

Un aspetto non comune di bande oligoclonali nel liquor

Daniele Frattolillo¹, Antonio Cortese², Laura De Giglio², Elisabetta Ferraro², Marina Vitillo¹

¹UOC Patologia Clinica, Dipartimento dei laboratori, P.O. S. Filippo Neri, ASL Roma 1;

²Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, P.O. S. Filippo Neri, ASL Roma 1

ABSTRACT

An uncommon oligoclonal band pattern in cerebrospinal fluid

A 53-years old woman accessed the Eye Clinic for vision loss and eye pain, symptoms suggesting optical neuritis. Basic biochemical tests were all within the reference ranges. Anti-aquaporin 4 and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies were negative as well as syphilis and HIV serology. Magnetic Resonance Imaging showed demyelinating lesions in corona radiata and optical nerve. Cerebrospinal fluid (CSF) examination was normal. Patient was in follow up for an IgG kappa monoclonal gammopathy. Isoelectrofocusing of CSF and serum showed an uncommon pattern with presence of the monoclonal component plus restricted oligoclonal bands in CSF only, consistent with intrathecal IgG synthesis. These findings aided the diagnosis of multiple sclerosis. The interest of this clinical report lies in its rarity. It is not clear whether a causal link can be hypothesized between the monoclonal gammopathy and intrathecal synthesis or whether, more likely, this is a fortuitous finding of two coexisting phenomena

Parole chiave: neurite ottica, sclerosi multipla, isolettrofocalizzazione

CASO CLINICO

Nel mese di febbraio 2024, una donna di 53 anni ha effettuato un accesso al Pronto Soccorso Oftalmico della ASL Roma 1 per dolore nella regione orbitaria e ai movimenti oculari dell'occhio destro, calo del *visus* e disestesia nel territorio di innervazione della prima branca del nervo trigemino. L'emocromo, gli indici di flogosi e gli altri esami ematochimici eseguiti in urgenza risultavano all'interno degli intervalli di riferimento. Le tomografie computerizzate (TC) cerebrale e dell'orbita non hanno evidenziato lesioni espansive. Successivamente la Paziente è stata inviata all'ambulatorio neurooftalmologico con quesito clinico di neurite ottica tipica; ha eseguito campimetria con rilievo di ampio scotoma in occhio destro. L'esame obiettivo neurologico ha rilevato appannamento in occhio destro, e pronazione senza caduta dell'arto superiore destro; la Paziente riferiva urgenza minzionale con saltuaria sensazione di ritenzione urinaria. La risonanza magnetica (RMN) dell'encefalo ha evidenziato lesioni compatibili con aree di demielinizzazione non attive in corrispondenza della corona radiata e dei centri semiovali bilaterali e a carico del nervo ottico destro. I

potenziali evocati visivi hanno evidenziato aumento della latenza del picco P100 stimolando l'occhio destro. Sono state eseguite ulteriori indagini ematochimiche di laboratorio: la ricerca degli autoanticorpi anti-nucleo ha dato esito negativo. L'elettroforesi delle sieroproteine ha rilevato una alterazione ad aspetto monoclonale in zona gamma, successivamente tipizzata come componente monoclonale (CM) IgG Kappa, quantificata in 2,3 g/L (Figura 1); la Paziente era già in monitoraggio per gammopatia monoclonale in un altro Centro. Gli esami sierologici hanno rilevato reattività IgG per rosolia, citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), virus di Epstein-Barr (EBV), morbillo (MV) e varicella (VZV) consistenti con infezioni pregresse; la sierologia per *Treponema pallidum* e virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ha dato esito non reattivo. Anche la ricerca di anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP), anti-glicoproteina mielinica oligodendrocitaria (MOG), anti-fattore reumatoide (RF), lupus anticoagulant (LAC), anti-antigeni nucleo-estraiibili (ENA), anti-citoplasma dei neutrofilii (ANCA), anti-reticolina, anti-beta 2 glicoproteina 1, anti-cardiolipina hanno dato esito negativo. L'episodio di neurite ottica, suggestivo

Corrispondenza a: Daniele Frattolillo, UOC Patologia Clinica, Dipartimento dei laboratori, Presidio Ospedaliero S. Filippo Neri, ASL Roma 1, via G Martinotti 20, Roma

Ricevuto: 24.09.2024

Rivisto: 24.09.2024

Accettato: 24.09.2024

Published on-line: 7.11.2024

DOI: 10.19186/BC_2024.062

per patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC), ha posto indicazione alla rachicentesi. È stato eseguito, previo consenso informato, l'esame del liquido cefalo-rachidiano (CSF), che presentava le seguenti caratteristiche: aspetto limpido, incolore; glucosio 50 mg/dL (rapporto glicorrachia/glicemia 66%, v.r. >50%), proteine 43 mg/dL (i.r. 30-50), cellularità 3/ μ L; indice IgG 0,73 (i.r. 0,3-0,7), indice di albumina 4,21 (v.r. <8). La ricerca delle bande oligoclonali nel CSF, eseguita mediante isoelettrofocalizzazione seguita da immunofissazione (Hydragel 9 CSF Isofocusing, Sebia, Francia) ha mostrato presenza di una CM nel siero e nel CSF associata a bande oligoclonali presenti nel CSF ma non rilevate nel siero, reperto compatibile con sintesi intratecale (Figura 2); l'esame è stato ripetuto per escludere la presenza di artefatti in una seconda

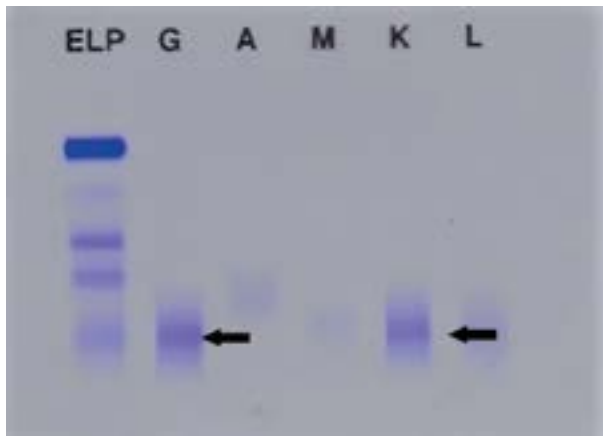


Figura 1
Immunofissazione sierica: la freccia indica la componente monoclonale IgG kappa



Figura 2
Isoelettrofocalizzazione di siero (S) e liquor (L). I punti segnalano le bande oligoclonali presenti nel liquor

seduta, confermando il reperto precedente. È stata posta diagnosi di sclerosi multipla (SM) e la Paziente ha iniziato la terapia modificante il decorso di malattia.

DISCUSSIONE

La SM è una malattia infiammatoria cronica autoimmune del SNC. La diagnosi è prevalentemente clinica ed è basata sui criteri di McDonald del 2017, che richiedono la dimostrazione di lesioni del SNC con disseminazione nello spazio e nel tempo, nonché l'esclusione di diagnosi alternative. La prevalenza della SM è in aumento, grazie sia alla diagnosi precoce che alla efficacia delle nuove terapie che prolungano la sopravvivenza dei pazienti. Sebbene non sia ancora disponibile una cura definitiva, terapie modificanti il decorso di malattia hanno dimostrato efficacia nel prevenire le ricadute, la comparsa di nuove lesioni e la progressione della disabilità (1). La positività per bande oligoclonali nel CSF può sostituire il criterio di disseminazione temporale (2). L'interpretazione dell'isoelettrofocalizzazione si basa sulla presenza di bande oligoclonali nel CSF e nel siero secondo i cinque pattern osservati e classificati come di seguito. Tipo 1, assenza di bande oligoclonali nel CSF e nel siero; tipo 2, presenza di bande oligoclonali nel CSF e non nel siero, correlate clinicamente ai processi infiammatori cronici del SNC; tipo 3, presenza di bande oligoclonali nel CSF e nel siero, con bande oligoclonali nel liquor in numero superiore rispetto al siero, presenti nei processi infiammatori acuti del SNC e indicative di sintesi intratecale; tipo 4, presenza di bande oligoclonali identiche nel CSF e nel siero (mirror pattern), presenti nei processi infiammatori cronici sistemici; tipo 5, presenza di CM nel siero e nel CSF, per semplice diffusione della stessa attraverso la barriera ematoliquorale (3). L'isoelettrofocalizzazione della Paziente, sebbene positiva per sintesi intratecale, non è classificabile in nessuno di questi cinque pattern, presentando caratteristiche sia del tipo 3 che del 5, con una CM presente sia nel siero che nel CSF associata a bande oligoclonali presenti solo CSF. La non captazione del mezzo di contrasto da parte delle lesioni all'esame RMN è indicativa di lesioni pregresse, non attive (criterio di disseminazione spaziale soddisfatto). La presenza di sintesi intratecale, dimostrata con la ricerca delle bande oligoclonali, ha soddisfatto il criterio di disseminazione temporale, permettendo di porre la diagnosi. Il kappa index non è stato eseguito perché non ancora implementato nel nostro Laboratorio; non si è proceduto ad ulteriori indagini per la CM in quanto questa era già nota e in monitoraggio, sebbene sia stato proposto alla Paziente la determinazione delle catene leggere libere sieriche per completamento diagnostico. L'associazione di una CM e sintesi intratecale è rara e non rientra nei pattern comunemente riscontrati, ma è stata già descritta in letteratura (4,5). Sono state descritte gammopatie monoclonali in pazienti con SM con riattivazione di EBV dopo trapianto di midollo autologo (6) e sono stati riportati casi di neurite ottica ricorrente associati a gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS), senza però sintesi intratecale di IgG (7). Altri Autori

hanno segnalato la coesistenza di CM e patologie neurologiche, senza dimostrare un nesso causale tra loro (8). In caso di gammopatie monoclonali in genere è il sistema nervoso periferico ad essere coinvolto, come nella sindrome Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Gammopatia Monoclonale, alterazioni cutanee (POEMS) (9) o nelle neuropatie periferiche in corso di amiloidosi; il SNC è interessato più che altro per crolli vertebrali o plasmocitomi (10). L'interesse di questo caso clinico risiede nella sua rarità; peraltro non è chiaro se possa essere ipotizzato un nesso causale tra la gammopatia monoclonale e la sintesi intratecale o se, più verosimilmente, si tratti di un reperto fortuito di due fenomeni coesistenti.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano la dottoressa Tiziana Biagioli per il supporto, la Coordinatrice Paola Poli e i tecnici della sezione Protidologia Patrizia Romani, Cristina Valentini, Matteo Nespoli, Alessandro Capurso, Fidelia Nobili.

BIBLIOGRAFIA

1. Bassem Y, Raed A. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol* 2018;38:212-25.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-73.
3. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:897-902.
4. Rentzos M, Michalopoulou M, Gotosidis K, Caponi A, Bonakis A, Kilidireas K, et al. Unusual association of multiple sclerosis with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): two case reports. *Funct Neurol* 2004;19:253-6.
5. Tréfouré S, Azulay JP, Puget J, Boucraut J, Serratrice G. Late-onset multiple sclerosis and serum monoclonal gammopathy: an incidental association? *Rev Neurol* 1996;152:554-6.
6. Mehra V, Rohne E, Widya S, Zuckerman M, Potter V, Raj K. Epstein-Barr Virus and Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance in Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis. *Clin Infect Dis* 2019;69:1757-63.
7. Pourmohammadi A, Naghavi S, Adibi I. Recurrent Optic Neuritis as the first presentation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS): A Case Report. *Ann Clin Case Rep* 2022;7:2304.
8. Galiè E, Dell'Acqua ML, Maschio M, Koudriavtseva T, Marco ED, Jandolo B. Central and peripheral neurological involvement in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *World J of Neuroscience* 2013;3:282-6.
9. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2019 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2019;94:812-27.
10. Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014;120:1083-99.