

Lo studio della via ottica nella sclerosi multipla

Silvia Miante

Centro Regionale Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Padova

La retina può essere considerata un “prolungamento” del Sistema Nervoso Centrale (SNC), condividendone l'origine embrionale e affinità importanti in termini anatomici. È caratterizzata, inoltre, da un *pattern* specifico di molecole di superficie e citochine, e da meccanismi immunologici simili a quelli presenti a livello dell'encefalo e del midollo spinale ⁽¹⁾. La via ottica, formata sia da sostanza bianca (nervi ottici, radiazione ottica), sia da sostanza grigia (corteccia visiva, nuclei genicolati laterali), costituisce una sede privilegiata per approfondire i complessi meccanismi infiammatori e neurodegenerativi che sottendono la patogenesi della Sclerosi Multipla (SM), all'interno di un sistema anatomicamente e funzionalmente ben definito. È noto che numerose patologie neurologiche oltre alla SM possono dare un coinvolgimento oculare, determinando la comparsa di sintomi che possono precedere anche di anni la diagnosi. Sembra, inoltre, che alterazioni retiniche possano essere

riscontrabili più precocemente rispetto a quelle che si possono rilevare a livello cerebrale. Per di più, la retina rappresenta una porzione del SNC facilmente accessibile per essere studiata *in vivo*, con il crescente sviluppo negli ultimi anni di metodiche non invasive come l'*Optical Coherence Tomography* (OCT), con un possibile impiego anche nella pratica clinica in termini diagnostici e prognostici.

La via ottica può essere suddivisa in due porzioni connesse tra loro a livello del nucleo genicolato laterale: (i) la via ottica anteriore, che comprende nervo ottico, chiasma e tratto ottico, e (ii) la via ottica posteriore, formata dalla radiazione ottica e dalla corteccia visiva (V1). Da un punto di vista strumentale, le due porzioni della via ottica possono essere studiate tramite l'OCT, per la parte anteriore, e la RMN cerebrale per la parte posteriore. Combinando le metodiche, è possibile valutare la presenza e l'entità del danno indotto dalla SM sull'intera via.

La via ottica è frequentemente colpita nella SM: la neurite ottica (NO) si può presentare sia all'esordio, sia durante la storia naturale di malattia; in particolare, la neurite ottica retrobulbare (NOR) rappresenta la prima manifestazione clinica in circa il 20% dei pazienti, mentre il 60% dei pazienti sviluppa almeno un episodio di NOR in corso di malattia ⁽²⁾. Inoltre, fino al 90% dei pazienti che non hanno mai riportato sintomatologia clinica compatibile con NO presenta lesioni a carico della via ottica all'esame autoptico ⁽³⁾. In tali pazienti, il coinvolgimento della via ottica può essere documentato anche *in vivo*, oltre che attraverso il riscontro di reperti obiettivabili al *fundus oculi*, da un aumento della latenza dell'onda P100 nei Potenziali Evocati Visivi (PEV) e da un'alterazione del campo visivo, anche attraverso l'esame con OCT. L'OCT è una tecnica di indagine morfologica non invasiva, riproducibile, poco costosa e ben tollerata, in grado di fornire informazioni

qualitative e quantitative sulla retina; per queste proprietà è stata paragonata a una biopsia retinica *in vivo* ⁽⁴⁾. Questa tecnica è stata introdotta nel 1991 per lo studio della patologia retinica e del disco ottico, mentre dalla fine degli anni '90 ha trovato applicazione nello studio della SM. L'OCT sfrutta un raggio di luce a bassa coerenza e analizza la luce riflessa dai tessuti per ottenere delle immagini in sezione della retina (tomogramma). Un *software* ricostruisce l'immagine della retina o del nervo ottico in 2D (*time domain*, TD-OCT) o in 3D e permette di distinguere tutti i 10 strati retinici con un margine d'errore di circa 4-6 μm ⁽⁵⁾.

Gli strati più studiati e maggiormente "informativi" per quanto riguarda la SM sono gli strati retinici interni, cioè lo strato delle fibre nervose retiniche (*Retinal Nerve Fiber Layer*, RNFL), lo strato delle cellule ganglionari (*Ganglion Cell Layer*, GCL), lo strato plessiforme interno (*Inner Plexiform Layer*, IPL) e lo strato nucleare interno (*Inner Nuclear Layer*, INL).

L'RNFL è formato dagli assoni non mielinizzati delle cellule ganglionari retiniche che, decorrendo parallelamente alla superficie della retina, convergono verso il disco ottico, dove passano attraverso la lamina cribrosa acquisendo il rivestimento mielinico e formando il nervo ottico. La più alta densità di assoni si trova a livello del fascio papillo-maculare, che rappresenta la porzione più informativa raccogliendo gli assoni delle cellule ganglionari maculari. Lo spessore dell'RNFL è soggetto ad una notevole variabilità inter-individuale e tende, inoltre, fisiologicamente, a ridursi per effetto dell'invecchiamento (circa 0.017% l'anno). In seguito alla neurite ottica

si può osservare un assottigliamento di questo strato soprattutto a livello temporale (circa -20 μm) ⁽⁴⁾. Tuttavia, anche nei pazienti senza storia clinica conclamata di NO è descritta una riduzione dell'RNFL nel tempo.

Il GCL contiene il soma delle cellule ganglionari retiniche con interposte cellule amacrine e astrocitiche. I dendriti delle cellule ganglionari contraggono sinapsi a livello dell'IPL con le cellule bipolari e le cellule amacrine. Il GCL viene generalmente analizzato insieme all'IPL (GCIPL o GCIP). Il GCIP, a differenza dell'RNFL, non risente della stasi del flusso asso-plasmatico, ed è pertanto informativo fin dalle fasi più precoci anche nei pazienti con neurite ottica, quando la misurazione dell'RNFL non è affidabile poichè inficiata dall'edema dell'infiammazione acuta. L'INL è formato da una varietà di cellule che costituiscono una rete neuronale complessa: le cellule bipolari, che collegano le cellule ganglionari retiniche con i fotorecettori; le cellule amacrine e le cellule orizzontali che si interconnettono con le sinapsi delle cellule bipolari, ganglionari e dei fotorecettori. In questo strato si trovano anche le cellule di Muller, che si distribuiscono dalla membrana limitante interna alla membrana limitante esterna. Le cellule di Muller mantengono l'omeostasi retinica, compreso il bilancio idrico, e si pensa svolgano un ruolo centrale nell'estensione del sistema glinfatico del SNC a livello della retina ⁽⁶⁾.

I meccanismi eziopatogenetici alla base dell'atrofia retinica nella SM, riscontrabile in pazienti con e senza storia di neurite ottica, non sono ancora del tutto chiariti. Sappiamo che la neurite ottica acuta causa la comparsa di una severa atrofia retinica, che si traduce in una riduzione del-

lo spessore dell'RNFL in media di 10-40 μm , apprezzabile con l'OCT a partire dai 3 mesi dall'evento (l'atrofia a livello del GCIP è invece quantificabile già a partire da 1 mese). Il meccanismo alla base di questo danno potrebbe essere il risultato di una degenerazione assonale retrograda (dal nervo ottico agli strati retinici), anche se non è escludibile un contributo di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica ⁽⁷⁾.

Esistono ad oggi, invece, pochi lavori che hanno studiato i pazienti senza storia di neurite ottica conclamata, esprimendo spesso risultati discordanti: alcuni Autori non hanno riscontrato un assottigliamento dell'RNFL, né del GCIP in pazienti studiati all'esordio di malattia ⁽⁸⁾, mentre altri hanno descritto una riduzione del GCIP ma non dell'RNFL (con OCT acquisito a circa 8 mesi dall'esordio clinico), concludendo per la presenza di una patologia retinica precoce anche in pazienti senza pregressa neurite ottica ⁽⁹⁾.

Quali potrebbero essere i meccanismi alla base del riscontro di atrofia delle fibre nervose retiniche in pazienti che non hanno mai sperimentato un episodio di neurite ottica?

Numerose ipotesi sono considerate, tra cui processi neurodegenerativi diffusi che coinvolgono anche i neuroni retinici parallelamente alla sostanza grigia cerebrale e meccanismi di degenerazione trans-sinaptica dovuti alla presenza di lesioni nella via ottica posteriore. Quindi, nel modello di degenerazione trans-sinaptica retrograda, un danno alla via ottica posteriore si trasmetterebbe per via trans-sinaptica alla retina, con conseguente atrofia degli strati retinici interni; viceversa, nel modello di degenerazione trans-sinaptica ante-

rograda, un episodio di neurite ottica potrebbe indurre, a distanza di tempo, una degenerazione a carico della via visiva posteriore.

Diversi studi hanno evidenziato come, infatti, nei pazienti con un precedente episodio di neurite ottica, il danno strutturale non rimanga confinato alla via ottica anteriore ma si propaghi posteriormente coinvolgendo la radiazione ottica ⁽¹⁰⁾ e la corteccia visiva ⁽¹¹⁾.

Nel 2014 Gabilondo *et al.* hanno riscontrato atrofia della corteccia visiva in pazienti con grave neurite ottica e, in minor misura, anche in quelli con neurite ottica di lieve entità. Secondo gli Autori, il volume della corteccia visiva, il valore dell'N-Acetil-Aspartato (NAA) alla spettroscopia nell'area visiva primaria e il volume delle lesioni all'interno della radiazione ottica influenzavano in modo significativo l'assottigliamento dell'RNFL, sia all'inizio, sia dopo un anno di *follow-up*, indipendentemente da altri fattori confondenti, come la neurite ottica ⁽¹²⁾.

Rocca *et al.* hanno analizzato l'effetto sulla radiazione ottica di lesioni locali e distali utilizzando tecniche di

diffusion MRI. I pazienti sono stati suddivisi in base alla storia clinica di neurite ottica e alla presenza di lesioni in T2 a carico della radiazione ottica; sono state quindi valutate differenze della *normal-appearing white matter* (NAWM) e della distribuzione topografica delle lesioni a carico della radiazione ottica. Da questo studio è emerso che le anomalie di diffusione a carico della NAWM della radiazione ottica erano più severe nei pazienti con lesioni in T2 a carico della radiazione ottica (RO+) e nei pazienti con storia di neurite ottica. Rispetto ai pazienti senza lesioni in T2 a livello della radiazione ottica (RO-), i pazienti con lesioni mostravano un *pattern* di alterazioni di diffusione più distribuito lungo la radiazione. Inoltre questi pazienti, con o senza storia di neurite ottica, mostravano alterazioni di diffusione nella porzione centrale della radiazione, in corrispondenza delle lesioni focali ⁽¹³⁾. Sulla base di questi dati, gli Autori concludevano che il danno a carico della radiazione ottica potesse essere attribuibile a due meccanismi diversi: (i) degenerazione walleriana in seguito alle

lesioni infiammatorie focali nella radiazione ottica e (ii) degenerazione trans-sinaptica secondaria al danno acuto nella via ottica anteriore.

Contro l'ipotesi dell'esistenza di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica, invece, uno studio di Raz *et al.*, condotto su una popolazione di pazienti con SM-RR ed episodio di neurite ottica, ha dimostrato che l'evento infiammatorio a carico del nervo ottico si trasmette al tratto ottico (degenerazione walleriana) ma non procede sino alla radiazione ottica ⁽¹⁴⁾. Questi risultati supporterebbero l'ipotesi che il danno a carico della radiazione ottica sia dovuto a meccanismi infiammatori locali indipendenti dalla via ottica anteriore, in accordo con quanto osservato da altri Autori.

Per quanto riguarda l'INL, numerosi studi hanno descritto la presenza di alterazioni di tale strato retinico, che può presentarsi transitoriamente ispessito anche in pazienti senza neurite ottica. Tale ispessimento si associa frequentemente al riscontro di edema maculare microcistico (soprattutto nei pazienti con NO). È stata inoltre descritta un'associazione



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Da sempre
ti siamo vicini.

Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



MERCK

tra l'ispessimento dell'INL all'OCT basale e l'attività infiammatoria di malattia (valutata come aumento del carico lesionale in T2 e delle lesioni gadolinio-captanti) e, viceversa, una riduzione di questo strato nel tempo in pazienti con un'ottimale risposta terapeutica (espressa come raggiungimento del NEDA), paragonabile alla "pseudoatrofia" descritta a livello cerebrale secondariamente all'avvio di alcuni DMDs ⁽¹⁵⁾.

In merito al possibile ruolo prognostico dell'OCT, inoltre, numerosi lavori hanno approfondito una possibile relazione tra l'atrofia degli strati retinici e la storia di malattia, in particolare per quanto riguarda la progressione della disabilità. Lo studio multicentrico dell'IMVISUAL Consortium del 2016 ha incluso più

di 800 pazienti per un *follow-up* medio di 2 anni ⁽¹⁶⁾. Gli Autori hanno individuato uno spessore di RNFL di 88µm all'OCT basale come *cut-off* predittivo di progressione di disabilità (misurata come peggioramento dell'EDSS): pazienti che presentavano all'entrata nello studio un RNFL <88µm avevano un rischio raddoppiato di aumento dell'EDSS nel *follow-up* successivo. A febbraio 2019, il gruppo di Calabresi ha ulteriormente ribadito la possibilità di sfruttare i parametri acquisiti con l'OCT come marcatori prognostici, dimostrando che il volume maculare totale basale può predire la disabilità nei successivi 10 anni ⁽¹⁷⁾.

Conclusioni

La letteratura a oggi non presen-

ta risultati uniformi, ma più spesso emergono dati disomogenei e discordanti. Questo è da imputare anche alle diverse caratteristiche delle popolazioni di studio, che spesso includono sia forme a ricadute e remissioni, sia forme progressive, pazienti con lunga storia di malattia, in trattamento con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori da molti anni, elevata disabilità. Si rendono pertanto necessarie ulteriori indagini, che dovrebbero privilegiare lo studio di popolazioni il più possibili omogenee, non trattate con DMDs, e all'esordio clinico di malattia. Con queste premesse, l'OCT si conferma una tecnica estremamente promettente, anche come possibile strumento diagnostico e prognostico nella pratica clinica ■

Bibliografia

1. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(1):44–53.
2. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(2):111–21.
3. Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology.* 1976;26(6, Part 2):26–8.
4. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921–32.
5. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A; OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci.* 2007; 263(1–2):3–14.
6. Petzold A. Retinal glymphatic system: an explanation for transient retinal layer volume changes? *Brain.* 2016; 139(11):2816–2819.
7. Costello F, Hodge W, Pan Yi, et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2008;14(7):893–905.
8. Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler.* 2016;22(7):893–900.
9. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2013;19(14):1887–95.
10. Kolasinski J, Stagg CJ, Chance SA, et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain.* 2012;135(Pt 10): 2938–51.
11. Audoin B, Fernando KTM, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain.* 2006;129(Pt 4):1031–9.
12. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(1):98–107.
13. Rocca MA, Mesaros S, Preziosa P, et al. Wallerian and trans-synaptic degeneration contribute to optic radiation damage in multiple sclerosis: a diffusion tensor MRI study. *Mult Scler.* 2013;19(12):1610–7.
14. Raz N, Bick A, Ben-Hur T, Levin N. Focal demyelinating damage and neighboring white matter integrity: an optic neuritis study. *Mult Scler.* 2015;21(5): 562–71.
15. Knier B, Schmidt P, Aly L, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(11):2855–2863.
16. Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):574–84.
17. Rothman A, Murphy OC, Fitzgerald KC, et al. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(2):222–32.