

La via ottica nella multipla pediatrica

Monica Margoni

Centro Regionale Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Padova

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) pediatrica (definita quando l'esordio clinico avviene prima dei 18 anni) rappresenta circa il 3-10% di tutti i casi di SM. Il decorso clinico della SM pediatrica differisce da quello dell'adulto sia per la frequenza di ricadute cliniche, sia per il recupero funzionale che ne consegue. Infatti, numerosi studi hanno riportato un tasso di ricaduta 2-3 volte più elevato rispetto alla SM con esordio nell'età adulta ed un raggiungimento della disabilità ad un'età più precoce, sebbene la progressione sia più lenta ⁽¹⁾.

Comprendere, e monitorare, i meccanismi di neurodegenerazione che sottendono la progressione di disabilità, risulta quindi essenziale per lo sviluppo di strategie di neuroprotezione nei bambini/adolescenti con SM.

La via ottica è frequentemente colpita nella SM. La neurite ottica (NO) si può presentare sia all'esordio clinico, sia durante la storia naturale di malattia. La neurite ottica retrobulbare (NORB) rappresenta una delle manife-

stazioni cliniche più frequenti all'esordio di malattia nella SM pediatrica ⁽²⁾. Studi autoptici hanno inoltre dimostrato lesioni a carico della via ottica in pazienti che non hanno mai riportato sintomatologia clinica compatibile con NO ⁽³⁾.

La via ottica, essendo formata sia da sostanza bianca (nervi ottici, radiazione ottica), sia da sostanza grigia (corteccia visiva, nuclei genicolati laterali), rappresenta quindi un modello anatomicamente e funzionalmente ben definito per studiare la complessa relazione esistente tra infiammazione e neurodegenerazione.

In particolare, la via ottica anteriore (nervo ottico, chiasma e tratto ottico) può essere indagata, oltre che attraverso il *fundus oculi*, i Potenziali Evocati Visivi (PEV) e lo studio del campo visivo, anche tramite una metodica morfologica non invasiva di recente introduzione, la tomografia a coerenza ottica (OCT, *Optical Coherence Tomography*). La via ottica posteriore (radiazione ottica e corteccia visiva), invece, può essere studiata tra-

mite tecniche di risonanza magnetica nucleare (RMN) convenzionali ed avanzate.

Anatomia della via ottica

La via ottica è formata da una catena di quattro neuroni:

- le cellule fotorecetttrici
- i neuroni bipolari
- le cellule ganglionari, i cui assoni formano lo strato delle fibre nervose della retina (RNFL) e quindi il nervo ottico, il chiasma e il tratto ottico
- i neuroni del nucleo genicolato laterale (NGL), che con i loro assoni costituiscono la radiazione ottica che giunge alla corteccia visiva.

La retina è una membrana nervosa sensitiva, estroflessione del diencefalo, composta da due strati: esternamente si trova lo strato pigmentato, internamente lo strato neuronale. I due strati sono adesi tra loro solamente a livello della papilla e dell'ora serrata, che a sua volta divide la retina in due porzioni funzionalmente distinte: la *pars optica*, posteriore, costituita dagli strati nervosi fotosensi-

bili e dall'epitelio pigmentato, e la pars cieca, anteriore, costituita esclusivamente da epitelio pigmentato.

Microscopicamente, la retina è una struttura stratificata nella quale si individuano dieci strati concentrici, che dall'esterno verso l'interno sono:

- Epitelio pigmentato
- Strato dei fotorecettori: coni e bastoncelli
- Membrana limitante esterna
- Strato nucleare esterno (ONL)
- Strato plessiforme esterno (OPL)
- Strato nucleare interno (INL)
- Strato plessiforme interno (IPL)
- Strato delle cellule ganglionari (GCL)
- Strato delle fibre nervose retiniche (RNFL)
- Membrana limitante interna.

I coni ed i bastoncelli sono le cellule fotorectrici e reagiscono alla luce in condizioni diverse. I coni sono responsabili dell'acuità visiva e della visione diurna (visione cromatica), i bastoncelli della visione in condizioni di scarsa luminosità (visione scotopica). Le cellule fotorectrici si localizzano sull'epitelio pigmentato, costituito da cellule cilindriche ricche di melanina. Questo strato è responsabile del trofismo dei fotorecettori; infatti, lo scollamento dello strato dei coni e dei bastoncelli dall'epitelio pigmentato determina la loro atrofia e, conseguentemente, porta a cecità.

I fotorecettori rappresentano il primo neurone della via ottica, il cui *soma* risiede nello strato nucleare esterno. A livello dello strato plessiforme esterno si trovano le sinapsi tra fotorecettori e cellule bipolari, mentre le connessioni trasversali sono garantite dalle cellule orizzontali. Le cellule bipolari, poi, contraggono sinapsi con le cellule ganglionari, il cui *soma* è localizzato nello strato omonimo.

Gli assoni delle cellule gangliari retiniche entrano nello strato delle fibre

nervose della retina (posto internamente al gangliare) e attraverso questo vanno a formare, in corrispondenza della papilla ottica, il nervo ottico. I loro dendriti entrano invece in sinapsi con le cellule amacrine e con le cellule bipolari dello strato plessiforme interno, situato esternamente, attraverso il quale ricevono informazioni visive raccolte dalle cellule recettoriali della retina (cellule dei coni e bastoncelli). Il nervo ottico, essendo formato dalla convergenza degli assoni delle cellule ganglionari, è considerato un'estroflessione del SNC. La lunghezza del nervo ottico varia da 45 a 50 mm, a seconda della posizione del chiasma ottico. Si distinguono quattro parti:

- intraoculare, di circa 0.5 mm
- orbitaria, di circa 25 mm
- intracanalicolare, di 7 mm
- intracranica, lunga circa 10 mm.

Il segmento intraoculare è composto dagli assoni delle cellule ganglionari retiniche che convergono nella papilla ottica. Gli assoni delle cellule ganglionari si uniscono per formare il tratto intraorbitario del nervo ottico, attraversano la lamina cribrosa, acquisiscono la guaina mielinica e proseguono all'interno del canale ottico (tratto intracanalicolare). Dopo l'emergenza dal canale, i due nervi procedono per circa 10 mm e, a livello della sella turcica, le fibre retiniche provenienti dall'emiretina nasale decussano e si uniscono alle fibre temporali del nervo ottico controlaterale, formando così il chiasma ottico. Posteriormente al chiasma, originano i due tratti ottici che veicolano le informazioni provenienti dall'emiretina temporale omolaterale e dall'emiretina nasale controlaterale. I tratti ottici si dirigono posteriormente e lateralmente, aggirando i peduncoli cerebrali, e contraggono sinapsi a livello del NGL.

A livello del NGL, il 90% delle fibre del tratto ottico entra in sinapsi con il quarto neurone della via ottica.

Il restante 10% procede caudalmente e medialmente senza interruzioni fino ai collicoli superiori, costituendo il substrato anatomico dei riflessi del tronco. Dal NGL originano gli assoni che formano le radiazioni ottiche di Gratiolet.

Le radiazioni ottiche sono costituite da due fasci di fibre nervose, una per ciascun emisfero, che giungono senza interruzioni sino alla corteccia visiva primaria del lobo occipitale, passando per i lobi parietale e temporale. Il fascio parietale forma l'ansa di Baum, che transita nel braccio retrolenticolare della capsula interna e si dirige al di sopra della scissura calcarina. Il fascio temporale, invece, si dirige anteriormente e lateralmente per poi piegare posteriormente e superiormente (*Meyer's loop*), gira intorno al corno temporale del ventricolo laterale e si porta al di sotto della scissura calcarina, percorrendo il tronco del lobo temporale (*temporal stem*).

La corteccia visiva primaria, detta anche area visiva 1 o area 17 della classificazione di Brodmann, occupa i labbri superiore e inferiore della scissura calcarina.

Tomografia a coerenza ottica (OCT)

La tomografia a coerenza ottica è una tecnica di indagine morfologica non invasiva, riproducibile, poco costosa e ben tollerata, in grado di ottenere, *in vivo*, informazioni qualitative e quantitative della retina ⁽⁴⁾ e per queste proprietà è stata paragonata ad una biopsia retinica *in vivo* ⁽⁵⁾.

Questa tecnica ha trovato applicazione nello studio della SM dalla fine degli anni '90.

L'OCT, inoltre, viene utilizzata nel-

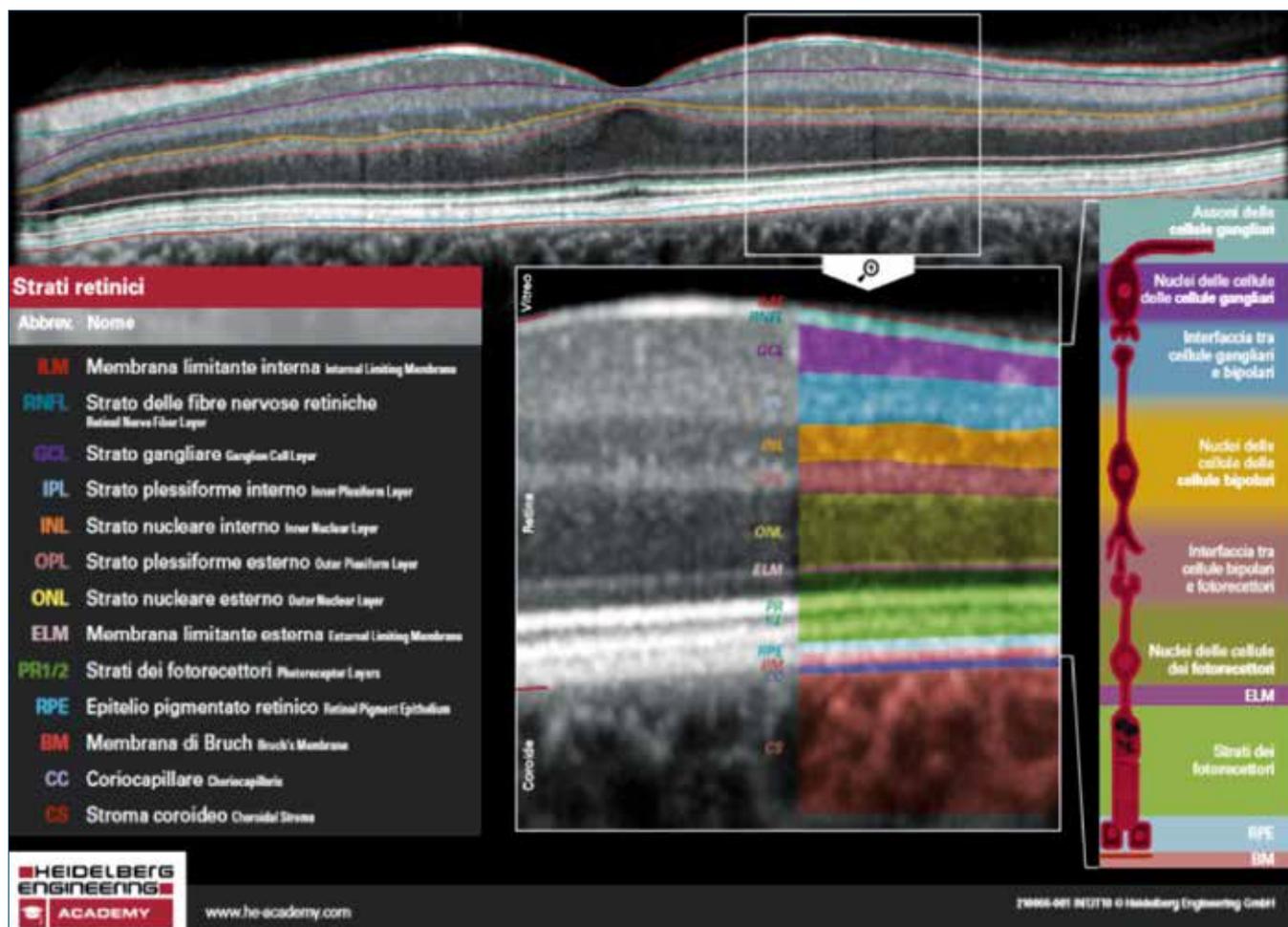


Figura 1. Scansione OCT centrata sulla fovea e ingrandimento che illustra la riproduzione dei 10 strati retinici. Adattato da SPECTRALIS®HRA+OCT, manuale d'uso. (Heidelberg Engeneering, Heidelberg, Germany).

la diagnosi e nel *follow-up* di numerose neuropatie ottiche (compressive, infiltrative, tossiche) e nella diagnosi differenziale di queste ultime con le retinopatie (corioretinopatia sierosa centrale, occlusione arteriosa e venosa retinica, glaucoma) (6-8). 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*, in seguito, 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 (9) (Fig.1). Tra questi strati l'RNFL è stato quello maggiormente studiato in varie patologie del sistema nervoso centrale,

inclusa la SM, perché è composto dagli assoni, privi di mielina, delle cellule retiniche ganglionari situate nello strato sottostante (GCL), che convergono a livello del disco ottico per formare il disco ottico (4).

Gli studi ad oggi pubblicati sulla SM pediatrica suggeriscono la presenza di alterazioni simili a quelle riportate in letteratura per i pazienti con esordio nell'età adulta.

Infatti, nel 2017 Graves *et al.* hanno riportato una riduzione del volume del GCL nei pazienti pediatrici senza storia di neurite ottica, suggerendo un *pattern* di danno retinico subclinico simile a quello riportato nell'adulto. Lo stesso studio ha osservato che gli occhi dei pazienti con storia pregressa di neurite ottica presentano vo-

lumi di GCL inferiori del 26% rispetto agli occhi non affetti da neurite ottica ($p < 0.001$) (10). Alcuni autori, inoltre, hanno osservato una riduzione dello spessore dell'RNFL e del GCIP (GCL+IPL) sia negli occhi affetti da neurite ottica, sia in quelli non affetti (11-13), già in seguito al primo evento clinico suggerendo che, come nella controparte adulta, i bambini/adolescenti con SM siano vulnerabili ad un danno assonale subclinico già nelle prime fasi di malattia.

Tuttavia, ad oggi, non sono stati ancora condotti studi longitudinali che siano andati ad esplorare la variazione dei parametri dell'OCT nel tempo e la loro correlazione con parametri clinici e neuroradiologici. Per tale ragione non è ancora possibile interpretare il

valore prognostico di questi parametri nella popolazione di pazienti affetta da SM pediatrica.

Processi neurodegenerativi e infiammatori a carico della via ottica

Negli ultimi due decenni, la ricerca si è concentrata sullo studio della via ottica per indagare la complessa relazione tra i processi neurodegenerativi e infiammatori che agiscono nella SM. In particolare, il frequente riscontro di atrofia retinica, anche in assenza di neurite ottica, ha portato all'elabora-

zione di diverse ipotesi patogenetiche. È stato ipotizzato che meccanismi di degenerazione trans-sinaptica, sia retrograda che anterograda, siano responsabili della trasmissione del danno dalla via ottica anteriore alla posteriore e viceversa.

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 anterograda, un episodio di neurite ottica

potrebbe indurre a distanza di tempo una degenerazione a carico della via visiva posteriore (Fig.2).

Infatti, diversi sono gli studi condotti sulla SM con esordio nell'adulto che hanno documentato come nei pazienti affetti da neurite ottica, il danno della via ottica anteriore si traduca in un danno sia nella radiazione ottica, sia nella corteccia visiva⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Contro l'ipotesi dell'esistenza di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica, altri studi hanno dimostrato come il danno a carico del nervo ottico si trasmetta al tratto ottico (de-

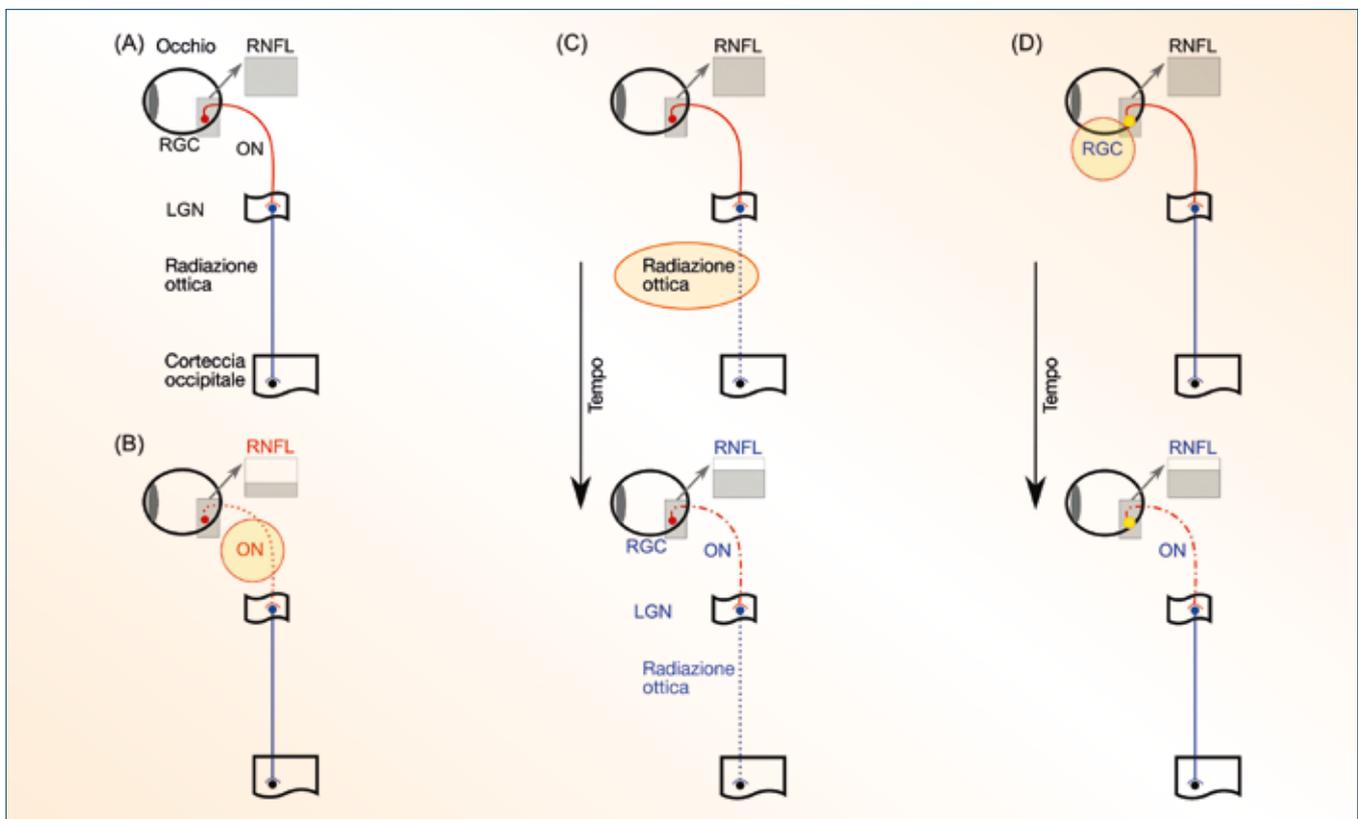


Figura 2. Un modello delle possibili correlazioni tra RNFL e SM. (A) Uno schema semplificato della via ottica umana. Dal GCL dipartono assoni amielinici che formano il RNFL (in grigio); tali fibre attraversano la sclera, diventano quindi mieliniche e formano il nervo ottico fino a giungere (previa decussazione delle fibre temporali nel chiasma, non mostrato) al corpo genicolato laterale (lateral geniculate nucleus, LGN) dove traggono sinapsi con il secondo neurone della via. Da qui dipartono assoni che attraversano la sostanza bianca profonda (radiazioni ottiche) per raggiungere la corteccia occipitale. (B) Nella SM, la neurite ottica provoca una perdita assonale diretta e acuta a carico del nervo ottico (linea rossa tratteggiata), con conseguente assottigliamento dell'RNFL. (C) Nella SM, lesioni all'interno delle radiazioni ottiche (linea blu tratteggiata) non determinano immediatamente un assottigliamento dell'RNFL, bensì causano una riduzione dell'RNFL in cronico mediante un meccanismo neurodegenerativo trans-sinaptico attraverso il LGN. Con il tempo, infatti, la degenerazione assonale trans-sinaptica provoca una modesta perdita assonale a livello del nervo ottico (linea rossa tratteggiata) e una lieve riduzione dell'RNFL (riquadro grigio). (D) La progressiva perdita di cellule ganglionari retiniche (RGCs) (punto giallo) è il probabile risultato di cambiamenti cronici nelle stesse vie ottiche anteriori nella SM e provoca una modesta riduzione dell'RNFL (casella grigia). Si noti che (C) e (D) si verificano in assenza di una neurite ottica. Adattata da Petzold A et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921-32.

generazione walleriana), ma non proceda sino alla radiazione ottica⁽¹⁷⁾. Nel 2019 Datta *et al.*⁽¹⁸⁾ hanno condotto uno studio su una coorte di 20 pazienti con SM ad esordio pediatrico, con una durata di malattia di 3,1 anni. In questo studio gli Autori hanno esplorato le correlazioni esistenti tra i parametri di OCT, il danno macroscopico e microscopico (indagato tramite *Diffusion Tensor Imaging*) della radiazione ottica, ed il volume della corteccia visiva e globale. Dall'oro studio emerge che i parametri di OCT non correlano né con l'atrofia

cerebrale globale, né con lo spessore della corteccia visiva, né con i parametri di diffusione nella radiazione ottica. Gli Autori hanno dimostrato, tuttavia, che il carico lesionale in T2 nella radiazione ottica correla con una diminuzione dei valori di *Fractional Anisotropy* (FA) nella radiazione ottica e che questa si associa ad una riduzione dello spessore della corteccia visiva. Pertanto, questo studio non ha supportato l'esistenza di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica nella popolazione di SM ad esordio pediatrico.

Conclusioni

Ulteriori studi con una ampia coorte di pazienti sono necessari per comprendere la complessa relazione fra neurodegenerazione ed infiammazione che sottende il danno della via ottica nella SM pediatrica. In particolare, studi longitudinali sono necessari per comprendere la correlazione dei parametri di OCT con i parametri clinici e neuroradiologici. In quest'ottica, l'OCT potrebbe rappresentare una metodica con un potenziale valore prognostico e di utilità nel monitoraggio dei pazienti affetti da SM pediatrica ■

Bibliografia

- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2603-13.
- Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al; Italian iMedWeb Registry and the MSBase Registry. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol.* 2017;81(5):729-39.
- Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology.* 1976;26(6 PT 2):26-8.
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
- 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.
- Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, et al. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):145-51.
- Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, et al. Macular Thickness as a Potential Biomarker of Mild Alzheimer's Disease. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1149-51.e3.
- 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.
- Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2011;20(8):470-6.
- Graves JS, Chohan H, Cedars B, et al. Sex differences and subclinical retinal injury in pediatric-onset MS. *Mult Scler.* 2017;23(3):447-55.
- Waldman AT, Liu GT, Lavery AM, et al. Optical coherence tomography and visual evoked potentials in pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e356.
- Yeh EA, Marrie RA, Reginald YA, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Functional-structural correlations in the afferent visual pathway in pediatric demyelination. *Neurology.* 2014;83(23):2147-52.
- Wilbur C, Reginald YA, Longoni G, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Early neuroaxonal injury is seen in the acute phase of pediatric optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101387.
- Audoin B, Fernando KT, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain.* 2006;129(Pt 4):1031-9.
- Gabilondo I, Martinez-Lapiscina EH, Martinez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(1):98-107.
- 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.
- Raz N, Bick AS, Ben-Hur T, Levin N. Focal demyelinating damage and neighboring white matter integrity: an optic neuritis study. *Mult Scler.* 2015;21(5):562-71.
- Datta R, Sollee JR, Lavery AM, et al. Effects of optic neuritis, T2 lesions, and microstructural diffusion integrity in the visual pathway on cortical thickness in pediatric-onset multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2019;29(6):760-70.