

# Sindrome radiologicamente isolata: a che punto siamo

**Luca Mancinelli**

Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia e Stroke Unit, Ospedale "M. Bufalini" Cesena

## Introduzione

L'avvento dell'*imaging* di risonanza magnetica (RM) ha costituito un grosso avanzamento per la diagnosi della Sclerosi Multipla (SM). Se in epoca pre-RM questa era centrata soprattutto sulle manifestazioni cliniche tipiche, con un significativo intervallo temporale tra l'esordio e la conferma diagnostica, le diverse versioni dei criteri diagnostici che si sono succedute nei decenni, in cui il "peso" della RM è diventato preponderante, hanno permesso di anticipare sempre più la diagnosi. In particolare, con l'ultima revisione dei criteri di McDonald<sup>(1)</sup>, la maggioranza dei casi di sindrome clinicamente isolata (CIS, *clinically isolated syndrome*) è già catalogabile come SM definita, senza dover attendere il secondo attacco di malattia e - con l'aggiunta dei reperti liquorali - spesso senza neanche una RM di *follow-up*, il tutto mantenendo una buona specificità. Il tempo "guadagnato" nella fa-

se iniziale (pre-diagnosi) di malattia, a volte corrispondente a diversi anni, rappresenta un grande vantaggio per i malati, che oggi possono accedere alle terapie *disease-modifying* (DMT) in una fase molto precoce di malattia. L'inizio tempestivo della terapia, oltre soprattutto all'avvento di numerosi nuovi trattamenti specifici, ha contribuito a rivoluzionare la storia naturale di questa patologia, con significativo miglioramento della prognosi intesa principalmente come livello di disabilità a lungo termine.

Nella pratica clinica, come pure in ambito di ricerca e in particolare nei *trial* farmacologici, la RM è assurta a ruolo di protagonista anche in fase di monitoraggio di malattia, essendo ben noto che la comparsa di nuove lesioni demielinizzanti, specie a livello encefalico, non è necessariamente accompagnata da ricadute cliniche, sebbene testimoni inequivocabilmente che la patologia non è ferma. Inoltre,

l'aumento del carico lesionale nel tempo si associa ad un aumentato rischio di comparsa di disabilità nel lungo termine. Ne deriva che anche il reperto occasionale di lesioni demielinizzanti, in soggetti asintomatici per SM, meriti attenzione per la possibilità di trovarsi di fronte ad una forma preclinica di malattia.

Con queste premesse, come deve comportarsi il neurologo di fronte a reperti radiologici suggestivi di SM in soggetti asintomatici in tal senso? Sappiamo che, in medicina, il riscontro "incidentale" di quadri patologici inattesi mediante esami diagnostici effettuati per tutt'altra motivazione è una evenienza non rara. Del resto, l'essenza stessa dei programmi di *screening* oncologico risiede appunto nella ricerca di una patologia in fase preclinica, dal momento che un anticipo diagnostico in oncologia può fare davvero la differenza in termini di prognosi *quoad vitam*.

Bisogna tuttavia tenere presente che il riscontro incidentale di lesioni demielinizzanti tipiche della SM, in esami autoptici di persone che in vita non avevano manifestato alcun sintomo di malattia, non è un evento raro, potendo rappresentare addirittura il 18-25% della quota di soggetti deceduti in cui si riscontrino reperti istopatologici di malattia demielinizzante<sup>(2)</sup>. Pertanto, la sfida per il neurologo è quella di prevedere quali siano i casi di sindrome radiologicamente isolata (RIS, *radiologically isolated syndrome*) a maggior rischio di conversione a SM, evitando al contempo di catalogare come malate di SM persone che probabilmente non avranno nel tempo alcuna manifestazione clinica.

## Definizioni

Era il 2009 quando Okuda descriveva la cosiddetta *radiologically isolated syndrome* (RIS), intesa appunto come quadro caratterizzato da reperti RM molto suggestivi per SM – in riferimento ai criteri di Barkhof del 1997 – in soggetti totalmente asintomatici, con esame neurologico normale e senza storia di *deficit* neurologici progressivi. Nella coorte descritta, 41 su 44 soggetti erano stati sottoposti ad un *follow-up* radiologico e di questi il 59 % aveva mostrato un'evoluzione radiologica, mentre 10 casi erano evoluti verso la CIS o la SM definita. In merito ai reperti di laboratorio, il 61,3% dei casi del 2009 presentava reperti liquorali tipici di SM<sup>(3)</sup>.

Da allora tanti studi sono stati effettuati per migliorare la conoscenza di questa condizione, che oggi viene considerata come l'estremo sinistro dello spettro della SM.

Una forma di SM "asintomatica" o "silente" è stata definita come il riscontro *post-mortem*, come accennato sopra, di quadri istopatologici tipici di SM in

soggetti completamente asintomatici nel corso della loro vita.

Ma negli anni successivi alla sua definizione, il concetto di RIS è stato a volte criticato, come ad esempio in un editoriale su *CNS Spectrums* del 2019, in cui veniva definito obsoleto, sulla base dell'evoluzione dei criteri diagnostici per SM e con la critica che fosse stato dato scarso peso, nel lavoro iniziale di Okuda, ad alcuni sintomi in parte aspecifici ma che si riscontrano spesso nelle persone affette da SM, come cefalea e disturbi cognitivi vaghi e transitori<sup>(4)</sup>.

Proprio con l'intento di adeguare il concetto di RIS ai nuovi criteri radiologici per la diagnosi di SM, esperti del gruppo di studio MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in MS*) hanno formulato delle raccomandazioni in cui si ribadisce l'importanza di utilizzare gli stessi criteri diagnostici in uso per la SM; in aggiunta hanno definito come affetti da "SM subclinica" quei casi di RIS aventi reperti paraclinici tipici di SM e diversi fattori di rischio radiologici per conversione<sup>(5)</sup>.

Una fase "prodromica" di SM è stata definita quella in cui si riscontrano sintomi piuttosto aspecifici come ansia e depressione, dolore e cefalea, sintomi gastrointestinali, problemi vescicali, disturbi del sonno e *deficit* cognitivi.

## Indicatori prognostici di conversione a SM

Vari studi sono stati svolti per individuare i fattori associati al rischio di conversione a malattia conclamata.

La quota di pazienti che presenta un evento clinico acuto o una progressione a 5 anni dalla prima RM encefalo, in una coorte di 451 casi, è risultata pari al 34%. Di questi, il 9,6% rispettava i criteri per la diagnosi di SM primariamente progressiva. L'età

inferiore a 37 anni, il sesso maschile e la presenza di lesioni midollari costituivano i principali predittori indipendenti per la conversione a SM a 5 anni. Con l'estensione del *follow-up* a 10 anni (incluso 277 degli iniziali 451 casi), la probabilità cumulativa di conversione a SM è risultata pari al 51,4%. I fattori di rischio individuati nello studio a 5 anni, eccetto quello relativo al sesso maschile, venivano confermati e a questi si aggiungevano i seguenti: l'interessamento delle regioni sottotensoriali, la presenza di reperti liquorali tipici per SM e la comparsa al *follow-up* di lesioni dotate di potenziamento contrastografico<sup>(6)</sup>. Una *review* del 2021 focalizzata alle sfide diagnostiche dei pazienti con CIS e RIS, partendo dai dati dello studio a 10 anni appena descritto, ha evidenziato che la presenza di 0-1 fattori di rischio è associata ad una probabilità di conversione a 10 anni del 29% (44% se il fattore è rappresentato dal coinvolgimento midollare), salendo al 54% per 2 fattori di rischio, 68% per 3 e 87% per 4<sup>(7)</sup>.

Uno studio multicentrico francese su 354 pazienti ha stimato nel 19,2% la probabilità cumulativa di un primo evento clinico entro 2 anni dalla RM indice. Nell'analisi multivariata, un'età inferiore a 37 anni (*hazard ratio* - HR - 4,04), il coinvolgimento midollare (HR 5,11) e il potenziamento contrastografico di una o più lesioni nella RM di riferimento (HR 2,09) sono risultati fattori di rischio indipendenti di conversione clinica. La presenza di due fattori conferirebbe un rischio a 2 anni del 27,9%, salendo addirittura al 90,9% negli individui con tutti e tre i fattori di rischio<sup>(8)</sup>.

Dalla ricerca di biomarcatori liquorali nell'ambito di pazienti RIS è emerso che, oltre alla presenza di bande oligoclonali (BO) senza corrispettivo sie-

rico, anche il riscontro di un elevato valore della catena leggera dei neurofilamenti (>619 ng/l) ha un valore predittivo di conversione clinica, mentre non è stata dimostrata una correlazione indipendente con i livelli liquorali di *chitinase-3-like protein 1* (CHI3L1), al contrario di quanto rilevato nelle CIS, in cui rappresenta un indicatore affidabile di aumentata probabilità di evoluzione a SM<sup>(9)</sup>. Un altro marcatore che si è dimostrato promettente come fattore prognostico è rappresentato dalla Interleuchina-8, la cui concentrazione nel liquor di 18 casi RIS correlava in maniera indipendente con il rischio di conversione a SM<sup>(10)</sup>.

Uno studio di coorte condotto in maniera prospettica ha indagato il ruolo della tomografia a coerenza ottica (OCT, *optical coherence tomography*) come esame in grado di stimare il rischio di conversione. Confrontando i dati di 36 casi di RIS e 36 controlli, tutti sottoposti a OCT ed esame clinico al basale e seguiti nel tempo, in un tempo mediano di *follow-up* di 46 mesi, 8 soggetti RIS hanno convertito a SM. L'assottigliamento del *peripapillary retinal nerve fiber layer* (pRNFL) ha correlato in maniera indipendente con la probabilità di conversione, con un HR

di 1,08 per ogni micron di assottigliamento. In particolare, soggetti con un pRNFL inferiore o uguale a 99 micron mostravano un rischio di conversione clinica 7,5 volte più alto rispetto a quelli con spessore maggiore<sup>(11)</sup>.

Tornando a considerare la RM, un gruppo di ricercatori si è chiesto se il segno della “vena centrale” nelle lesioni della sostanza bianca (SB) avesse valore anche nei casi di RIS. Tale reperto infatti, come noto, è presente spesso nelle lesioni demielinizzanti dovute alla SM, mancando in altre condizioni patologiche. Un *cut-off* di almeno il 40% delle lesioni che dimostrino la presenza del segno della vena centrale in apposite sequenze RM è considerato suggestivo di SM. Sottoponendo a RM encefalo e cervicale con apparecchio a 3 Tesla 20 soggetti con diagnosi di RIS, è stata riscontrata la presenza del segno della vena centrale in 292 su 391 lesioni totali della SB, pari al 75%. Dei 20 soggetti, 18 (90%) superavano il *cut-off* stabilito del 40%, mentre considerando la più semplice “regola del 6” – ovvero il fatto di avere almeno 6 lesioni della SB con il segno della vena centrale, indipendentemente dal numero totale di esse – 19 soggetti (95%) soddisface-

vano tale criterio. I ricercatori hanno riscontrato, inoltre, una correlazione positiva tra la presenza di lesioni midollari e una maggiore proporzione di lesioni dotate del segno della vena centrale<sup>(12)</sup>.

Se proviamo a considerare non solo i segni e sintomi “fisici”, ma rivolgiamo l'attenzione anche alla presenza di *deficit* cognitivi (DC), troviamo che una quota non trascurabile di casi RIS ne è affetta. Infatti, vi è crescente evidenza del fatto che tale sintomatologia “nascosta”, non rilevabile all'esame neurologico di *routine*, interessi un 20-30% di soggetti con diagnosi di RIS. Il profilo di compromissione ricalca quello ampiamente descritto per la SM, interessando quindi memoria verbale, attenzione sostenuta, velocità di processamento dell'informazione e funzioni esecutive. Uno studio spagnolo ha confrontato 17 casi RIS con 17 controlli sani (bilanciati per età, sesso e livello di istruzione), tutti sottoposti a test cognitivi (batteria breve ripetibile di RAO e test di Stroop) e RM 3 Tesla per l'analisi dell'atrofia cerebrale. I risultati hanno mostrato che 6 pazienti RIS su 17 (35%) erano affetti da DC al basale, la cui presenza correlava anche con l'evidenza di atrofia cerebrale,



## I pazienti apprezzano la maneggevolezza, il comfort e la praticità di RebiSmart®<sup>1</sup>

RebiSmart®: autoiniettore elettronico per i pazienti con Sclerosi Multipla che agevola l'iniezione<sup>2</sup>

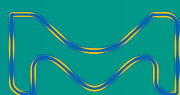
Cartucce preimpilate<sup>1</sup>



Impostazioni personalizzabili<sup>3</sup>



Aderenza superiore al 90% su 3 anni di utilizzo<sup>4</sup>



riscontrata in percentuale significativamente maggiore sia rispetto ai pazienti senza DC che nei confronti dei controlli sani. Dei 15 pazienti di cui era disponibile il *follow-up* a 4,5 anni, 4 (pari al 27%) – di cui 3 erano affetti da DC al basale – sono evoluti a SM recidivante-remittente (SM-RR). L'analisi statistica ha evidenziato un tempo di conversione significativamente inferiore nel sottogruppo con DC. Tale dato assume ancora maggior valore se si considera che i principali fattori di rischio di progressione erano distribuiti in maniera asimmetrica nei due sottogruppi RIS, prevalendo in quello senza DC. Si può quindi desumere che il disturbo cognitivo rappresenti un fattore di rischio indipendente per la conversione clinica <sup>(13)</sup>.

Uno studio ben più ampio (924 casi e 19.530 controlli), condotto in Norvegia e basato sul registro nazionale della SM, ha analizzato i risultati dei test cognitivi degli uomini sottoposti a vi-

sita obbligatoria per il servizio di leva tra il 1950 e il 1995, riscontrando punteggi significativamente inferiori nei soggetti che nei 2 anni successivi si sarebbero ammalati di SM-RR. Un dato ben più eclatante è emerso dallo studio dei soggetti che avrebbero sviluppato la SM primariamente progressiva (SM-PP): questi, infatti, mostravano punteggi significativamente più bassi già 20 anni prima dell'esordio clinico <sup>(14)</sup>.

Una ricerca internazionale su 38 casi pediatrici di RIS ha riscontrato la comparsa di un primo evento clinico congruo con una lesione demielinizzante del sistema nervoso centrale nel 42% dei casi, in un tempo mediano di 2 anni, mentre un'evoluzione radiologica è stata dimostrata nel 61% dei soggetti, in un tempo mediano di 1,1 anni. La presenza di almeno 2 BO esclusivamente liquorali e di lesioni a carico del midollo spinale è risultata associata con un maggior rischio di

comparsa di un primo evento clinico, con un HR pari a 10,9 e 7,8, rispettivamente <sup>(15)</sup>. Questi dati suggeriscono che la RIS in età pediatrica può avere il medesimo significato rispetto alle forme dell'età adulta.

## Considerazioni terapeutiche

Una delle sfide principali sul tema della RIS riguarda la gestione terapeutica. Lasciando da parte il discorso della rimborsabilità delle DMT, per cui è richiesta una diagnosi di SM definita, dal punto di vista concettuale potremmo somministrare questi farmaci ai soggetti RIS con l'intento di prevenire l'esordio clinico di malattia. L'assenza completa di manifestazioni cliniche, inclusi i sintomi più specifici e subdoli descritti in precedenza, suggerisce cautela verso qualsiasi intervento farmacologico; d'altro canto, la presenza di BO o segnali di evoluzione alla RM, oltre agli altri fattori di

CODICE STUDIO (NOME BREVE)	FARMACO SPERIMENTALE	NUMEROSITÀ PREVISTA INIZIALMENTE	N° CASI ARRUOLATI	OUTCOME PRIMARIO	TEMPO DI STUDIO	STATO DI RECLUTAMENTO	RISULTATI DISPONIBILI
NCT02739542 (ARISE)	Dimetilfumarato	210	87	Tempo dalla randomizzazione alla prima manifestazione clinica (attacco o progressione) di SM	96 settimane	Terminato	Si
NCT03122652 (TERISE)	Teriflunomide	200	125	Tempo dalla randomizzazione alla prima manifestazione clinica (attacco o progressione) di SM	96 settimane	Terminato	No
NCT04877457 (CELLO)	Ocrelizumab	100	ND	Tempo dalla randomizzazione alla comparsa di attività radiologica <sup>1</sup> o clinica (attacco o progressione) di SM	Fino a 4 anni	Attivo	No
NCT03888924	BCG <sup>2</sup>	100	ND	Numero cumulativo di CUAL <sup>3</sup> nelle RM nel corso di un anno	12 mesi	Attivo	No

<sup>1</sup>Attività radiologica: evidenza di una nuova lesione T1 captante il gadolinio o una lesione in T2 nuova o ingrandita; <sup>2</sup>BCG: bacillo di Calmette-Guérin  
<sup>3</sup>CUAL (*cumulative unique active lesions*): nuove lesioni T1 captanti il gadolinio + lesioni T2 nuove o ingrandite

**Tabella I.** Trial clinici randomizzati per la terapia della RIS, in corso o terminati (Fonte: *ClinicalTrials.gov*).

rischio per conversione già descritti, suggerisce di considerare l'avvio della terapia. La probabile disponibilità futura di dati scientifici incontrovertibili, derivanti da *trial* clinici randomizzati, fornirà al neurologo una solida base di evidenza per navigare in questo mare insidioso, magari togliendo di mezzo anche l'imbarazzo di giustificare la prescrizione di terapie che al momento non hanno indicazione specifica nella RIS. In ogni caso, un'eventuale futura riclassificazione diagnostica di questa condizione - almeno limitatamente ai casi a più elevato rischio di conversione secondo i parametri prognostici noti - nel novero della SM definita, aprirebbe la porta ai vari trattamenti approvati per la patologia, senza necessità di ulteriori *trial*. Su *ClinicalTrials.gov* sono presenti al momento tre *trial* clinici randomizzati per la RIS, tutti ovviamente contro placebo. Un'altra sperimentazione (di fase II) è in

corso per indagare il possibile effetto protettivo del vaccino con bacillo di Calmette-Guérin (BCG) sul rischio di progressione clinica nella RIS. Nella tabella I sono riportati i dati principali relativi a questi *trial*.

Consigli sullo stile di vita, come ad esempio evitare il fumo, prevenire o curare l'obesità, integrare la vitamina D se insufficiente, nascono dalla conoscenza dei noti fattori di rischio per SM e si basano quindi sul "buon senso", in mancanza di dati scientifici a supporto specifici per la RIS.

### Conclusioni

A distanza di 13 anni dalla sua prima definizione, il concetto di RIS è in parte evoluto, adattandosi ai nuovi criteri radiologici per la SM, ed è stato ampiamente incluso nel *continuum* patologico di malattia, rappresentandone l'estremità sinistra nella linea temporale, ovvero la fase preclinica. Ha inoltre suscitato un crescente in-

teresse nella comunità scientifica, soprattutto per via dei numerosi dati che dimostrano come il trattamento precoce della SM determini un miglior *outcome*. Molteplici sono gli elementi laboratoristici, radiologici e clinici che permettono di stimare il rischio di comparsa di sintomi. Se alcuni di essi hanno una distribuzione limitata, talora solo all'interno di alcuni Centri universitari, ve ne è uno diffusamente disponibile, economico e dotato di grande valore predittivo: la valutazione cognitiva.

L'interesse dei neurologi è perfezionare sempre di più la conoscenza di questa condizione, soprattutto per capire quando e quali trattamenti specifici instaurare per prevenire la comparsa dei sintomi. Ciò anche con l'intento di evitare di sottoporre a terapie inutili, non scevre di rischi ed effetti collaterali, nonché dispendiose, pazienti che non avrebbero mai manifestato segni e sintomi di SM nella loro vita ■

### Bibliografia

1. 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.
2. Siva A. Asymptomatic MS. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115 Suppl 1:S1-5.
3. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
4. Avasarala J, Yousuf F. Radiologically isolated syndrome is antiquated amidst evolving McDonald criteria for multiple sclerosis. *CNS Spectr*. 2021;26(4):307-9.
5. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al; MAGNIMS study group. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Mult Scler*. 2018;24(2):214-21.
6. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, et al; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-year risk estimate of a clinical event. *Ann Neurol*. 2020;88(2):407-17.
7. Calabrese M, Marastoni D, Crescenzo F, Scafari A. Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(3):277-85.
8. Lebrun-Frénay C, Rollot F, Mondot L, et al; RISC, SFSEP, and OFSEP Investigators. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128271.
9. Matute-Blanch C, Villar LM, Álvarez-Cermeño JC, et al. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. *Brain*. 2018;141(4):1085-93.
10. Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Subclinical central inflammation is risk for RIS and CIS conversion to MS. *Mult Scler*. 2015;21(11):1443-52.
11. Aly L, Havla J, Lepennetier G, et al. Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2217-24.
12. Suthiphosuwat S, Sati P, Guenette M, et al. The central vein sign in radiologically isolated syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):776-83.
13. Domingo-Santos Á, Labiano-Fontcuberta A, Aladro-Benito Y, et al. Predicting conversion to multiple sclerosis by assessing cognitive impairment in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;49:102749.
14. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, et al. Preclinical disease activity in multiple sclerosis: a prospective study of cognitive performance prior to first symptom. *Ann Neurol*. 2016;80(4):616-24.
15. Makhani N, Lebrun C, Siva A, et al. Radiologically isolated syndrome in children: clinical and radiologic outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(6):e395.