

Il ruolo dell'OCT nello studio della sclerosi multipla

Maria Cellerino

*Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI),
Clinica Neurologica, Università di Genova*

Introduzione

Il decorso clinico della Sclerosi Multipla (SM) è molto variabile ma, nonostante negli ultimi anni siano stati approvati diversi farmaci in grado di tenere sotto controllo l'attività infiammatoria della malattia, la SM rimane la più frequente responsabile di disabilità neurologica nel giovane-adulto. In questo contesto, quindi, risulta di particolare importanza l'identificazione di *markers* che permettano una comprensione quanto più approfondita dei processi fisiopatologici che caratterizzano la malattia e che aiutino ad identificare i pazienti a maggior rischio di accumulo di disabilità nel tempo ⁽¹⁾.

La tomografia ottica computerizzata (OCT, *Optical Coherence Tomography*) è una tecnica di *neuroimaging* che si basa sull'interferometria a luce bianca o a bassa coerenza, un fascio laser privo di radiazioni nocive che viene impiegato per analizzare le strutture oculari mediante sezioni ad alta risoluzione e alto grado di riproducibilità. Si tratta di un esame rapido, non in-

vasivo e contraddistinto da un ottimo rapporto costo/beneficio ⁽²⁾. Questa tecnologia, inizialmente utilizzata prevalentemente in ambito oftalmologico, negli ultimi anni ha trovato ampia applicazione anche in campo neurologico. La retina rappresenta, infatti, la finestra più facilmente accessibile sul SNC. Da essa, in corrispondenza della papilla ottica, ha origine il nervo ottico, un bersaglio frequentemente coinvolto nei pazienti affetti da SM. La neurite ottica (NO) è il sintomo d'esordio nel 20% dei casi circa e numerosi studi *post-mortem* hanno dimostrato come circa il 90% dei soggetti affetti da SM mostri lesioni a livello delle vie ottiche ⁽²⁾. Il tratto anteriore delle vie ottiche ha origine dallo strato delle cellule ganglionari (GCL, *Ganglion Cell Layer*), dal cui soma originano gli assoni che, unendosi, costituiscono lo strato delle fibre nervose retiniche (RNFL, *Retinal Nerve Fiber Layer*). Tali assoni rimangono privi del rivestimento mielinico finché non abbandonano l'occhio, quando proseguono verso il diencefa-

lo formando il nervo ottico. I dendriti delle cellule ganglionari prendono invece contatto, a livello dello strato delle cellule plessiformi interno (IPL, *Inner Plexiform Layer*), con i dendriti delle cellule bipolari, i cui somi si trovano a livello dello strato nucleare interno (INL, *Inner Nuclear Layer*) ⁽²⁾.

I primi strumenti OCT usavano una tecnologia di tipo *Time Domain* (TD-OCT), che permetteva di studiare esclusivamente lo strato RNFL a livello peripapillare (pRNFL). Gli iniziali studi di associazione tra SM e OCT sono infatti focalizzati unicamente sullo spessore e le modificazioni di tale strato. Col progredire della tecnologia, si è arrivati al macchinario oggi più utilizzato, di tipo *Spectral Domain* (SD-OCT). Grazie a questa innovazione, siamo in grado di osservare ed analizzare oltre al pRNFL anche i diversi strati retinici a livello maculare, ed in particolare gli strati GCL, IPL, INL, plessiforme esterno (OPL, *Outer Plexiform Layer*) e nucleare esterno (ONL, *Outer Nuclear Layer*) ^(2,3).

Strati retinici e aspetti fisiopatologici della SM

Negli ultimi anni, l'OCT è stata ampiamente utilizzata per ottenere una maggiore conoscenza sui processi fisiopatologici coinvolti nella SM. La visualizzazione tramite OCT dei diversi strati retinici rende, infatti, potenzialmente possibile evidenziare un danno a livello neuronale o assonale. Più nello specifico, i dati a disposizione mostrano come il progressivo assottigliamento di RNFL e della combinazione tra GCL e IPL (GCIPL, *Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer*) rappresentino un indicatore di neuro-degenerazione nella SM⁽³⁾. Tale assottigliamento è stato osservato sia in pazienti che abbiano avuto pregressa NO, sia in coloro che non ne abbiano mai sofferto. Nei pazienti con storia di NO, la spiegazione più probabile è che il danno assonale sia dovuto alla degenerazione delle fibre conseguente all'infiammazione del nervo ottico^(2,3).

Per quanto riguarda i pazienti senza pregressa NO, che tipicamente presentano una perdita di spessore di RNFL e GCIPL di circa 6-7 μm rispetto ai controlli sani⁽²⁾, sono stati ipotizzati diversi meccanismi. Alcuni suggeriscono che il danno assonale sia il risultato di una lieve pregressa NO subclinica e non diagnosticata; altri ritengono sia la SM stessa a provocare una degenerazione primitiva dei neuroni del GCIPL; sembrerebbe, inoltre, che alla base del processo vi possa essere una degenerazione trans-sinaptica che derivi da una sofferenza a livello del SNC^(2,4). Studi più recenti suggeriscono che l'OCT sia anche in grado di cogliere aspetti infiammatori della patologia^(3,5-7).

Nel 2010 i primi studi di analisi istologica retinica *post-mortem* han-

no descritto la presenza di cellule infiammatorie all'interno dell'INL in pazienti con SM. Ulteriori studi *in vivo* hanno confermato che il volume INL è correlato a parametri clinici e radiologici di attività infiammatoria di malattia in pazienti con SM, così come in pazienti con sindrome radiologicamente isolata (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*) e sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*). Tra le ipotesi avanzate per spiegare tale fenomeno rientra un aumento della permeabilità vascolare retinica legata all'infiammazione stessa, che potrebbe determinare un aumento dei fluidi con conseguente ispessimento dell'INL. Non si può tuttavia escludere che tale aumento di spessore sia dovuto a una trazione da parte delle cellule degenerate del GCL che vanno incontro ad atrofia. Lo studio angiografico tramite OCT-*angiography*, metodica ancora in fase di perfezionamento, potrà facilitare la comprensione delle dinamiche neuro-vascolari nei pazienti affetti da SM⁽⁷⁾.

Correlazione tra parametri OCT e risonanza magnetica

Il primo studio che ha messo in relazione lo spessore del pRNFL con sequenze di risonanza magnetica (RM), suggerendo che la retina possa rappresentare un *marker* di atrofia cerebrale, risale al 2007⁽⁸⁾. Da allora, sono stati pubblicati numerosi lavori che hanno cercato di confermare o ampliare tale concetto combinando scansioni OCT e immagini RM.

Ad oggi, tuttavia, i risultati di questa correlazione non sono ancora completamente definiti. Ciò che è stato dimostrato, è che le atrofie retinica e cerebrale sono entrambe condizionate da una pregressa NO (o altra lesione delle vie ottiche afferenti); è stato osservato che la degenerazione assonale può seguire un meccanismo di degenerazione trans-sinaptica sia con direzione anterograda (dalle vie ottiche anteriori al SNC) che retrograda (a origine dalle vie ottiche posteriori con successiva sofferenza delle fibre retiniche). Il concetto di degenerazione trans-sinaptica bidi-



reazionale nel sistema visivo afferente è supportato da studi che mostrano una correlazione significativa tra volume delle lesioni e assottigliamento della radiazione ottica con la riduzione del pRNFL, nonché da studi basati su immagini pesate in diffusione (DWI, *Diffusion Weighted Imaging*) che suggeriscono una correlazione della diffusività assonale, come potenziale *marker* di danno neuro-assonale nel nervo ottico e radiazione ottica, con pRNFL ⁽²⁾.

In definitiva, una retina che sia stata colpita da un episodio di NO permette di evidenziare un danno neuroassonale attacco-dipendente; al contrario, una retina senza storia di NO rappresenta lo specchio di ciò che accade a livello centrale e, di conseguenza, consente di valutare un'eventuale atrofia cerebrale o alterazioni microstrutturali del SNC. Parallelamente, lo spessore dell'INL sembrerebbe correlare inversamente con il volume della sostanza bianca cerebrale.

L'importanza dell'OCT nella diagnosi e diagnosi differenziale

Richiedendo i criteri diagnostici della SM la dimostrazione della dis-

seminazione nello spazio e nel tempo di lesioni del SNC, l'analisi della retina potrebbe diventare in futuro un fattore importante per le nuove diagnosi. Ad ora tuttavia, la lesione sintomatica o subclinica del nervo ottico come prova della diffusione nello spazio non è stata inclusa nei criteri diagnostici della SM del 2017, perché i dati disponibili riguardanti la specificità diagnostica e la sensibilità erano considerati insufficienti per giustificarne l'inclusione.

Un recente studio condotto su una coorte di pazienti con CIS suggerisce che l'inclusione del coinvolgimento sintomatico del nervo ottico nei pazienti con NO potrebbe migliorare l'accuratezza dei criteri diagnostici della SM del 2017. Questo studio non ha però incluso l'OCT ⁽⁹⁾. In termini di parametri OCT, un'asimmetria di circa 5µm per lo strato RNFL e di 4µm per il GCIPL sono considerate soglie affidabili per l'identificazione delle lesioni unilaterali del nervo ottico ⁽¹⁰⁾.

Sono necessari studi futuri che valutino l'eventuale applicabilità di tale parametro in termini di criteri diagnostici. Benché l'OCT ad oggi non faccia parte dei criteri rivisti per la diagnosi di SM, nelle ultime decadi

si è dimostrato uno strumento rilevante nella diagnostica differenziale, che aiuta nella distinzione della SM da altre patologie del SNC, ed in particolare dai disordini dello spettro della neuromielite ottica (NMO-SDs, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*).

Nella NMO-SD, la riduzione dello spessore di RNFL e GCIPL è solitamente molto più severa che nella SM. Inoltre, la distribuzione della perdita di RNFL tende a coinvolgere il quadrante temporale nella SM, mentre è distribuita più diffusamente nella NMO-SD ⁽⁹⁾.

L'OCT come fattore predittivo di attività e progressione della SM

Negli ultimi anni, un sempre maggior numero di studi ha dimostrato che i parametri OCT possono essere utilizzati per predire l'evoluzione della malattia nei pazienti con SM e CIS. Lo studio condotto da Martinez-Lapiscina *et al.* ⁽¹¹⁾ in cui sono stati arruolati più di 800 pazienti affetti da SM, valutati per un periodo di 3 anni, ha individuato una correlazione tra uno spessore del pRNFL ≤ 87µm ed un peggioramento della disabilità, valutata tramite



l'EDSS. Studi più recenti realizzati su coorti meno ampie, ma con *follow-up* più lungo, hanno evidenziato come valori ridotti dello spessore del pRNFL e del volume maculare totale siano predittivi di progressione di disabilità nel lungo termine⁽¹²⁾. Inoltre, lo spessore del GCIPL è stato valutato come fattore di rischio indipendente di peggioramento della disabilità nei pazienti con CIS⁽¹³⁾ e SM-RR⁽¹⁴⁾.

Per quanto riguarda l'INL, lo spessore di tale strato è risultato essere correlato con un maggiore carico le-

sionale in sequenze T2-FLAIR, con il numero di lesioni captanti gadolinio e con il numero delle ricadute in un anno, mentre l'assottigliamento longitudinale dell'INL è apparso correlato ad una riduzione dell'attività infiammatoria nel corso del *follow-up*⁽⁶⁾.

Conclusioni

Nell'ultimo decennio la ricerca scientifica su OCT e SM è aumentata in maniera significativa. In quanto metodica semplice ed economica, l'OCT ha un ampio potenziale di ap-

plicazione nel contesto del *work-up* diagnostico delle condizioni infiammatorie del SNC e del monitoraggio dell'attività di malattia e della risposta terapeutica.

L'alto valore prognostico recentemente dimostrato dei parametri OCT potrebbe anche aiutare nelle scelte terapeutiche. Ciò dimostra come l'OCT fornisca importanti dati aggiuntivi in sede di diagnosi e *follow-up* e debba, quindi, essere considerata come un utile strumento complementare e non alternativo all'*imaging* RM ■

Bibliografia

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4(1):43.
2. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Eye (Lond). 2018;32(5):884-8.
3. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al; ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2017;16(10):797-812.
4. Balk LJ, Steenwijk MD, Tewarie P, et al. Bidirectional trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(4):419-24.
5. Knier B, Leppenitier G, Wetzlmair C, et al. Association of retinal architecture, intrathecal immunity, and clinical course in multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2017;74(7):847-56.
6. Knier B, Schmidt P, Aly L, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. Brain. 2016;139(11):2855-63.
7. Petzold A. Retinal glymphatic system: an explanation for transient retinal layer volume changes? Brain. 2016;139(11):2816-9.
8. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology. 2007;69(16):1603-9.
9. Villoslada P, Sanchez-Dalmau B, Galetta S. Optical coherence tomography: a useful tool for identifying subclinical optic neuropathy in diagnosing multiple sclerosis. Neurology. 2020;95(6):239-40.
10. Nolan-Kenney RC, Liu M, Akhand O, et al; International Multiple Sclerosis Visual System Consortium. Optical coherence difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: an international study. Ann Neurol. 2019;85(5):618-29.
11. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al; IMSVISUAL consortium. 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.
12. 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.
13. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, et al. Association of retinal ganglion cell layer thickness with future disease activity in patients with clinically isolated syndrome. JAMA Neurol. 2018;75(9):1071-9.
14. Cellerino M, Priano L, Bruschi N, et al. Relationship between retinal layers thickness and disability worsening in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. J Neuroophthalmol. 2020 Dec 29; doi: 10.1097/WNO.0000000000001165. Online ahead of print.