

# L'applicazione clinica dei criteri diagnostici di McDonald 2017

**Vittorio Mantero**

Dipartimento di Neuroscienze, ASST Lecco

## Introduzione

La diagnosi di Sclerosi Multipla (SM) si fonda sia sulla storia e sull'andamento clinico del paziente, sia sulle immagini di Risonanza Magnetica (RM). Per poter porre una corretta diagnosi di SM è necessario che vi sia una concordanza tra questi due aspetti.

Nel corso degli anni si sono succeduti diversi criteri diagnostici con lo scopo di raggiungere una diagnosi di SM sempre più precisa ed il più precocemente possibile e poter quindi anticipare l'inizio del trattamento<sup>(1-3)</sup>.

Ciò è stato reso possibile grazie al miglioramento delle tecniche di RM e ad un maggior numero di studi clinici incentrati sulla diagnosi precoce.

I vecchi criteri diagnostici hanno introdotto i concetti di disseminazione nello spazio (DIS, *Dissemination in Space*) e disseminazione nel tempo (DIT, *Dissemination in Time*), la cui contemporanea presenza è indispensabile perché si possa formulare una diagnosi di SM. In tutti i criteri, oltre a dover dimostrare la DIS e la DIT, è necessario escludere tutte le altre pato-

logie che potrebbero spiegare i sintomi del paziente e le lesioni della sostanza bianca cerebrale (concetto di *no better explanation*).

Nei criteri del 2005 per la dimostrazione della DIS erano necessari almeno tre dei seguenti quattro fattori:

- una lesione captante gadolinio (Gd<sup>+</sup>) o 9 lesioni T2;
- una lesione sottotentoriale;
- una lesione juxtacorticale;
- tre lesioni periventricolari.

Per la DIT era necessaria, invece, una nuova RM che dimostrasse:

- la presenza di una nuova lesione Gd<sup>+</sup> a 3 mesi dall'esordio clinico, oppure;
- una nuova lesione T2 ad almeno 30 giorni.

Con questi criteri non era possibile porre una diagnosi di SM ad una prima RM, anche in presenza di numerose lesioni, ma era necessario attendere la comparsa di una nuova lesione ad

una successiva RM, con il risultato che spesso veniva rinviato anche per lungo tempo l'inizio del trattamento immunomodulante. Era possibile porre diagnosi di SM ad una prima RM solo qualora, in presenza di lesioni che soddisfacessero la DIS, il paziente avesse avuto sintomi suggestivi per patologia demielinizzante già ad un tempo "x" precedente la comparsa della sintomatologia, per cui aveva effettuato la prima RM. Ovvero la DIT era data da due differenti sintomi a due tempi diversi. I criteri diagnostici del 2010<sup>(3)</sup> hanno introdotto un importante cambiamento nell'approccio clinico al paziente con SM, consentendo una diagnosi ed un trattamento più precoci, senza perdere sensibilità e specificità nella diagnosi. Con questi criteri è stato anche modificato il concetto di sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*), ovvero un primo episodio clinico suggestivo di sclerosi multipla<sup>(4)</sup>.

Molti pazienti con un primo episodio clinico, che prima sarebbe stato classificato come CIS in attesa di un nuovo

episodio clinico e/o una nuova lesione alla RM, con i criteri 2010 hanno avuto subito diagnosi di SM e sono stati pertanto trattati precocemente.

Nei criteri del 2010 la DIS veniva semplificata potendo essere dimostrata dalla presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 aree del sistema nervoso centrale tra: periventricolare, juxtacorticale, sottotentoriale e midollo spinale. In questo modo, erano sufficienti 2 lesioni suggestive per demielinizzazione in due aree tipiche per dimostrare la DIS. Per quanto riguarda la DIT, invece, vi erano le maggiori novità, essendo dimostrabile in presenza di:

- una nuova lesione T2 o Gd<sup>+</sup> ad una RM di *follow-up* successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM;
- una lesione asintomatica Gd<sup>+</sup> ed una lesione non Gd<sup>+</sup> contemporaneamente a qualunque tempo (perciò anche alla RM basale).

Pertanto, con i criteri del 2010 era possibile per la prima volta formulare la diagnosi di SM al primo episodio clinico. Ad esempio, prendiamo un paziente senza precedenti clinici che presenti un episodio di mielite trasversa. Alla RM vi è la presenza contemporanea di una lesione Gd<sup>+</sup> juxtacorticale, una lesione T2 periventricolare ed una lesione Gd<sup>+</sup> nel midollo spinale. Una volta escluse altre possibili diagnosi, a questo paziente potrà essere diagnosticata una SM; infatti sono presenti sia la DIS (almeno una lesione in almeno due delle aree tipiche), sia la DIT (presenza contemporanea di una lesione Gd<sup>+</sup> e di una lesione non Gd<sup>+</sup>). Prima dei criteri del 2010, per la diagnosi sarebbe stato necessario attendere una nuova RM e

pertanto anche la terapia sarebbe stata procrastinata.

Nel 2016, il gruppo MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*) ha pubblicato un *Position Paper* condividendo delle linee guida aggiornate sui criteri radiologici nella SM<sup>(5)</sup>. In questo lavoro venivano proposte alcune importanti modifiche tra cui:

- tre o più lesioni anziché una sola per definire il coinvolgimento periventricolare per quanto riguarda la DIS;
- una lesione demielinizzante del nervo ottico va considerata per la DIS come ulteriore zona del sistema nervoso centrale;
- ampliamento del criterio di lesione juxtacorticale a corticale/juxtacorticale;
- nessuna distinzione tra lesione sintomatica o asintomatica sia per la DIS che per la DIT.

Alla fine del 2017, sono stati pubblicati i nuovi criteri di McDonald aggiornati, con le ultime modifiche<sup>(6)</sup>. Lo scopo del lavoro è quello di facilitare la diagnosi precoce di SM e di preservare la specificità dei criteri del 2010 riducendo la frequenza di misdiagnosi. I cambiamenti più importanti che vengono introdotti con i nuovi criteri sono 3:

- la presenza delle bande oligoclonali all'esame del liquor cefalorachidiano consente di formulare diagnosi di SM in presenza di DIS, consentendo di sostituire la DIT;
- non vi è più distinzione tra lesione Gd<sup>+</sup> sintomatica e asintomatica per soddisfare i criteri di DIS e DIT;
- la lesione corticale può essere utilizzata in associazione a quella sottocorticale per supportare la DIS.

Il gruppo che ha formulato i nuovi criteri ha deciso di non includere, al momento, la lesione del nervo ottico come quinta area tipica, in attesa di nuovi studi. Nella tabella 1 sono riassunte le differenze tra DIS e DIT nei criteri di McDonald del 2005, 2010 e 2017.

Dal punto di vista pratico, con i nuovi criteri di McDonald 2017 cosa cambia per un neurologo che si trova di fronte ad un paziente con un primo episodio clinico suggestivo per SM?

Riporto qui di seguito dei casi di alcuni pazienti tipo che si presentano per un primo episodio clinico sospetto per SM, analizzando le differenze nella diagnosi in base ai precedenti ed ai nuovi criteri. In tutti i casi riportati vi è un'anamnesi negativa per precedenti neurologici di rilievo e si considerano escluse altre condizioni che possano mimare una SM.

#### **Caso 1 - Paziente che giunge all'attenzione per ipoestesia e parestesie dalla linea mammillare verso il basso insorte da alcuni giorni.**

Alla RM encefalo si osserva presenza di lesioni iperintense T2 negli emisferi cerebellari, ponte, mesencefalo e periventricolari, nessuna delle quali dotata di *enhancement*. Alla RM del midollo presenza di una lesione intramidollare Gd<sup>+</sup> a livello D4.

In questo caso, sulla base dei criteri del 2005 non sarebbe stato possibile porre diagnosi di SM. Infatti era dimostrata la DIS ma non la DIT.

Anche sulla base dei criteri di McDonald 2010 non sarebbe stato possibile porre in questo paziente una diagnosi di SM: infatti la DIS risultava ampiamente dimostrata ma non era dimostrata la DIT. La lesione Gd<sup>+</sup> a livello di D4 appare infatti compatibile con i sintomi del paziente ed è da considerarsi sintomatica. Una nuova RM o una nuova sintomatologia neurologica

	CRITERI McDonald 2005	CRITERI McDonald 2010	CRITERI McDonald 2017
Disseminazione nello spazio (DIS)	Almeno 3 dei seguenti 4: a) una lesione Gd <sup>+</sup> o 9 lesioni T2 b) una lesione sottotentoriale c) una lesione juxtacorticale d) tre lesioni periventricolari	Presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 delle seguenti aree: a) periventricolare b) juxtacorticale c) sottotentoriale d) midollo spinale	Presenza contemporanea di una o più lesioni T2 in almeno 2 delle seguenti aree: a) periventricolare b) juxtacorticale o corticale c) sottotentoriale d) midollo spinale
Disseminazione nel tempo (DIT)	Una tra: a) una nuova lesione Gd <sup>+</sup> a 3 mesi dall'esordio clinico b) una nuova lesione T2 ad almeno 30 giorni	Una tra: a) una nuova lesione T2 o Gd <sup>+</sup> ad una RM di follow-up successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM b) presenza contemporanea di una lesione asintomatica Gd <sup>+</sup> ed una lesione non Gd <sup>+</sup> a qualunque tempo	Una tra: a) una nuova lesione T2 o Gd <sup>+</sup> ad una RM di follow-up successiva a quella basale, indipendentemente dal tempo intercorso tra le due RM b) presenza contemporanea di una lesione Gd <sup>+</sup> ed una lesione non Gd <sup>+</sup> a qualunque tempo c) la presenza di bande oligoclonali nel liquor, può sostituire la DIT in presenza di DIS

**Tabella 1.** La variazione delle definizioni di DIS e DIT nei criteri McDonald del 2005, 2010 e 2017.

sarebbero pertanto risultati indispensabili perché questo paziente potesse essere considerato affetto da SM e non da CIS. Con i criteri di McDonald 2017 sono dimostrati sia il criterio di DIS, sia quello di DIT e può pertanto essere posta diagnosi di SM ed avviato un trattamento, in quanto non vi è più distinzione tra la lesione Gd<sup>+</sup> sintomatica e asintomatica.

**Caso 2 - Paziente che giunge per parestesie all'emisoma di destra insorte da circa 15 giorni.**

Alla RM encefalo si osserva presenza di lesioni iperintense T2 nel ponte, corticali-sottocorticali e periventricolari, nessuna delle quali dotata di *enhancement*. Alla RM del midollo si constata presenza di due lesioni iperintense T2 intramidollari a livello C2 e C6-C7, senza *enhancement*. All'esame del liquor cefalorachiadiano riscontro di positività delle bande oligoclonali. Anche in questo caso, sulla base dei criteri del 2005 non sarebbe stato possibile porre diagnosi di SM. Infatti era

dimostrata la DIS ma non la DIT. Sulla base dei criteri di McDonald 2010 anche in questo paziente non sarebbe stato possibile porre una diagnosi di SM: infatti la DIS risultava ampiamente dimostrata ma non era dimostrata la DIT in assenza di lesioni captanti gadolinio o di sintomatologia precedente.

Come nel caso precedente, pertanto, una nuova RM con ulteriori lesioni o una nuova sintomatologia neurologica sarebbero risultati indispensabili perché questo paziente potesse essere considerato affetto da SM e non da CIS. Con i criteri di McDonald 2017, invece, è possibile porre la diagnosi di SM: infatti è dimostrato il criterio di DIS e la presenza delle bande oligoclonali nel liquor può sostituire il criterio di DIT.

**Caso 3 - Paziente che giunge per calo del virus in occhio destro insorto dal giorno precedente.**

Alla RM encefalo presenza di lesione Gd<sup>+</sup> a livello del nervo ottico destro e di una lesione iperintensa T2 bulbare destra non dotata di *enhancement*.

Sulla base dei criteri del 2005 non sarebbe stato possibile porre diagnosi di SM non essendo dimostrate né la DIS, né la DIT.

Anche con i criteri vigenti non è possibile dimostrare la DIS e la DIT. La lesione Gd<sup>+</sup> a livello del nervo ottico appare infatti compatibile con i sintomi del paziente ed è da considerarsi sintomatica, quindi non è dimostrabile la DIT. Inoltre, il nervo ottico non è considerato tra le zone tipiche per la SM e pertanto anche la DIS non è dimostrabile in presenza di una sola lesione sottotentoriale.

Una nuova RM con una lesione in una zona tipica per SM o una nuova sintomatologia neurologica risultano pertanto indispensabili perché questo paziente possa essere considerato affetto da SM e non da CIS.

Anche con i nuovi criteri la diagnosi di SM non può essere posta in quanto il nervo ottico non è una zona tipica e pertanto non è dimostrabile la DIS. I 3 casi esemplificativi presentati in questa sede dimostrano che con i nuo-

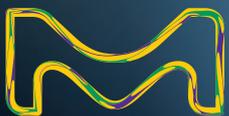
vi criteri di McDonald 2017 la diagnosi di SM viene ulteriormente semplificata rispetto a prima ed è resa in taluni casi ancora più precoce. Tale semplificazione dei criteri, grazie soprattutto alle tecniche di *imaging* sempre migliori ed a neurologi sempre più dedicati alla patologia, visto il numero di farmaci

sempre in aumento, rispecchia il motto del *Time is Brain*. È infatti di importanza fondamentale che la diagnosi di SM venga posta il prima possibile e la terapia avviata prima possibile. I futuri criteri terranno sicuramente in considerazione la possibilità di introdurre le lesioni del nervo ottico come nuova

area tipica per la diagnosi di SM. Inoltre è fondamentale un'uniformità di diagnosi in tutte le popolazioni, evitando diagnosi e trattamenti errati, anche tenendo conto del fatto che molti trattamenti sono caratterizzati da effetti sistemici a lungo termine non trascurabili e in parte ancora sconosciuti ■

## Bibliografia

1. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1):121-7.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
4. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):157-69.
5. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292-303.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NO/001/0318/0007 - 13/03/2018



Numero Verde  
**800-44.44.22**

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì  
dalle 08:00 alle 18:00  
Esclusivamente per assistenza tecnica

**Rebinfo**   
Dal 2004 sempre con te

Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**

**MERCK**