

# I nuovi criteri diagnostici per la sclerosi multipla (McDonald 2017) e il loro impatto nel *real world setting*

**Ilaria Cerillo**

Neurologo libero-professionista, Napoli

## Premessa

La diagnosi di Sclerosi Multipla (SM) si è continuamente evoluta nel tempo fin dalla sua prima descrizione nel 1868 da parte di Jean Martin Charcot. Da questa iniziale descrizione, i criteri diagnostici sono stati influenzati dalla crescente disponibilità di nuove indagini paracliniche di supporto, inclusi i potenziali evocati visivi e sensitivi <sup>(1)</sup>, le bande oligoclonali liquorali <sup>(2)</sup> e, più drammaticamente e in anni relativamente recenti, dai progressi nell'*imaging* di

risonanza magnetica (MRI).

Le notevoli rivelazioni dei primi studi di RM nella storia naturale della SM sono state la forza trainante che ha portato alla definizione dei primi criteri di McDonald del 2001 <sup>(3)</sup>.

Le successive correlazioni clinico-radiologiche, supportate da una migliore tecnologia, hanno influito in modo significativo sulle revisioni del 2005 e del 2010 <sup>(4,5)</sup> e, più recentemente, del 2017 operate dal *Panel* internazionale sulla diagnosi nella SM <sup>(6)</sup> (Tab. 1).

## Dal 2010 al 2017: cosa è cambiato?

Le revisioni ai criteri del 2010 sono state motivate dalla scoperta di nuovi dati in varie aree di interesse: la necessità di applicare i criteri a popolazioni differenti, la diagnosi differenziale con altre patologie come quelle dello spettro della neuromielite ottica; la diagnosi in individui con presentazioni diverse da una tipica sindrome clinicamente isolata (CIS); la frequenza e le conseguenze di diagnosi errate;

	NUMERO DI LESIONI CON EVIDENZA CLINICA OBIETTIVA	DATI ADDIZIONALI NECESSARI PER LA DIAGNOSI DI SM
≥ 2 attacchi clinici	≥ 2	Nessuno
≥ 2 attacchi clinici	1 (così come l'evidenza di un precedente attacco coinvolgente un sito anatomico distinto)	Nessuno
≥ 2 attacchi clinici	1	DIS (attacco clinico addizionale in un sito anatomico distinto)
1 attacco clinico	≥ 2	DIT (attacco clinico addizionale, RM o bande oligoclonali)
1 attacco clinico	1	DIS e DIT

Tabella 1. Criteri di McDonald 2017 (Adattata e modificata da Ref. 6).

test liquorali e altre indagini paracliniche che potrebbero essere usati per diagnosticare la SM; la proposta di revisione dei criteri di RM avanzata nel 2016 dal gruppo MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*) (Tab. 2).

### Bande oligoclonali

I criteri di McDonald del 2010 hanno posto poca enfasi sull'importanza delle bande oligoclonali liquorali per la diagnosi di SM, sebbene esse siano state riconosciute come indicatore accurato della sintesi di IgG intratecali e quindi

come valido supporto diagnostico. Esse possono ora sostituire la disseminazione temporale (DIT) in una CIS in cui sia stata già dimostrata la disseminazione spaziale (DIS). Esistono prove sufficienti che, negli adulti con CIS, controllando per variabili cliniche, demografiche e radiologiche, le bande oligoclonali sono un predittore indipendente di una seconda ricaduta <sup>(7)</sup>.

Il *Panel* raccomanda che, con una presentazione tipica di CIS, la soddisfazione dei criteri clinici o di RM per la DIS, e in assenza di una spiegazio-

ne alternativa, la dimostrazione della presenza di bande oligoclonali liquorali consente una diagnosi di SM anche se i risultati della RM al basale non soddisfano i criteri per la DIT e in assenza di un secondo attacco o di una nuova lesione o attività di malattia all'*imaging* seriato. Ciò consente di considerare le bande oligoclonali in sostituzione della DIT.

Dati di valutazione per il rilevamento delle bande oligoclonali in campioni di riferimento di soggetti affetti da SM e altri disordini neurologici in-

	McDONALD 2001	McDONALD 2005	McDONALD 2010	McDONALD 2017
	≥ 3 delle seguenti	≥ 3 delle seguenti	≥ 1 lesione in ciascuna delle ≥ 2 localizzazioni caratteristiche	≥ 1 lesione in ciascuna delle ≥ 2 localizzazioni caratteristiche
<b>DIS (disseminazione nello spazio)</b>	9 lesioni in T2 o 1 assumente contrasto 3 o più lesioni periventricolari 1 o più lesioni juxtacorticali 1 o più lesioni infratentoriali 1 lesione midollare può sostituirne una cerebrale	9 lesioni in T2 o 1 assumente contrasto 3 o più lesioni periventricolari 1 o più lesioni juxtacorticali 1 o più lesioni infratentoriali 1 lesione midollare può sostituirne una infratentoriale Le lesioni midollari, di qualsiasi numero, possono essere incluse nel conteggio delle lesioni totali	Periventricolare Juxtacorticale Infratentoriale Midollo spinale Tutte le lesioni sintomatiche escluse quelle del tronco e midollari	Periventricolare Juxtacorticale Infratentoriale Midollo spinale Tutte le lesioni sintomatiche sono incluse
<b>DIT (disseminazione nel tempo)</b>	1 lesione assumente contrasto ad almeno 3 mesi da un evento CIS 1 nuova lesione in T2 relativa a una precedente RM almeno 3 mesi dopo una CIS	1 lesione assumente contrasto ad almeno 3 mesi da un evento CIS 1 nuova lesione in T2 relativa a una precedente RM almeno 30 giorni dopo una CIS	Una nuova lesione in T2 in una RM di <i>follow-up</i> indipendentemente dalla RM al basale La presenza contemporanea di lesioni asintomatiche assumenti e non assumenti contrasto	Una nuova lesione in T2 in una RM di <i>follow-up</i> indipendentemente dalla RM al basale La presenza contemporanea di lesioni sintomatiche e asintomatiche assumenti e non assumenti contrasto Le lesioni del nervo ottico rappresentano un'eccezione

**Tabella 2.** Evoluzione dei criteri di risonanza per la disseminazione nello spazio e nel tempo (Adattata e modificata da Ref. 7).

fiammatori e non infiammatori indicano una sensibilità analitica del 92,8% (IC 95%: 88,6-95,5; basato su 8.205 test) e una specificità del 94,1% (IC 95%: 90,9-96,2) <sup>(8)</sup>. Le bande oligoclonali possono essere ritrovate in almeno altre 30 malattie. La specificità diagnostica clinica delle bande oligoclonali si riduce, dunque, dal 94% (11.136 pazienti) in confronto a controlli sani e soggetti con malattie neurologiche non infiammatorie, al 61% (2.331 pazienti) in confronto a soggetti con malattie infiammatorie <sup>(9)</sup>.

Pertanto, le indagini liquorali possono anche suggerire diagnosi alternative (soprattutto la neuromielite ottica, ma anche la malattia di Lyme, l'encefalite da HIV, le sindromi paraneoplastiche, i linfomi) e in particolare in presentazioni atipiche di CIS, rivelando, ad esempio, un'elevata conta leucocitaria o l'assenza di bande oligoclonali, aumentando così la specificità analitica e contribuendo ad evitare diagnosi errate (Tab. 3).

Le presentazioni atipiche includono: neurite ottica bilaterale, neurite ottica con scarso recupero della visione, paralisi completa di sguardo o oftalmoplegia fluttuante, nausea, vomito o singhiozzo intrattabili, mielite tra-

sversa completa, encefalopatia, declino cognitivo subacuto, fatica isolata, cefalea o meningismo, sintomi costituzionali <sup>(10)</sup>.

Pertanto, nei criteri di McDonald del 2017, il *Panel* raccomanda l'esecuzione di una puntura lombare nei seguenti casi:

- in presenza di un'inequivocabile evidenza clinico-radiologica di SM;
- quando vi è una presentazione non classica, inclusa la SM progressiva;
- quando vi è una presentazione clinica, radiologica e laboratoristica atipica per SM;
- in popolazioni specifiche <sup>(7)</sup>.

#### **Lesioni sintomatiche come evidenza di DIS e DIT**

In precedenza, le lesioni sintomatiche in un paziente con CIS del tronco-encefalo o del midollo spinale non potevano essere considerate come prova di DIS o di DIT, per evitare il cosiddetto doppio conteggio. Studi recenti hanno dimostrato che l'inclusione di lesioni sintomatiche nella determinazione della DIS o della DIT aumenta la sensibilità diagnostica con una piccola o nulla riduzione della specificità ed è stata proposta nei criteri MAGNIMS 2016. In base a questi da-

ti, il gruppo di esperti ha raccomandato di includere le lesioni sintomatiche e asintomatiche nella determinazione della DIS e della DIT. Un'eccezione è rappresentata dalle lesioni del nervo ottico in un soggetto affetto da neurite ottica, poiché il gruppo di esperti ha ritenuto che vi fossero prove insufficienti a sostenere l'inclusione del nervo ottico come sito per determinare la DIS in questi pazienti <sup>(8)</sup>.

#### **Lesioni corticali equivalenti alle lesioni juxtacorticali**

Secondo i criteri di McDonald del 2010, la DIS può essere stabilita con almeno una lesione in T2 in almeno due delle quattro localizzazioni caratteristiche della malattia (juxtacorticale, periventricolare, infratentoriale e midollare). È ormai noto da studi patologici che il coinvolgimento della corteccia e della sostanza grigia profonda è estensivo nella SM; le lesioni corticali possono essere subpiali, intracorticali, leucocorticali (alla giunzione sostanza grigia-sostanza bianca) e juxtacorticali. Le lesioni corticali sono difficili da rilevare nelle immagini di risonanza convenzionali da 1,5 o 3 Tesla.

Dato che la RM routinaria non può

### **CONSIDERAZIONI PER EVITARE UNA DIAGNOSI ERRATA DI SCLEROSI MULTIPLA**

1. Riconoscere che i criteri di McDonald non sono stati sviluppati per differenziare la SM da altre malattie, ma per individuare la malattia in soggetti con CIS tipica quando le altre condizioni sono state con ogni probabilità escluse
2. L'integrazione dei dati derivanti dalla storia, l'esame clinico, l'*imaging* e le indagini di laboratorio sono fondamentali per indirizzare una corretta diagnosi ed escludere diagnosi alternative
3. In assenza di una CIS tipica, la diagnosi di SM dev'essere posta con cautela e confermata da un *follow-up* clinico-radiologico
4. Bisogna adoperare cautela nell'accettare un evento come un attacco clinico in assenza di un'evidenza obiettiva certa
5. Eseguire una RM midollare e un esame del liquor se necessario

**Tabella 3.** Come evitare diagnosi errata di SM (Adattata e modificata da Ref. 6).

distinguere tra lesioni corticali e juxtacorticali nella SM, è stato raccomandato dal gruppo MAGNIMS di utilizzare un solo termine, "corticale/juxtacorticale", per i criteri diagnostici aggiornati. Il gruppo ha anche considerato l'inclusione delle lesioni corticali nell'iter diagnostico. Quando sono utilizzate sequenze specializzate per l'osservazione della sostanza grigia corticale (come la *Double Inversion Recovery*, DIR), è stato dimostrato che la presenza di una o più lesioni intracorticali è un predittore indipendente per lo sviluppo di SM clinicamente definita. L'accuratezza dei criteri diagnostici di RM migliora quando si considerano le lesioni intracorticali per la determinazione della DIS, con una precisione dell'81% <sup>(11)</sup>.

### Applicazione ai sottotipi di SM

La classificazione dei fenotipi clinici della malattia del 2013 <sup>(12)</sup> ha mantenuto la distinzione tra SM ad esordio con ricadute e SM con decorso progressivo. La classificazione rivista ha incorporato un'ulteriore categorizzazione in forma "attiva" o meno (basata su ricadute cliniche o sull'attività di malattia alla RM) e progressiva o meno (basata sulla valutazione clinica

della disabilità). L'intento era quello di valutare nel tempo e classificare (e riclassificare secondo necessità) in base al decorso della malattia in un periodo di tempo precedente (ad esempio, 1 anno). Il *Panel* raccomanda di specificare un decorso di malattia non appena la diagnosi di SM è stata posta e di rivalutarlo periodicamente sulla base dei dati accumulati.

### Applicazione dei nuovi criteri diagnostici alla *real-life*

Nella pratica clinica, i criteri di McDonald 2017 hanno apportato alcuni vantaggi sostanziali rispetto ai precedenti <sup>(13)</sup>.

La prima implicazione è l'anticipazione della diagnosi di SM, possibile all'esordio, laddove, in precedenza, sarebbe stata posta diagnosi di CIS; in secondo luogo, la possibilità di dimostrare la DIT con lesioni attive sintomatiche o con le bande oligoclonali nella CIS.

Schwenkenbecher *et al.* <sup>(14)</sup> hanno studiato l'effetto dell'applicazione dei criteri di McDonald del 2010 e del 2005 sulla sensibilità diagnostica in 325 pazienti con un evento clinico suggestivo di demielinizzazione trattati tra il 2010 e il 2015. Centotrentasei pazienti

(42%) hanno ricevuto diagnosi di SM definita quando sono stati applicati i criteri del 2010, mentre ciò è avvenuto solo in 70 pazienti (22%), quando sono stati applicati i criteri del 2005. Applicando i criteri del 2017 sulla stessa coorte, è stata possibile la diagnosi di SM al tempo del primo evento clinico in altri 78 pazienti, per un totale di 214 pazienti (66%). Sedici dei 78 pazienti con nuova diagnosi di SM presentavano lesioni sintomatiche alla RM (15 al midollo spinale, 1 nel tronco-encefalo). Quattordici di questi 16 pazienti avevano bande oligoclonali nel liquor e, quindi, hanno ulteriormente soddisfatto il nuovo criterio per la DIT. Settantasei delle 78 persone di nuova diagnosi presentavano un test per le bande oligoclonali positivo. Pertanto, applicando i criteri di McDonald 2017, la SM può essere diagnosticata più frequentemente al momento del primo evento clinico e basandosi principalmente sulla positività delle bande oligoclonali; ciò indica l'importanza dell'analisi del liquor.

### SM primaria progressiva

Una diagnosi di SM primaria progressiva può essere posta con l'evidenza di una singola lesione sintomatica

IT/NOVNI/0719/0002 - 08/07/2019

**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**

infratentoriale, periventricolare, corticale o juxtacorticale, con almeno 1 anno di progressione di malattia e con il riscontro di bande oligoclonali nel liquor.

La sclerosi solitaria progressiva è un termine proposto per descrivere una rara condizione in cui si sviluppa un disturbo motorio progressivo attribuibile ad una singola lesione demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) localizzata in un'area critica lungo il tratto corticospinale del midollo spinale, del tronco encefalico, della sostanza bianca sottocor-

tale. I pazienti con sclerosi solitaria non soddisfano i criteri di McDonald, in particolare per la DIS. Tuttavia, se i nuovi criteri sono applicati al più grosso studio di soggetti con sclerosi solitaria progressiva ( $n=30$ )<sup>(15)</sup>, la presenza di lesioni infratentoriali sintomatiche consentirebbe di diagnosticare la malattia in 8 (27%) di questi pazienti. Questo ha implicazioni importanti per i pazienti con sclerosi solitaria progressiva, in quanto consentirebbe ad alcuni di essi di essere idonei alla somministrazione di farmaci approvati per la forma primaria.

Il requisito di almeno due lesioni midollari per la diagnosi di SM primaria progressiva è stato introdotto nel 2000 nel tentativo di assicurare un'elevata specificità per pazienti con una RM cerebrale nella norma<sup>(16)</sup>; tuttavia, la maggior parte dei pazienti con SM primaria progressiva sperimenta la progressione in forma di una mielopatia.

Pertanto, ad una lesione midollare dovrebbe probabilmente essere dato un peso analogo a quello di una singola lesione in un'altra localizzazione (ad esempio, la corteccia) ■

## Bibliografia

- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965; 122:552-68.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13(3):227-31.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 24:48-54.
- Thompson AJ, Reingold SC, Cohen JA; International Panel on Diagnosis of Multiple Sclerosis. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis - Authors' reply. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):499-500.
- Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2013;262(1-2):1-10.
- Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336-46.
- Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, et al. Intracortical lesions Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(22):1988-94.
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
- Mantero V, Abate L, Balgera R, et al. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol.* 2018;14(3):387-92.
- Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, et al. McDonald Criteria 2010 and 2005 Compared: Persistence of High Oligoclonal Band Prevalence Despite Almost Doubled Diagnostic Sensitivity. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9). pii: E1592.
- Keegan BM, Kaufmann TJ, Weinschenk BG, et al. Progressive solitary sclerosis. Gradual motor impairment from a single CNS demyelinating lesion. *Neurology.* 2016;87(16):1713-19.
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol.* 2000;47(6):831-5.