale, diagnosi

SUMMARY

Amyotrophic lateral sclerosis is a degenerative disease occurring after the age of 50 years or preferentially at older age, that is characterized by a simultaneous involvement of the corticospinal tract, brainstem, and spinal anterior horn, without significant involvement of the sensitivity, autonomic and cognitive functions, with possible fatal outcome in a few years. A markedly heterogeneous clinical presentation makes the diagnosis more challenging (especially in the early stages and in case of atypical presentations) with many other clinical conditions, such as cervical spondylotic myeloradiculopathy.

In this brief review we examine the distinguishing features between these two clinical conditions, very different because of the etiology, symptoms, therapy and especially prognosis.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, ALS, motor neuron disease, cervical myeloradiculopathy, diagnosis

Introduzione

Per sclerosi laterale amiotrofica (SLA) si intende un quadro clinico caratterizzato da una progressiva degenerazione dei motoneuroni centrali e periferici che vanno rispettivamente dalla corteccia cerebrale al midollo spinale e da questo ai muscoli scheletrici. Il quadro clinico che ne consegue è tipicamente caratterizzato da una insolita associazione di segni tipici di lesione del I motoneurone (iperreflettività, spasticità, s. di Babinski) e del II motoneurone (iporreflettività, atrofia muscolare, fascicolazioni).

Si tratta di una malattia drammatica per una rapida ed inesorabile evolutività che porta ad exitus mediamente in 3-6-anni, anche se si descrivono casi ad evoluzione più lenta⁽¹⁾.

Varietà cliniche

Oltre alla forma tipica con contestuale interessamento dei motoneuroni centrali e periferici, si descrivono altre varietà con sintomatologia atipica, quale quella con prevalente interessamento del I motoneurone (cosiddetta sclerosi laterale primaria) in cui precedono e prevalgono la spasticità, l'iperreflettività, l'inversione del riflesso plantare. Altra variante clinica invece si manifesta con prevalente interessamento del II motoneurone (cosiddetta atrofia muscolare spinale progressiva o variante pseudopolinevritica): in questa prevalgono i segni periferici con iporreflettività più o meno diffusa, atrofie e fascicolazioni, ma con scarso interessamento del I motoneurone.

Nel caso in cui la sintomatologia interessa in modo prioritario i nervi cranici e bulbari, con interessamento della lingua, laringe, faringe e la muscolatura del viso, si configura la cosiddetta paralisi bulbare progressiva⁽²⁾.

Epidemiologia

Si riporta una incidenza annuale di 0,4-1,3/100.000 abitanti, con preferenza maschile (2:1) ed una tendenza a preferire l'età adulta o avanzata (compare in genere dopo i 50 anni). Si tratta di malattia sporadica, ma vengono riportati casi di tipo familiare nel 10% dei casi con trasmissione autosomico-dominante a penetranza età-dipendente, con tendenza, in questi casi, all'anticipazione dell'età di esordio ed una evolutività più rapida⁽³⁾.

Sintomatologia

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è caratterizzata da una insidiosa comparsa iniziale di ipostenie più o meno diffuse, da crampi (prevalentemente notturni, localizzati agli arti inferiori, ma anche alle cosce, alle braccia e talora al collo), ipotrofie e fascicolazioni prevalenti agli arti superiori, anche se talora la sintomatologia esordisce agli arti inferiori (è il caso di alcune forme di cosiddetto " piede cadente"). Il riscontro di tipica presenza di segni di spasticità, iperreflettività ed ipotrofie con fascicolazioni diffuse, in assenza di disturbi sensitivi e disautonomici, in assenza di alcun fattore causale, clinico o strumentale, documentabile a sostegno di detto quadro clinico, depone per una sclerosi laterale amiotrofica. In genere non si osservano disturbi sfinterici, se non nelle forme avanzate. Sono descritte rare associazioni con demenza fronto-temporale o M. di Parkinson.

Diagnosi differenziale

La SLA deve essere accuratamente differenziata da numerose altre condizioni cliniche che ne simulano la sintomatologia quali: l'atrofia muscolare spinale (SMA), la polineuropatia motoria cronica, la neuropatia motoria multifocale (MMN), la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth, la poliomielite subacuta (rari casi di tipo paraneoplastico), la variante cronica della M. di Lyme, la carenza di vit. B12 (soprattutto nei casi con mielopatie), la miosite a corpi inclusi (IBM), la M. di Hirayama, la sindrome post-polio, le polineuropatie anti-GM1 o GM2, le polineuropatie

demielinizzanti, la neuronopatia motoria paraneoplastica, le neuropatie assonali, la siringomielia, i disturbi tiroidei, la mieloradicolopatia spondiloartrosica cervicale⁽⁴⁻⁷⁾.

Per la gran parte delle forme su indicate, la diagnosi differenziale non presenta eccezionali difficoltà, dal momento che il supporto delle indagini cliniche, anamnestiche, evolutive, neuroradiologiche, emato-liquorali, neurofisiologiche e talora neuropatologiche, consente, nella gran parte dei casi, una corretta diagnosi differenziale. Tuttavia in alcuni casi, specialmente a fenotipo atipico, si possono presentare delle affinità con quadri similari di difficile identificazione, soprattutto nella fase iniziale della malattia. In tali casi, in assenza di chiari ed inconfondibili evidenze diagnostiche, è opportuno evitare conclusioni diagnostiche intempestive, forieri di drammi personali per i pazienti e i loro familiari, nonché di possibili sequele medico-legali. Nei casi dubbi, seppur nell'ambito della possibilità di graduare la validità della diagnosi (SLA sospetta, possibile, probabile o definitiva), è preferibile optare per monitoraggi longitudinali finalizzati ad una accurata definizione diagnostica.

E' quanto può verificarsi nei casi di mieloradicolopatia spondiloartrosica cervicale, suscettibile di entrare in diagnosi differenziale con le varianti cliniche di SLA ad esordio agli arti superiori. In tali casi la somiglianza tra le due patologie deve imporre il ricorso a tutti gli strumenti diagnostici che ci consentano una chiara differenziazione. Sarà pertanto inevitabile effettuare una accurata RMN ad alta definizione della colonna cervicale, che evidenzierà la presenza delle caratteristiche alterazioni dis-coartrosiche con eventuali presenze di ernie cervicali o di restringimento del canale spinale, reperti tipici della patologia cervicale. Si dovranno eseguire i potenziali evocati motori ai 4 arti per evidenziare la presenza di alterazioni delle latenze e dell'ampiezza dei PEM ai 4 arti (presenti in condizione di sofferenza dei fasci cortico-spinali ma anche in condizioni di mielopatia cervicale spondilolitica), con possibile incremento del TCMC, riduzione dell'ampiezza e presenza di dispersione temporale della risposta, possibile rallentamento o assenza del PEM radicolare, utile potrebbe essere il calcolo del tempo di conduzione radicolare); eseguire i potenziali evocati somatosensoriali (PESS) ai 4 arti con particolare attenzione alla presenza e morfologia della componente cervicale (N13, P13) e ai tempi di conduzione centrale⁽⁸⁾; eseguire un accurato esame di velocità di conduzione motoria e sensitiva (VCM e VCS) ed un

Tabella 1

Items	Mieloradicopatologia cervicale	Sclerosi laterale amiotrofica
RMN cervicale	Tipiche alterazioni osteo-disco-artrosiche e del canale spinale	Negativa
RMN encefalo	Normale	Alteraz. fascio cortico- spinale (sequenze T2 e trattografia)
PEM corticale	Possibili alterazioni (AASS)	Aumento TCMC e ↓ ampiezze
PEM radicolare	Possibili alterazioni (AASS)	Possibile assenza (AASS e AAI)
Tempo di conduz. radicolare	Possibile riduzione (AASS)	Conservato
PESS AASS	Alterazioni/assenza N13/P13	Normali
VCS AASS	Possibili alterazioni	Normale
VCS AAI	Normale	Normale
VCM	Possibili alterazioni AASS	Frequenti alteraz. AASS e AAI
EMG AASS	Possibili alterazioni	Frequente Denervazione acuta/cronica
EMG AAI	Normale	Frequente Denervazione acuta/cronica
EMG nervi cranici	Normale	Possibile Denervazione acuta/cronica
Algie cervicali	Frequenti	Rare
Atrofie muscolari AASS	Possibili	Frequenti
Atrofie muscolari AAI	Assenti	Possibili
Atrofie nervi cranici	Assenti	Possibili
ROT AASS	Tendenzialmente ↓	Tendenzialmente ↑
ROT AAI	↑	↑
Monitoraggio MUNE AAI	normale	↓ pool motoneuroni spinali
CK serica	normale	Aumento raro e modesto

RMN= Risonanza Magnetica Nucleare; PEM= Potenziali Evocati Motori; AASS= Arti Superiori; AAI= Arti Inferiori; TCMC= Tempo di Conduzione Motoria Centrale; PESS= Potenziali Evocati Somato-Sensoriali; N13= componente cervicale di PESS AASS; VCS= Velocità di Conduzione Sensitiva; VCM= Velocità di Conduzione Motoria; EMG= Elettromiografia; MUNE=Motor Unit Number Estimation; CK= creatinfosfochinasi; ROT= Riflessi Osteo-Tendinei

attento esame elettromiografico ai 4 arti ed al distretto cranico, alla ricerca di fascicolazioni e fibrillazioni. Deporranno per la malattia degenerativa la presenza di rarefazione, ingrandimento ed aumentato di durata dei potenziali di unità motorie, presenza di attività spontanea patologica (fascicolazioni e/o fibrillazioni) e atrofie oltre che agli arti superiori, anche a quelli inferiori e/o al viso; l'assenza di sintomatologia dolorosa cervicale, di compromissioni delle vie sensitive, delle tipiche alterazioni neuroradiologiche (TC o RMN) cervicali, la riduzione dell'ampiezza dei CMAP in altri distretti oltre che agli arti superiori, l'assenza di blocchi di conduzione, così come la normalità liquorale, il riscontro di segni di sofferenza

del tratto cortico-spinale alla RMN (immagini in T2 e trattografia), l'eventuale monitoraggio del MUNE.

Si sono osservati incrementi della CK serica di modesta entità esclusivamente nelle fasi di più intensa denervazione. L'esame liquorale non fornisce un contributo di rilievo nella diagnosi della SLA per rari e lievi incrementi del contenuto proteico. In ogni caso si devono escludere patologie di tipo genetico, infiammatorio, metabolico, tossico. Vanno sempre tenuti presenti i criteri diagnostici rivisti di El Escorial⁽²⁾.

Si ricorda che il restringimento del canale spinale, a seguito dell'esecuzione di frequenti RMN del tratto cervicale (per cervicobrachialgie, parestesie

agli arti superiori, dolori alla spalla) è abbastanza frequente in soggetti della terza età e non comporta sintomatologia di rilievo, se non per la presenza di qualche radicolopatia (generalmente unilaterale).

La conseguenza possibile, è una sopravvalutazione degli effetti clinici di riscontri neuroradiologici anche banali, con eccessivo ricorso ad interventi di stabilizzazione o decompressione cervicale, purtroppo, talora, anche in pazienti con malattia dei motoneuroni⁹⁾.

A conclusione di questa breve disamina dei profili delle due patologie, si ricorda, sinteticamente, che la diagnosi di SLA, seppur agevole nei casi conclamati o tipici, viceversa, può risultare ardua nei casi iniziali di malattia, in quelli atipici o nei casi con coesistenza di altre patologie (quali diabete, etilismo, vasculiti, neoplasie).

Rimane suggestiva della diagnosi di Sclerosi laterale amiotrofica la dimostrazione di contestuale interessamento dei motoneuroni centrali e periferici, in assenza di disturbi sensitivi, disautonomici, sfinterici e cognitivi, con andamento evolutivo abbastanza rapido (alcuni mesi) del deterioramento motorio e la plurilocalizzazione della denervazione acuta e cronica, interessante più radici o nervi di 3 arti e/o del distretto cranico, in assenza di altra patologia centrale e periferica in plausibile connessione causale col quadro clinico osservato (tabella 1).

Bibliografia

- 1) Shaw PJ. *Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1046-57.
- 2) Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. *Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis* Nat Rev Neurol 2011 Oct 11.
- 3) Beghi E, Logroscino G, Chio A, et al. *The epidemiology of ALS and the role of population-based registries*. Biochim Biophys Acta 2006; 1762: 1150-57.
- 4) Brooks BR. *Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol Sci 1999;165(Suppl.): 1-18.
- 5) de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. *Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS*. Clin Neurophysiol 2008; 119: 497-503.
- 6) Belsh JM, Schiffmann PL. *Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Arch Intern Med 1990; 150: 2301-5.
- 7) Li T, Day S, Alberman E, Swash M. *Differential diagnosis of motoneuron disease from other neurological conditions*. Lancet 1986; 2: 731-3.
- 8) Restuccia D, Valeriani M, Di Lazzaro V, Tonali P, Mauguière F. *Somatosensory evoked potentials after multisegmental upper limb stimulation in diagnosis of cervical spondylotic myelopathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 301-308.
- 9) Srinivasan J, Scala S, Jones HR, Salah F, Russell JA. *Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis*. Muscle Nerve 2006; 34: 359-60

Request reprints from:

Prof. LIBORIO RAMPELLO
 Direttore U.O.C. di Neurofisiopatologia
 Padiglione 2 (Neurologia)
 Policlinico dell'Università di Catania
 V. Santa Sofia 78
 95100 Catania
 (Italy)