

## LAVORO ORIGINALE

# Interessamento del sistema nervoso centrale in corso di sclerodermia. Evidenze di un fenomeno di Raynaud centrale

## *Neurological involvement in systemic sclerosis. Evidence of a central Raynaud's phenomenon*

E. Di Poi<sup>1</sup>, M. Bombardieri<sup>2</sup>, R. Damato<sup>1</sup>, E. Gremese<sup>1</sup>, G. Valesini<sup>2</sup>, GF. Ferraccioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cattedra e Clinica di Reumatologia - DPMSC - Policlinico Universitario, Udine;

<sup>2</sup>Cattedra e Clinica di Reumatologia, Università La Sapienza, Roma

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the neurological involvement in systemic sclerosis and to identify changes of cerebral blood flow after a cold stressor test.

**Methods:** We investigated 16 patients with systemic sclerosis through the SPECT analysis of regional cerebral blood flow to find out whether focal or diffuse perfusion defects might be present and whether new or increased defects might occur after a cold hand test. MRI imaging was obtained to assess the presence of cerebral ischemic lesions.

**Results:** Cerebral perfusion defects on SPECT were found in 7 patients (43.5%). After the cold test, perfusion defects appeared in 1 patient and the perfusion defect detected at baseline worsened in 3 patients.

**MRI** showed cerebral ischemic lesions in 6 patients (37.5%) and cortical atrophy in 10 patients.

**Conclusions:** We observed the appearance of vasospastic features in the central nervous system (CNS) after a cold stressor test in scleroderma patients. A Raynaud's syndrome may occur in the CNS. Perfusion changes of cerebral blood flow might be due to a reduced vascular reserve or to a vascular-endothelial damage.

Reumatismo, 2001; 53(4):289-297

### INTRODUZIONE

Nella sclerodermia l'impegno neurologico è considerato raro ed è stato finora descritto con una frequenza variabile da 0.8% a 18.5% nelle diverse casistiche (1, 2) con interessamento prevalente del sistema nervoso periferico (3).

Uno studio condotto su 125 pazienti sclerodermici ha osservato la presenza di un danno neurologico nel 5,6% (4).

Il disturbo più comunemente riscontrato in corso di sclerodermia è la neuropatia del trigemino (5). In

letteratura compaiono, inoltre, numerosi case reports di polineuropatia, sindrome del tunnel carpale, mononeurite multipla e neuropatia autonoma (6, 7, 8), mentre l'impegno del sistema nervoso centrale è raro.

Sono stati riportati casi di encefalite, emorragia cerebrale, ictus ischemico, arterite dimostrata con angiografia cerebrale (9, 10, 11, 12). Inoltre, sono state descritte manifestazioni psichiatriche quali cerebrite con stato confusionale, psicosi paranoide e allucinazioni, depressione (13, 14, 15). È stata osservata un'incidenza di psicosi del 10% in 31 pazienti sclerodermici (16).

Averbuch-Heller, valutando 50 pazienti affetti da sclerodermia, ha documentato la presenza di manifestazioni neurologiche nel 40% ed in particolare di impegno centrale maggiore nel 6% (17).

La rarità dell'impegno centrale finora è stata attribuita alla scarsità di tessuto connettivo, alla mancanza della lamina elastica esterna ed alla discon-

Lavoro premiato al XXXVII Congresso SIR di Milano, 2000

Indirizzo per la corrispondenza:

Emma Di Poi, Cattedra di Reumatologia,  
Università degli Studi di Udine  
P.le S. Maria della Misericordia 1, 33100 Udine  
E-mail: emma@conecta.it

tinuità di media ed avventizia nelle arterie cerebrali.

La prima osservazione di una lesione vascolare nel ponte e nel midollo spinale all'autopsia di un paziente sclerodermico risale al 1898 (18). Le analisi istopatologiche degli encefali sclerodermici sono poche e solitamente non sono riuscite ad identificare lesioni specifiche. Recentemente, in due pazienti affette da CREST, sono state osservate estese calcificazioni parietali nelle arterie di piccolo calibro e nelle arteriole a livello di gangli della base, lobi frontali e cervelletto, suggerendo la possibile presenza di una microangiopatia sclerodermica cerebrale, già nota a livello renale e polmonare (19). A questo proposito, uno studio TC cerebrale condotto su 37 pazienti ha permesso di rilevare la presenza di calcificazioni intracerebrali in 12 pazienti (32,4%) ed in 7 controlli (9,5%) ( $p=0.006$ ). Tale reperto correlava con la durata del fenomeno di Raynaud, ma non con l'età (20).

In letteratura sono state descritte anomalie di perfusione cerebrale rilevate mediante tecnica SPECT (single photon emission computerized tomography) nel 52% di 27 pazienti affetti da sclerodermia, mentre la RMN cerebrale evidenziava la presenza di lesioni focali o diffuse nella sostanza bianca nel 30% (21).

Una manifestazione comune in corso di sclerodermia è il fenomeno di Raynaud, ischemia acrale parossistica scatenata dal freddo. Questo fenomeno, espressione di alterazione del tono vascolare, può manifestarsi anche a livello degli organi interni e determinare un danno funzionale. È stato, infatti, descritto mediante test di stimolazione al freddo, nel polmone, ove può ridurre la diffusione del monossido di carbonio attraverso la barriera alveolo-capillare, nel cuore inducendo riduzione della frazione di eiezione (FE), nel rene ove si verifica una diminuzione del flusso plasmatico renale effettivo (ERPF) (22, 23, 24).

Sulla scorta di tali premesse è possibile ipotizzare la possibile influenza del fenomeno di Raynaud sul tono vascolare cerebrale inducendo vasospasmo. Pertanto ci siamo proposti di valutare la presenza di impegno cerebrale in 16 pazienti affetti da sclerodermia mediante indagini funzionali SPECT con studio di perfusione cerebrale e indagini morfologiche in RMN cerebrale. Abbiamo quindi verificato l'eventuale comparsa di vasospasmo cerebrale in risposta al freddo mediante analisi di flusso plasmatico cerebrale con SPECT eseguita in condizioni basali e dopo applicazione di uno stimolo freddo.

## MATERIALI E METODI

### *Caratteristiche dei pazienti e Valutazione Neurologica*

Sono stati arruolati consecutivamente 16 pazienti affetti da sclerodermia, di cui 14 femmine e 2 maschi, di età (media $\pm$ SD) 62 $\pm$ 10 anni, compresa tra 46 e 77 anni. Presentavano durata di malattia (media $\pm$ SD) di 10 $\pm$ 9 anni, compresa tra 1 e 29 anni.

L'eventuale presenza di manifestazioni neurologiche o psichiatriche è stata valutata in ciascun paziente seguendo i criteri classificativi proposti da A. How (Tab. I) (25). Abbiamo definito un disturbo neuropsichiatrico come variazione significativa ed inequivocabile rispetto alla funzione neurologica e psichiatrica basale del soggetto mediante la raccolta accurata della storia clinica e l'esame obiettivo.

Sono state considerate manifestazioni neurologiche maggiori le convulsioni, i difetti sensitivo o motori focali (emiparesi, paralisi dei nervi crani-

**Tabella I** - Classificazione delle manifestazioni neurologiche e psichiatriche secondo i criteri suggeriti da A. How nel 1985.

<i>Criteri maggiori</i>
1. Neurologici - convulsioni - difetti sensitivi o motori focali: emiparesi, paralisi dei nervi cranici, disordini del movimento o dell'equilibrio, mielite trasversa, neuropatia focale dei nervi cranici o periferici - disturbi diffusi: stato confusionale, encefalomielite, sindrome cerebrale organica
2. Psichiatrici - psicosi: depressione endogena, schizofrenia, disordini affettivi ciclici - sindrome cerebrale organica
<i>Criteri minori</i>
1. Neurologici - parestesie senza obiettività neurologica - deambulazione difficoltosa senza obiettività neurologica - cefalea - pseudopapilledema ed ipertensione intracranica benigna
2. Psichiatrici - depressione reattiva - alterazione dell'umore - difetti cognitivi - ansia o altre psineurosi - disturbi comportamentali

ci, disordini del movimento o dell'equilibrio, mielite trasversa, neuropatia focale dei nervi cranici o periferici), i disturbi diffusi (stato confusionale, encefalomielite, sindrome cerebrale organica). Rientrano tra i disturbi psichiatrici maggiori le psicosi con la depressione endogena, la schizofrenia ed i disordini affettivi ciclici e la sindrome cerebrale organica. Vengono definite manifestazioni neurologiche minori le parestesie, la deambulazione difficoltosa senza obiettività patologica, la cefalea, lo pseudopapilledema e l'ipertensione intracranica benigna. La depressione reattiva, le alterazioni dell'umore, i difetti cognitivi, l'ansia severa ed i disturbi comportamentali rappresentano le manifestazioni psichiatriche minori. È stato considerato ogni singolo disturbo neurologico o psichiatrico sia maggiore sia minore, qualora compresenti.

#### **Analisi sierologiche**

Per ciascun paziente sono state effettuate le analisi sierologiche per la determinazione dei parametri di autoimmunità (anticorpi anti-nucleo ed anti-Ro) e di anticorpi possibilmente pro-trombotici (anticorpi anti-cardiolipina, anticoagulante lupico, anticorpi anti-cellule endoteliali ed anti- $\beta$ 2 glicoproteina I).

La positività degli anticorpi anti-cardiolipina (ACA), determinati con metodica ELISA, è stata definita dalla presenza di ACA IgG oppure di entrambi ACA IgG ed IgM con titolo superiore all'intervallo di normalità fornito dal laboratorio pari a 15 PLU/ml. È stata effettuata la ricerca dell'anticoagulante lupico (LAC) in presenza di aPTT (tempo di tromboplastina parziale attivata) prolungato, non corretto dall'aggiunta di plasma normale e, quindi, confermata dal test al veleno di vipera di Russel. In 13 dei 16 pazienti in esame è stata indagata la presenza di anticorpi anti- $\beta$ 2 glicoproteina I ed anti-cellule endoteliali con metodo ELISA su cellule endoteliali di vena ombelicale umana in coltura.

Tra i fattori coinvolti nei processi favorevoli la trombosi ed il danno vascolare abbiamo testato i sieri dei pazienti per la determinazione di omocisteinemia, antitrombina III, proteina S e C della coagulazione, APC resistance, fibrinogeno, apolipoproteine A e B, colesterolo, trigliceridi e glicemia. È stata condotta l'analisi molecolare del polimorfismo del gene del fattore V della coagulazione secondo metodica di Bertina, del gene della protrombina secondo la metodica di Arruda.

#### **Analisi neuroradiologiche**

La valutazione del danno cerebrale è stata condotta con indagini funzionali e di studio morfologico. L'analisi del flusso plasmatico cerebrale è stata ottenuta mediante SPECT (single photon emission computerized tomography) con iniezione di neurolite (bicisate marcato con tecnezio, preparato aggiungendo al bicisate 1,5-3,0 GBq di pertecnetate sodico <sup>99m</sup>, ECD, Du Pont, Billerica, MA, USA) 1 ora prima di registrare le immagini. Il paziente, a digiuno da almeno 6 ore, è stato mantenuto rilassato in una stanza silenziosa, ad occhi chiusi per almeno 15 minuti e gli sono stati iniettati 740-1110 MBq di radiotracciante in una vena periferica. Il neurolite raggiunge lo steady state in 2 minuti e persiste nel circolo cerebrale per 1 ora. Le immagini sono state acquisite dopo 60 minuti mediante una gamma camera rotante (Siemens, Erlangen, Germany). L'angolo di acquisizione delle immagini era di 3° con una matrice di 128x128 ed uno zoom 1,23 (2,8 mm pixel). Ogni immagine ha richiesto 25-40 secondi per ottenere un dato valutabile (8-10 milioni beams).

L'analisi della ricostruzione delle immagini del flusso plasmatico cerebrale regionale è stata condotta con il metodo del back-project mediante un filtro di Butterworth senza attenuazione o correzione scatter. Successivamente le immagini venivano orientate secondo l'asse orbito-meatale e si ottenevano le sezioni trasversa, coronale e sagittale. L'analisi delle immagini veniva eseguita da un medico esperto in maniera puramente qualitativa.

Dopo circa 48 ore veniva ripetuta la SPECT cerebrale dopo aver sottoposto il paziente ad uno stimolo freddo ponendo le mani nel ghiaccio (0 °C) per almeno 15 minuti o fino a quando fosse comparso un chiaro fenomeno di Raynaud. Il tracciante veniva iniettato durante l'ultimo minuto del test al freddo.

I difetti di perfusione evidenziati alla SPECT cerebrale sono stati classificati secondo metodo semiquantitativo in riferimento ad una scala di colori. Difetti di perfusione cerebrale fino al 10% ricevevano punteggio 0, difetti pari a 11-20% erano considerati lievi con punteggio 1, difetti pari a 21-30% risultavano moderati con punteggio 2 ed i difetti di perfusione superiori al 30% erano severi con punteggio 3. Inoltre, venivano definiti focali, singoli o multipli, i difetti di perfusione i cui margini erano ben delimitati e diffusi quelli con margini non delimitabili (26).

Due pazienti non hanno potuto tollerare lo stimolo freddo per la presenza di severe ulcere ischemiche alle mani.

Lo studio di RMN cerebrale è stato condotto in 14 pazienti. Due pazienti, a causa di controindicazioni maggiori alla RMN, hanno effettuato TC cerebrale.

Le indagini sono state eseguite senza l'iniezione di mezzi di contrasto, mediante le sequenze SE, pesate in DP e T2 su piani assiali. Le sezioni sono state acquisite con spessore di 5 mm. Per le immagini T2 pesate è stato impiegato un tempo di ripetizione (TR) di 2200 ms e tempi di echo (TE) di 12 ms e 80 ms.

L'analisi delle immagini è stata effettuata da un radiologo esperto ponendo particolare attenzione alla ricerca di lesioni ischemiche singole o multiple e di atrofia corticale.

### Analisi statistica

Per comparare le caratteristiche cliniche ed in particolare la presenza di fenomeno di Raynaud e le manifestazioni neuropsichiatriche, i parametri immunologici, i fattori pro-trombotici ed i reperti neuroradiologici è stata condotta un'analisi  $X^2$  con correzione di Yates. Venivano considerati statisticamente significativi valori di p inferiori o uguali a 0,05.

Il contributo del fenomeno di Raynaud, dei parametri immunologici e delle anomalie della perfusione cerebrale rilevate alla SPECT al riscontro di danno cerebrale strutturale è stato stimato come Odds ratio con intervalli di confidenza del 95%.

## RISULTATI

### Caratteristiche cliniche ed immunologiche

I 16 pazienti, 14 femmine e 2 maschi, affetti da sclerodermia presentavano età media  $62 \pm 10$  anni e durata di malattia media  $10 \pm 9$  anni.

Analizzando i noti fattori di rischio cardio-vascolare, 2 pazienti erano affetti da cardiopatia ischemica con storia di pregresso infarto miocardico, 1 paziente presentava ipercolesterolemia, 4 pazienti erano fumatori e, di questi, 1 presentava dislipidemia e familiarità per cardiopatia ischemica.

L'omocisteinemia risultava incrementata in 2 dei 10 pazienti in cui veniva testata. 1 paziente con riduzione dell'APC resistance è risultato eterozigote, ovvero portatore dell'allele del fattore V di Leiden.

I dosaggi di proteina S e C della coagulazione, di antitrombina III e delle apolipoproteina A e B risultavano entro i limiti di norma. L'analisi mole-

colare del polimorfismo del gene della protrombina ha dato esito negativo nei 6 pazienti in cui è stata eseguita.

Si riscontrava positività di anticorpi anti-nucleo in 15 pazienti, con specificità Scl 70 in 3 di essi ed anti-centromerica in 10 di essi. 1 paziente presentava positività di anticorpi anti-Ro. In nessuno dei 16 pazienti è stata evidenziata positività di anticorpi anti-cardiolipina. In 2 pazienti si osservava positività di anticoagulante lupico (LAC), in 1 paziente di anticorpi anti-cellule endoteliali ed in 1 paziente di anticorpi anti- $\beta_2$  glicoproteina I.

3 pazienti avevano ricevuto trattamento steroideo con dose cumulativa media di  $0,53 \pm 1,33$  gr, compresa tra 0,7 gr e 4,2 gr. Due di essi stavano assumendo una dose giornaliera di prednisone di 3,3 mg e 5 mg.

Le caratteristiche generali, la positività autoanticorpale ed altri fattori di rischio vascolare vengono riportati in tabella II.

**Tabella II** - Caratteristiche cliniche-demografiche ed immunologiche dei pazienti con sclerodermia (SSc).

	SSc (16)
Età (media $\pm$ SD)	62 $\pm$ 10
Sesso	2M/14F
Durata malattia	10,25 $\pm$ 8,98
Fattori di rischio:	
IMA	2
Iperensione arteriosa	0
Dislipidemia	2
Fumo	4
Obesità	0
Familiarità	1
Mutazione V	1
Mutazione XII	0
Steroide cumulativo (gr)	0,53 $\pm$ 1,33
Pz sintomatici per NP	9/16 (56%)
Eventi N (n°)	1
Eventi P (n°)	0
Eventi n (n°)	6
Eventi p (n°)	5
Ab anti-DNA +	0/16
Ab anti-Ro +	1/16 (6%)
Ipercolesterolemia	4/16 (25%)
ACA +	0/16
LAC +	2/16 (12%)
APA + tot	2/16 (12%)
AECA +	1/13 (8%)
Ab anti- $\beta_2$ GPI	1/13 (8%)
Iperomocisteinemia	2/9 (22%)

### Eventi neuropsichiatrici

9 dei 16 pazienti sclerodermici manifestavano sintomatologia neuropsichiatrica (56,2%). Si riconoscevano 1 disturbo neurologico maggiore (6,2%) caratterizzato da un evento ischemico cerebrale ed 11 disturbi minori (68,7%), di cui 6 neurologici e 5 psichiatrici.

In dettaglio, la cefalea veniva riferita da 5 pazienti e le parestesie distali da 2. Deterioramento delle funzioni di concentrazione e memoria era presente in 3 pazienti ed una sindrome depressiva di tipo reattivo in 2 pazienti.

I 2 pazienti con positività dell'anticoagulante lupico erano asintomatici.

### SPECT cerebrale

La SPECT cerebrale è stata eseguita in condizioni basali nei 16 pazienti in esame e dopo test al freddo in 14. Già all'analisi basale abbiamo rilevato una compromissione della perfusione cerebrale in 7 pazienti (43,5%).

Lo stimolo freddo, applicato a 5 di essi, ha determinato l'accentuazione del difetto descritto in 3 pazienti (Fig. 1).

In 1 paziente l'ipoperfusione è comparsa solo dopo lo stress test.

8 pazienti hanno presentato normalità di flusso plasmatico cerebrale prima e dopo lo stimolo.

Durante l'esecuzione del test non è comparsa cefalea né altra sintomatologia di rilievo.

Dei 16 pazienti, quindi, 8 presentavano un'alterazione della perfusione cerebrale (50%) e 4 di essi lamentavano sintomi neuropsichiatrici.

In 5 pazienti su 8 era possibile documentare almeno 1 fattore di rischio pro-trombotico (OR=5, CI=0,6-43).

Nei pazienti esaminati è stato riscontrato un difetto di perfusione focale, singolo o multiplo, localizzato in sede temporale in 5, nel talamo in 3, nel territorio parietale in 2, frontale in 2 e nei nuclei della base in 1.

Non è emersa correlazione tra la presenza di patologia di flusso cerebrale e l'età o la durata di malattia.

I 2 pazienti sclerodermici con positività dell'anticoagulante lupico hanno presentato un difetto di perfusione cerebrale alla SPECT. In 1 di essi il difetto si accentuava dopo lo stimolo freddo e nell'altro persisteva immutato.

1 paziente presentava positività degli anticorpi anti-cellule endoteliali e la comparsa di un difetto di perfusione cerebrale solo dopo il test al freddo.

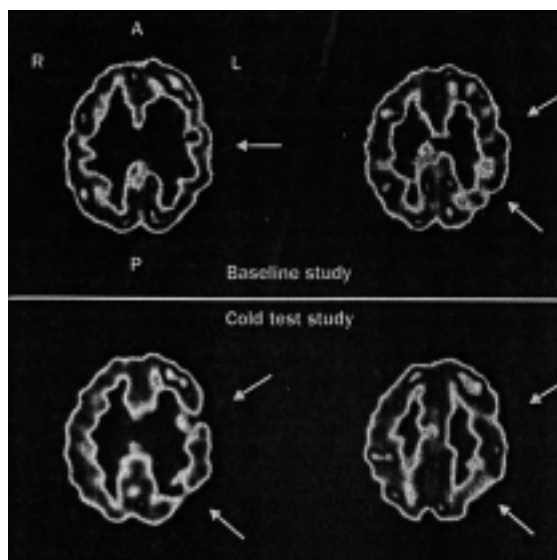


Figura 1 - SPECT cerebrale in condizioni basali e dopo stimolo freddo in due pazienti affetti da SSc: evidente ipoperfusione in regione fronto-parietale sinistra, marcatamente accentuata dopo il test al freddo.

In 1 paziente si riscontrava positività degli anticorpi anti- $\beta$ 2 glicoproteina I, mentre le immagini SPECT risultavano normali sia basalmente sia dopo lo stimolo freddo.

### RMN cerebrale

La RMN ha evidenziato la presenza di lesioni ischemiche cerebrali in 5 pazienti e la TC di calcificazioni intracerebrali in 1 paziente dei 16 in esame (37,5%) con associata atrofia corticale in 4 di essi (Fig. 2). Di questi 6 pazienti, 3 avevano manifestazioni neuropsichiatriche e 3 presentavano un difetto di perfusione cerebrale alla SPECT basale, che, dopo il test al freddo, si accentuava in 1 paziente, rimaneva invariato in 1 e non veniva valutato in 1 paziente.

In altri 6 pazienti si riscontravano segni di sola atrofia corticale.

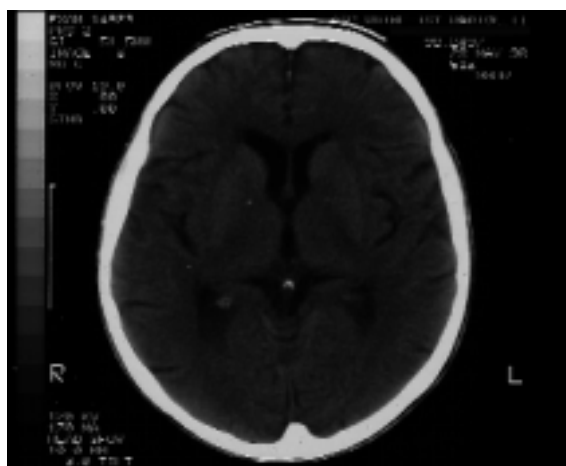
Dei rimanenti 4 pazienti con normalità dell'indagine morfologica, 3 presentavano anomalie di perfusione cerebrale alla SPECT.

È stata riscontrata un'associazione significativa del reperto RMN con l'età dei pazienti ( $p=0.012$ ), mentre non è emersa alcuna associazione statisticamente significativa con la durata di malattia.

In 1 dei 2 pazienti con positività del LAC si evidenziavano minute lesioni ischemiche ed atrofia.

Nel paziente con positività AECA si dimostrava atrofia corticale.

Nel paziente con positività di anticorpi anti-anti- $\beta$ 2



**Figura 2** - Calcificazione puntiforme al ginocchio della capsula interna di destra in paziente (GI) affetta da sclerodermia all'indagine TC cerebrale.

**Tabella III** - Caratteristiche neuropsichiche e reperti SPECT ed RMN cerebrale nei 16 pazienti con sclerodermia (SSc).

	SSc (16)
NP +	9/16
SPECT basale +	7/16
SPECT dopo test del freddo +:	6/14
Comparsa di ipoperfusione	1
Accentuazione della precedente ipoperfusione	3
Invariata	2
RMN (microinfarti) +	6
RMN (atrofia corticale) +	10

glicoproteina I si riscontravano alterazioni ischemiche in sede frontale.

In 1 paziente dei 2 con iperomocisteinemia si documentava un danno cerebrale ischemico. Questo paziente, di 69 anni, presentava concomitantemente mutazione del fattore V di Leiden. L'inquadramento complessivo viene descritto in tabella III.

## DISCUSSIONE

Raramente è stato descritto impegno del sistema nervoso centrale in corso di sclerodermia e possibili manifestazioni neurologiche e psichiatriche sono state scarsamente investigate.

Nella nostra casistica, oltre metà dei pazienti sclerodermici, 9 di 16 esaminati (56,2%), hanno riferito sintomi neuropsichiatrici. Si trattava di mani-

festazioni prevalentemente minori, suggestive di una compromissione probabilmente subclinica del SNC.

Il disturbo più frequentemente lamentato è stato la cefalea. In alcuni case-reports la cefalea è stata associata alla presenza di fenomeno di Raynaud, se pur altri autori non abbiano confermato questa relazione (27).

La SPECT cerebrale è un'indagine altamente sensibile nell'evidenziare alterazioni funzionali del flusso plasmatico cerebrale ed è stata impiegata in corso di lupus eritematoso sistemico (28), nella Sindrome da anticorpi-anti-fosfolipidi (29) e nella sindrome di Sjögren (30), nel cui decorso possono insorgere manifestazioni neuropsichiatriche.

Nobili et al. hanno documentato un'alterazione della perfusione cerebrale mediante indagine SPECT nel 52% di 27 pazienti affetti da sclerodermia (21). Più recentemente Cutolo et al. hanno valutato 40 pazienti sclerodermici osservando la presenza di un'ipoperfusione cerebrale mediante SPECT nel 52%. La RMN cerebrale, effettuata in 14 di essi, dimostrava alterazioni ischemiche in 8 (57%) (31). In 8 dei 16 pazienti esaminati (50%) abbiamo riscontrato una compromissione della perfusione cerebrale, espressione di alterazione dell'emodinamica cerebrale.

La determinazione del flusso cerebrale regionale mediante SPECT rappresenterebbe un indicatore sensibile di precoce impegno neurologico. Il danno funzionale, rappresentato da un'area di ipoperfusione precederebbe, infatti, l'instaurarsi di un danno strutturale permanente visibile mediante TC o RMN.

Alla valutazione morfo-strutturale dell'encefalo, abbiamo osservato la presenza di lesioni microinfartuali localizzate prevalentemente nella sostanza bianca sottocorticale in 6 pazienti (37,5%) e di atrofia corticale in 10 (62,5%) mediante studio RMN cerebrale.

Le localizzazioni delle aree ischemiche e delle ipoperfusioni non corrispondevano strettamente. Occorre considerare che la SPECT permette di valutare il danno della sostanza grigia, mentre in RMN è possibile evidenziare lesioni nella sostanza bianca sottocorticale, più profonde. È possibile, inoltre, che aree non perfuse, distanti da una lesione focale riscontrata in RMN, non rappresentino un segno di malattia attiva, ma un fenomeno di diaschisi (32).

In 9 dei 16 pazienti abbiamo documentato la presenza di almeno 1 fattore pro-trombotico. Di questi 3 riferivano sintomatologia neurologica o psi-

chiatrica minore, 7 presentavano un'alterazione della perfusione cerebrale all'indagine SPECT e 3 lesioni ischemiche cerebrali allo studio RMN.

1 paziente portatore della mutazione del fattore V di Leiden e di iperomocisteinemia lamentava un disturbo minore e presentava SPECT ed RMN patologiche.

1 paziente con iperomocisteinemia presentava solo la sintomatologia psichiatrica minore.

1 paziente con positività del LAC era asintomatico con indagini neuroradiologiche negative.

Non presentavano sintomatologia neuropsichiatrica 1 paziente con positività del LAC, 1 paziente con positività AECA ed 1 paziente con positività di anticorpi anti- $\beta_2$  glicoproteina. Alle indagini neuroradiologiche la SPECT depondeva per compromessa perfusione cerebrale nel primo e nel secondo, la RMN dimostrava la presenza di danno cerebrale ischemico nel primo e nel terzo.

Mediante l'indagine SPECT eseguita in condizioni basali e dopo l'applicazione di un test di stimolo freddo, abbiamo osservato la comparsa di un vasospasmo cerebrale in 4 di 14 pazienti, espressione di un Raynaud centrale come già noto a livello viscerale.

Il SNC, organo privilegiato, non dovrebbe essere influenzato emodinamicamente da uno stimolo freddo periferico. L'ipoperfusione cerebrale focale indotta dal freddo potrebbe essere imputata ad una ridotta riserva vascolare, come descritta da Cespary in pazienti affetti da LES (33) oppure ad un danno dell'endotelio vascolare mediato da molteplici fattori. Il fenomeno di Raynaud, il danno endoteliale associato al riscontro di anticorpi anti-endotelio o aggravato da altri mediatori di danno vascolare come l'iperomocisteinemia, la predisposizione pro-trombotica legata alla positività di anticorpi anti-fosfolipidi sono fattori in grado di compromettere la reattività dei vasi cerebrali agli stimoli esterni.

I ripetuti episodi di vasospasmo, attraverso un meccanismo di danno endoteliale, potrebbero determinare l'insorgenza di una lesione da riperfusione, che, a sua volta, condurrebbe alla comparsa di fibrosi tissutale. La "contraction band necrosis" descritto a livello di miocardio sclerodermico ne è un esempio (34).

La rarità dell'impegno del SNC in corso di sclerodermia finora è stata attribuita alla scarsità di tessuto connettivo. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare l'impegno cerebrale sclerodermico (35). Secondo alcuni il danno dell'endotelio e della lamina basale indurrebbe una mi-

croangiopatia con conseguenti eventi ischemici responsabili di accidenti cerebrovascolari. In molti organi di pazienti affetti da sclerodermia è stata riscontrata la presenza di alterazioni delle piccole arterie ed arteriole con ispessimento intimale e fibrosi concentrica responsabile di alcune severe manifestazioni quali il fenomeno di Raynaud, la crisi renale sclerodermica, l'ipertensione polmonare, la cardiopatia ischemica. Inoltre, a sostegno dell'ipotesi "vascolare" è il reperto di calcificazioni dei piccoli vasi cerebrali descritto in due pazienti affetti da CREST al riscontro autoptico (19) ed in 12 di 37 pazienti sclerodermici sottoposti a TC cerebrale (20). Nella nostra casistica la TC è stata effettuata in 2 pazienti ed abbiamo osservato la presenza di calcificazione intracerebrale in 1 di essi. Il calcio potrebbe depositarsi sulla parete vascolare dopo essere stato liberato in conseguenza della necrosi delle cellule muscolari lisce delle piccole arterie cerebrali. Il danno cerebrovascolare potrebbe essere imputato a ridotta reattività vascolare o a fenomeni ripetuti di vasospasmo, che determinerebbero insorgenza di lesioni da perfusione-riperfusione.

In conclusione, abbiamo descritto nell'ambito della casistica dei 16 pazienti affetti da sclerodermia, un'elevata prevalenza di disturbi neuropsichiatrici prevalentemente minori. Alla presenza di sintomatologia neurologica o psichiatrica non sempre corrisponde un reperto di danno cerebrale funzionale o strutturale evidenziabili con indagini strumentali. La SPECT si è rivelata un'indagine altamente sensibile, se pur scarsamente specifica nel descrivere i difetti di perfusione cerebrale. In alcuni pazienti abbiamo documentato l'insorgenza di vasospasmo cerebrale in risposta ad uno stimolo freddo periferico, espressione di un Raynaud d'organo. Il danno strutturale ischemico, probabilmente esito di un'alterazione funzionale quale la compromissione del flusso cerebrale regionale, è stato documentato nel 50%.

La diagnosi di impegno del SNC in corso di sclerodermia rimane, comunque, di difficile attuazione.

Le tecniche di neuroimaging non possono essere considerate indagini diagnostiche di impegno d'organo, ma possono rivelarsi utili per chiarire la possibile natura organica di un disturbo neuropsichiatrico o per una diagnosi differenziale con altre patologie.

È necessario ricorrere a diversi tests diagnostici, clinici, laboratoristici e strumentali per poter confermare o escludere la diagnosi di impegno cerebrale sclerodermico.

## RIASSUNTO

Scopo di questo studio è stato di valutare la possibile presenza di impegno del SNC in corso di sclerodermia. Abbiamo esaminato 16 pazienti affetti da sclerodermia, 9 di essi presentavano manifestazioni neurologica e psichiatrica (56,2%).

In 7 pazienti (43,5%) abbiamo rilevato un'alterazione della perfusione cerebrale all'indagine SPECT eseguita in condizioni basali, espressione di alterazione dell'emodinamica cerebrale. Lo stimolo freddo applicato alle mani ha determinato un ulteriore deterioramento di perfusione in 3 e la comparsa di un'ipoperfusione in 1 paziente. Il reperto è stato interpretato come espressione di un fenomeno di Raynaud d'organo.

All'analisi neuroradiologica mediante RMN o TC è stata riscontrata la presenza di danno cerebrale ischemico in 6 pazienti (37,5%) e di atrofia corticale in 10.

La SPECT documenta la possibile presenza di un danno funzionale, che potrebbe precedere l'instaurarsi di un danno strutturale. Ripetuti episodi di vasospasmo, come quelli che abbiamo documentato insorgere in risposta al freddo, attraverso un meccanismo di danno endoteliale, potrebbero determinare la comparsa di una lesione da ri-perfusione che, a sua volta, condurrebbe ad una fibrosi tissutale.

**Parole chiave:** Sclerodermia, SNC, flusso plasmatico cerebrale, risonanza magnetica cerebrale.

**Key words:** Systemic sclerosis, CNS, regional blood flow, magnetic resonance imaging.

## BIBLIOGRAFIA

- Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma. A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 1961; 84: 49-61.
- Gordon RM, Silverstein A. Neurologic manifestations in progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1970; 22: 126-34.
- Dierckx RA, Aichner F, Gerstenbrand F, Fritsch P. Progressive systemic sclerosis and nervous system involvement. A review of 14 cases. *Eur Neurol* 1987; 26: 134-40.
- Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1984; 11: 480-83.
- Ashworth B, Tait GBW. Trigeminal neuropathy in connective tissue disease. *Neurology* 1971; 21: 609-14.
- Kibler RF, Rose FC. Peripheral neuropathy in the "collagen diseases". A case of scleroderma neuropathy. *BMJ* 1960; 1: 1781-84.
- Quinones CA, Perry HO, Rushton JG. Carpal tunnel syndrome in dermatomyositis and scleroderma. *Arch Dermatol* 1966; 94: 20-5.
- Klimiuk PS, Taylor L, Baker RD, Jayson MIV. Auto-nomic neuropathy in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dia* 1988; 47: 542-45.
- Gottwald W, Benos J, Schmidt H. Nekrotisierende Encephalitis mit bemerkenswerter neurologisch-psychi-trischer Symptomatik bei "maligne" verlaufender dif-fuser Sklerodermie. *Hautarzt* 1973; 24: 342-47.
- Andonopoulos AP, Maraziotis T, Rigas G, Yarmenitis S, Papapetropoulos T. Multiple spontaneous intracere-bral hemorrhages in a patient with progressive systemic sclerosis. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65: 437-40.
- Kanzato N, Matsuzaki T, Komine Y, Saito M, Saito A, Yoshio T, Suehara M. Localized scleroderma associated with progressing ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999; 163: 86-9.
- Estey E, Lieberman A, Pinto R, Meltzer M, Ransohoff J. Cerebral arteritis in scleroderma. *Stroke* 1979; 10: 595-7.
- Wise TN, Ginzler EM. Scleroderma cerebritis, an unusual manifestation of progressive systemic sclerosis. *Dis Nerv Syst* 1975; 36: 60-2.
- Shiraishi H, Koizumi J, Suzuki T, Mizukami K, Tanaka Y, Sato T. Progressive systemic sclerosis with mental disorders. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45: 855-60.
- Muller N, Gizycki-Nienhaus B, Gunther W, Meurer M. Depression as a cerebral manifestation of scleroderma: immunological findings in serum and cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 1151-6.
- Piper WN, Helwig EB. Progressive systemic sclerosis - visceral manifestations in generalized scleroderma. *Arch Dermatol* 1955; 72: 535-46.
- Averbuch-Heller, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1292-5.
- Steven JL. Case of scleroderma with pronounced hemiatrophy of the face, body and extremities- death from ovarian tumor-account of the postmortem examination: a sequel. *Glasgow Med J* 1898; 50: 401. Quoted by Leinwand I, Duryea AW, Richter MN. In: Scleroderma (based on a study of over 150 cases). *Ann Int Med* 1954; 41: 1003-41.
- Heron E, Fornes P, Rance A, Emmerich J, Bayle O, Fiessinger JN. Brain involvement in scleroderma. Two autopsy cases. *Stroke* 1998; 29: 719-21.
- Heron E, Hernigou A, Chatellier G, Fornes P, Emmerich J, Fiessinger JN. Intracerebral calcification in systemic sclerosis. *Stroke* 1999; 30: 2183-5.
- Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Castaldi A, Sardanelli F, Accardo S, et al. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. *J Neurol Sci* 1997; 152: 63-71.
- Gastaud M, Dolisi C, Bermon S, Gaudin P, Defaw G, Ardisson JL. Short term effect of cold provocation on



- single breath carbon monoxide diffusing capacity in subjects with and without Raynaud's phenomenon. *Clin Exp Rheum* 1995; 13: 617-21.
23. Rey RH, Marrero G, Chwojnik A, Martinez J, Maldonado CL, Rodrigue S, Casabe H. Cold induced cardiac abnormalities in systemic sclerosis. *Medicina (B Aires)* 1955; 55: 289-94.
  24. Genereni S, Castellani S, Pellegrini M, Matteini M, Pignone A, Matucci M. ACE and altered renal autoregulation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40S: S296.
  25. How A, Dent PB, Liao SK, Denburg JA. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 789-95.
  26. Ferraccioli GF, Di Poi E, Di Gregorio F, Giacomuzzi F, Guerra UP. Changes in regional blood flow after a cold hand test in systemic lupus erythematosus patients with Raynaud's syndrome. *Lancet* 1999; 354: 2135-6.
  27. Isenberg DA, Meyrick-Thomas D, Snaith ML, McKernan RO, Royston JP. A study of migraine in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 30-2.
  28. Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, Manger B, Grebmeier J, Engelhardt A et al. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1253-62.
  29. Kao CH, Lan JL, Hsieh JF, Ho YJ, Chang Lai SP, Lee JK et al. Evaluation of cerebral blood flow with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO in primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Nucl Med* 1999; 40: 1446-50.
  30. Kao CH, Lan JL, Chang Lai SP, Chieng PU. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Sjogren's syndrome. *J Nucl Med* 1998; 39: 773-7.
  31. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faeli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology* 2000; 39 (12): 1366-73.
  32. Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986; 17: 817-30.
  33. Cespany T, Valikovics A, Fulesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L. Cerebral systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1994; 343: 1103.
  34. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *New Eng J Med* 1984; 310: 142-7.
  35. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma: clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 457-81.