

# Valutazione del rischio di conversione da sindrome radiologicamente isolata a sclerosi multipla mediante studio del *dual-task cost*

Vincenzo Dattola

U.O.C. di Neurologia - Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli" - Reggio di Calabria

## Background

Vari reperti inaspettati ed anormali possono, occasionalmente, essere individuati nella sostanza bianca del cervello in corso di un esame di risonanza magnetica (RM) effettuato per motivi diversi da approfondimento diagnostico in corso di sospetta sclerosi multipla (SM) <sup>(1)</sup>.

I risultati della risonanza magnetica che suggeriscono una malattia demielinizzante in soggetti senza i tipici sintomi della SM, in presenza di un esame neurologico nella norma, sono definiti come sindrome radiologicamente isolata (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*) <sup>(2)</sup>. Circa i due terzi delle persone con RIS mostrano una progressione radiologica e un terzo sviluppa sintomi neurologici al *follow-up* a 5 anni <sup>(3)</sup>.

Le lesioni del midollo spinale e la presenza di bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale sono importanti fattori predittivi della conversione clinica <sup>(3,4)</sup>.

I sintomi comuni della SM sono le disfunzioni motorie (come *deficit*

dell'andatura e dell'equilibrio), così come i disturbi cognitivi (come la riduzione della velocità di elaborazione cognitiva). In particolare, un'alterazione dell'equilibrio è stata individuata nell'85% dei pazienti affetti da SM, anche in assenza di disabilità clinica <sup>(5)</sup>. Il 65% circa dei pazienti ha, inoltre, mostrato *deficit* cognitivi <sup>(6)</sup> che possono manifestarsi all'inizio del decorso della malattia <sup>(7)</sup>. Un danno cognitivo, con medesimo profilo di quello dei pazienti con SM, è stato riscontrato anche in soggetti con RIS <sup>(8)</sup>. In uno studio di Dattola et al. del 2017 <sup>(9)</sup> è stato dimostrato che la valutazione simultanea di un *deficit* motorio e cognitivo può essere considerata un *marker* di malattia più sensibile rispetto al semplice esame neurologico o neuropsicologico, quando effettuati separatamente. In tale studio soggetti con RIS mostravano alterazioni dell'equilibrio, durante lo svolgimento di un compito cognitivo (*dual task cost*), con una frequenza maggiore rispetto a soggetti con esame RM privo di alterazioni. In questo studio, è

stato ipotizzato che la presenza di un *dual task cost* (DTC) in soggetti con RIS potesse rappresentare un ulteriore fattore predittivo di conversione in SM definita.

## Metodi

### Popolazione e procedura dello studio

Un totale di 20 soggetti con RIS (11 donne e 9 uomini, età media 33,8 anni, *range*: 24-42 anni) sono stati reclutati da due Centri SM a Messina e Reggio di Calabria. Questi soggetti sono giunti alla nostra attenzione dopo aver effettuato una RM cerebrale convenzionale da 1,5 T (eseguita una media di 3 anni prima) per varie condizioni mediche non indicative di SM, cioè cefalea ( $n = 15$ ), incidente stradale ( $n = 4$ ) e soggetto di controllo in protocollo di ricerca ( $n = 1$ ).

Anomalie cerebrali della sostanza bianca sono state inizialmente identificate da un neuroradiologo e successivamente esaminate da uno specialista di SM per garantire il soddisfacimento dei criteri di Okuda per

RIS<sup>(10)</sup>, che implicano:

- la presenza di lesioni della sostanza bianca che suggeriscono un processo demielinizante (ovoidali, ben circoscritte e di misura  $>3\text{mm}^2$ ), che soddisfacevano i criteri di Barkhof (almeno tre di quattro criteri) per la diffusione nello spazio;
- non spiegabili con l'evenienza di altri processi patologici, come una malattia vascolare;
- nessun impatto clinico apparente (esame obiettivo neurologico nei limiti della norma).

Dopo la RM iniziale, tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM del midollo, ad uno studio dell'equilibrio mediante pedana baropodometrica e, in 18 casi su 20, a puntura lombare per ricerca sintesi intratecale di IgG oligoclonali. Tutti i soggetti sono, dunque, stati sottoposti, per 5 anni, ad un *follow-up* annuale clinico (visita neurologica) e strumentale (RM encefalo e midollo, prima e dopo mezzo di contrasto paramagnetico). Chi sviluppava, in corso di *follow-up*, un sintomo riferibile a SM, un'alterazione all'esame clinico o una modifica della RM tipica per SM, riceveva la diagnosi di SM clinicamente definita.

In particolare, tutti i soggetti sono stati testati mediante posturografia statica in condizioni di singolo *task* e di doppio *task*, utilizzando la stessa pedana baropodometrica (*MultiSensor Slim, Diasu Health Technologies*)<sup>®</sup> secondo procedure standardizzate<sup>(10)</sup>.

Lo studio dell'equilibrio è stato eseguito da un fisiatra esperto, che era in cieco rispetto allo stato della risonanza magnetica, esame obiettivo e referto studio liquor cefalorachidiano dei singoli soggetti. Sono stati acquisiti tre studi di equilibrio consecutivi,

ciascuno della durata di 50 secondi e separati da 60 secondi di riposo. Per il primo *trial*, i partecipanti erano posti sulla pedana con gli occhi aperti, base d'appoggio paragonabile a larghezza delle spalle e braccia lungo i fianchi (prova *single-task*: STT). Per il secondo *trial* (*dual-task-1*: DTT-1) e il terzo *trial* (*dual-task-2*: DTT-2), i partecipanti si trovavano nella stessa posizione con gli occhi aperti ed eseguivano simultaneamente un test cognitivo.

Come da precedenti studi di doppio *task* nella SM, il test cognitivo usato è stato un *test* di generazione di liste di parole di tipo semantico (ad esempio, elencare animali) per DTT-1 e un *test* di generazione di liste di parole di tipo fonemico (ad esempio, elencando parole "A") per DTT-2<sup>(11)</sup>. Le modifiche nel controllo posturale sono state valutate esaminando le variazioni del centro di pressione (CoP, *Center of Pressure*). Il CoP può essere definito come la posizione del vettore globale della forza di reazione al suolo che accoglie l'oscillazione del corpo. In termini semplici, è il punto in cui la pressione del corpo sulla pianta dei piedi si concentra<sup>(10)</sup>.

In particolare, sono state calcolate l'area totale di oscillazione del CoP (ovvero, l'area nella quale si racchiude il 95% di oscillazione posturali), l'eccentricità dell'ellisse (ovvero il rapporto percentuale tra i due semiassi dell'ellisse, nell'ambito del quale ricadono le oscillazioni del CoP: asse minore/asse maggiore  $\times 100$ ), la lunghezza del percorso dell'oscillazione CoP (cioè la somma di spostamenti sulla piattaforma di misurazione della forza) e la velocità media dell'oscillazione del CoP lungo l'asse antero-posteriore (AP) e l'asse medio-laterale (ML).

Per quantificare le variazioni di CoP, i dati sono stati esportati dalla piattaforma ed elaborati utilizzando un

*software* dedicato (Millimetrix<sup>®</sup>). Secondo i dati della letteratura, il DTC è stato determinato calcolando la variazione percentuale da una singola attività a una doppia attività (singola attività-doppia-attività)/singola attività  $\times 100$ , e una DTC negativa rappresenta un aumento dell'oscillazione da singola a condizione di *dual-task*<sup>(12)</sup>.

### Analisi statistica

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS per Windows, versione 16.0 (SPSS, IBM, Armonk, New York, U.S.A.). Medie con deviazioni standard (SD) sono state calcolate per riassumere i dati demografici, clinici e radiologici, quando appropriato. Il tempo trascorso dalla diagnosi RIS alla diagnosi di SM definita è stato stimato utilizzando le analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier. I *test log-rank* sono stati usati per confrontare i dati di sopravvivenza tra i gruppi all'analisi univariata. I modelli di regressione multivariata di Cox sono stati creati per valutare il valore predittivo indipendente delle caratteristiche demografiche (sesso, età al momento della diagnosi RIS), dati clinici e di laboratorio (storia familiare ed esame liquor cefalorachidiano), dati di *imaging* (cioè il numero totale di lesioni contenute nelle regioni infratentoriali, juxtacorticali e periventricolari sulla RMN cerebrale, la presenza di lesioni Gd+ durante tutto il periodo di *follow-up*, il coinvolgimento del midollo spinale) e i dati derivanti dallo studio baropodometrico. L'associazione di ciascuna covariata con il tempo al primo sintomo clinico è stata quantificata dai rapporti di rischio (HR) insieme ai loro intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato significativo.

## Risultati

Al termine del *follow-up* di 5 anni, 12 soggetti su 20 (60%) hanno ricevuto una diagnosi di SM clinicamente definita. In 8 soggetti su 12 (66,5%) si è dimostrata l'evenienza di un incremento del carico lesionale cerebrale, in 8 casi con segni di alterazione della barriera emato-encefalica, nei restanti 4 (33,5%) la diagnosi si è raggiunta per comparsa di segni e sintomi tipici di SM. Tra i pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di SM definita, 7 (58%) avevano lesioni midollari alla prima RM effettuata, 5 (41%) presentavano sintesi intratecale di IgG oligoclonali e 7 (58%) un'alterazione del DTC all'esame dell'equilibrio mediante pedana baropodometrica.

Negli 8 pazienti che, alla fine del *follow-up*, continuavano ad avere una diagnosi di RIS, 2 (25%) presentavano lesioni midollari, 3 (37,5%) sintesi intratecale di IgG oligoclonali e 1 pa-

ziente soltanto (12,5%) un'alterazione del DTC all'esame dell'equilibrio mediante pedana baropodometrica.

Le seguenti variabili sono state incluse nell'analisi multivariata: età, sesso, storia familiare positiva per SM, liquor anormale, presenza di lesioni periventricolari, presenza di lesioni infratentoriali, presenza di lesioni juxtacorticali, lesioni cervicali o toraciche del midollo spinale, lesioni Gd+, alterazione di un singolo parametro descrivente il CoP all'esame baropodometrico.

I pazienti con più giovane età alla diagnosi RIS avevano un aumentato rischio di sviluppare un evento sintomatico iniziale ( $p = 0,03$ ). Inoltre, la presenza di una lesione cervicale o toracica del midollo spinale al pari di una presenza di *Dual Cost Task* ( $p < 0,001$ ) costituivano i predittori più significativi per lo sviluppo di un primo evento clinico o una progres-

sione neuroradiologica di malattia. Il rischio a 5 anni di sviluppare un primo evento clinico per i soggetti RIS con coinvolgimento del midollo spinale e alterazione del *Dual Task Cost* era del 77%. Gli uomini mostravano un rischio più elevato rispetto alle donne ( $p = 0,004$ ).

## Conclusioni

Seppur preliminari, considerata la limitata numerosità del campione in esame, i dati dello studio riportato confermano quanto già descritto in letteratura e cioè il valore predittivo di conversione da RIS a SM clinicamente definitiva a 5 anni della presenza di lesioni midollari alla RM basale e di sintesi intratecale di IgG oligoclonali; inoltre, per la prima volta, dimostrano un elevato valore predittivo della modifica del DTC (studio equilibrio durante *task* cognitivo) nei pazienti con RIS che svilupperanno una SM ■

## Bibliografia

- Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA*. 1999; 282(1):36-9.
- Forslin Y, Granberg T, Jumah AA, et al. Incidence of radiologically isolated syndrome: a population-based study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016; 37 (6): 1017-22.
- Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509.
- Lebrun C, Cohen M, Chausseot A, et al. A prospective study of patients with brain MRI showing incidental t2 hyperintensities addressed as multiple sclerosis: a lot of work to do before treating. *Neurol Ther*. 2014;3(2):123-32.
- Morrison S, Rynders CA, Sosnoff JJ. Deficits in medio-lateral balance control and the implications for falls in individuals with multiple sclerosis. *Gait Posture*. 2016;49:148-154.
- Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Cognitive changes in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(10):1585-96.
- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010; 31(Suppl 2):S211-4.
- Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al; Italian RIS/MS Study Group. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2012;78(5):309-14.
- Dattola V, Logiudice AL, Bonanno L, et al. Does the radiologically isolated syndrome exist? A dual-task cost pilot study. *Neurol Sci*. 2017;38(11):2007-2013.
- Monjezi S, Negahban H, Tajali S, et al. Effects of dual-task balance training on postural performance in patients with Multiple Sclerosis: a double-blind, randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2017;31(2):234-241.
- Wajda DA, Sosnoff JJ. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. *Biomed Res Int*. 2015;2015:720856.
- Fritz NE, Cheek FM, Nichols-Larsen DS. Motor-Cognitive Dual-Task Training in Persons With Neurologic Disorders: A Systematic Review. *J Neurol Phys Ther*. 2015;39(3):142-53.