

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Dalla Costa G, Martinelli V, Sangalli F, Moiola L, Colombo B, Radaelli M, Leocani L, Furlan R, Comi G.

Prognostic value of serum neurofilaments in patients with clinically isolated syndromes

Neurology. 2019 Feb 12;92(7):e733–e741.

Objective	To assess the prognostic role of serum neurofilament light chains (NfL) for clinically defined multiple sclerosis (CDMS) and McDonald 2017 multiple sclerosis (MS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS).
Methods	We retrospectively analyzed data of patients admitted to our neurologic department between 2000 and 2015 for a first demyelinating event. We evaluated baseline serum NfL in addition to CSF, MRI, and clinical data.
Results	Among 222 patients who were enrolled (mean follow-up 100.6 months), 45 patients (20%) developed CDMS and 141 patients (63.5%) developed 2017 MS at 2 years. Serum NfL (median 22.0, interquartile range 11.6–40.4 pg/mL) was noticeably increased in patients with a recent relapse, with a high number of T2 and gadolinium-enhancing lesions at baseline MRI. Serum NfL was prognostic for both CDMS and McDonald 2017 MS, with a threefold and a twofold respective reduction in CDMS and 2017 MS risk in those patients with low and extremely low levels of NfL. The results remained unchanged subsequent to adjustment for such established MS prognostic factors as oligoclonal bands, Gd-enhancing lesions, and a high T2 lesion load at baseline MRI. NfL was associated with disability at baseline but not at follow-up.
Conclusions	Serum NfL have a prognostic value for CIS patient conversion to MS. NfL might play a twin role as biomarker in MS as peak level measurements can act as a quantitative marker of serious inflammatory activity, while steady-state levels can be a reflection of neurodegenerative and chronic inflammatory processes.

Nell'ambito più generale di una medicina di precisione, l'individuazione di attendibili biomarcatori diagnostici, prognostici e di risposta al trattamento è tra gli obiettivi prioritari della ricerca sulla sclerosi multipla (SM). Specifico interesse è rivolto ai neurofilamenti (Nf) come indicatori sia di danno assonale che di neurodegenerazione. In particolare, sempre più numerose evidenze suggeriscono che l'incremento liquorale/sierico delle catene leggere dei neurofilamenti (catene leggere, NfL - *light*) sia predittivo di una più rapida conversione da CIS (*clinically isolated syndrome*) a SM recidivante-remittente conclamata (SM-RR). Un'ulteriore conferma è nei risultati di uno studio retrospettivo del Centro di eccellenza del "San Raffaele" di Milano, coordinato dal Prof. Giancarlo Comi. Nella coorte arruolata, nei 186 pazienti con CIS (su 222 totali) che hanno sviluppato entro due anni SM conclamata, si sono rilevate concentrazioni sieriche di NfL significativamente più elevate rispetto ai pazienti che non hanno sviluppato SM (30.2 vs 9.7 pg/mL nel gruppo senza conversione; $P < 0.001$). Il dato necessita ovviamente di una validazione esterna in studi prospettici. La mancanza di validazione è un problema comune dei biomarcatori di malattie complesse come la SM, come sottolineato tra l'altro in un'interessante *review*

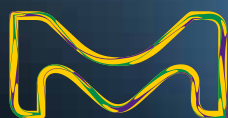
pubblicata su un recente numero di questa Rivista (Pontecorvo S, *et al.* Biomarcatori nella sclerosi multipla. SMILE 2018, 2 suppl – disponibile online nel sito della Rivista www.smilejournal.it).

Anche l'editoriale di commento alla ricerca italiana [Zetterberg H, *et al.* Serum neurofilament light and prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2019 Feb 12;92(7):313-314] segnala la necessità di validazione nel *real world*, oltre che di una standardizzazione dei metodi di misurazione e di un approfondimento su possibili fattori di confondimento, in particolare sugli incrementi età-correlati delle concentrazioni sieriche dei NfL e sulle loro fluttuazioni nelle varie fasi di malattia.

A tal proposito i ricercatori del "San Raffaele" segnalano altri significativi risultati del loro studio:

- nei pazienti con lesioni captanti gadolinio, le concentrazioni di NfL nel liquor correlano con quelle sieriche;
- le concentrazioni di NfL sono marcatamente più elevate nei pazienti con CIS che hanno manifestato una recente recidiva di malattia e hanno un elevato numero di lesioni T2 e gadolinio-captanti all'*imaging* di risonanza magnetica.

In definitiva, gli NfL sierici si confermano come potenziali biomarcatori di attività infiammatoria della malattia.



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOV/0318/0007 - 13/03/2018

REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente

- Informazioni e consigli
- Device
- Assistenza
- Servizi

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

Damasceno A, Dias-Carneiro RPC, Moraes AS, Boldrini VO, Quintiliano RPS, da Silva VAPG, Farias AS, Brandão CO, Damasceno BP, Dos Santos LMB, Cendes F.

Clinical and MRI correlates of CSF neurofilament light chain levels in relapsing and progressive MS

Mult Scler Relat Disord. 2019 Feb 5;30:149-153. [Epub ahead of print].

Background	A major aim in MS field has been the search for biomarkers that enable accurate detection of neuronal damage. Besides MRI, recent studies have shown that neuroaxonal damage can also be tracked by neurofilament detection. Nevertheless, before widespread implementation, a better understanding of the principal contributors for this biomarker is of paramount importance. Therefore, we analyzed neurofilament light chain (NfL) in relapsing (RMS) and progressive MS (PMS), addressing which MRI and clinical variables are better related to this biomarker.
Methods	Forty-seven MS patients underwent MRI (3T) and cerebrospinal fluid (CSF) sampling. We measured NfL concentrations using ELISA (UmanDiagnostics) and performed multivariable regression analysis to assess the contribution of clinical and MRI metrics to NfL.
Results	NfL correlated with previous clinical activity in RMS ($p < 0.001$). In RMS, NfL also correlated with Gad+ and cortical lesion volumes. However, after multivariable analysis, only cortical lesions and relapses in previous 12 months remained in the final model ($R^2 = 0.610$; $p = 0.009$ and $p = 0.00008$, respectively). In PMS, T1-hypointense lesion volume was the only predictor after multivariate analysis ($R^2 = 0.564$; $p = 0.012$).
Conclusions	CSF NfL levels are increased in RMS and associated with relapses and cortical lesions. Although NfL levels were correlated with Gad+ lesion volume, this association did not persist in multivariable analysis after controlling for previous clinical activity. We encourage controlling for previous clinical activity when testing the association of NfL with MRI. In PMS, the major contributor to NfL was T1-hypointense lesion volume.

Sulle correlazioni tra concentrazioni di NfL nel liquor, *imaging* di risonanza magnetica (MRI) e parametri clinici ha indagato anche un interessante studio brasiliano.

I dati ottenuti da una coorte non ampia (47 pazienti) confermano, all'analisi multivariata in soggetti con SM-RR, l'associazione tra NfL, lesioni corticali e recidive nei 12 mesi precedenti (attività clinica), ma non tra NfL e lesioni gadolinio-positivo.

Nei soggetti con SM progressiva l'unico predittore attendi-

bile appare il volume delle lesioni T1-ipo-intense all'MRI.

In altri termini, sembrerebbe dubbia l'attendibilità degli NfL liquorali come indice di per sé di attività di malattia e la valutazione della loro concentrazione deve necessariamente essere correlata – a giudizio degli Autori – ai “tradizionali” parametri clinici. Di fatto appare ancora lunga la strada da compiere per una validazione/standardizzazione e implementazione nella pratica clinica dei neurofilamenti come biomarcatori prognostici.