**Titolo. Il ruolo prognostico della patologia corticale focale nella Sclerosi Multipla.**

Autore. Dott. Massimiliano Calabrese

Medico Chirurgo, Specialista in Neurologia

Università di Padova

**Il Paradosso Clinico-Neuroradiologico**

 Negli ultimi anni la Risonanza Magnetica (RM) ha sicuramente costituito un valido strumento per meglio comprendere la patofisiologia e l’evoluzione della Sclerosi Multipla (SM). Tuttavia nonostante l’introduzione di numerose tecniche non convenzionali come la Spettroscopia, il Magnetization Transfer e la Diffusion Tensor Imaging, ampia rimane spesso la discordanza tra la disabilità clinica e le anomalie morfologiche visibili alla RM1 ed una previsione dell'accumulo di disabilità a lungo termine risulta oggi molto difficile.

 Molte ipotesi sono state fatte per spiegare questo “Paradosso clinico-neuroradiologico”2 (Figura 1). In prima battuta si è ipotizzato che non solo il numero o il volume delle lesioni a carico della sostanza bianca (SB) ma piuttosto la loro sede (per es. spinale) o tipologia (buchi neri) giocasse un ruolo di primo piano nel determinare la conseguente disabilità; più di recente si è invece cominciato a porre l’accento sui meccanismi di riparazione e di compenso del danno neuronale suggerendo come fenomeni di plasticità corticale giochino un ruolo chiave nel recupero funzionale. Una terza ipotesi infine pone l’accento sulle intrinseche limitazioni del mezzo stesso: nonostante l’indubbio miglioramento tecnologico, la RM non sembra oggi in grado di cogliere in pieno tutti i danni, morfologici e funzionali, indotti dalla malattia.2-4 In questo senso la patologia corticale, sia focale (lesioni corticali, LC) che diffusa (atrofia corticale), per molti anni sottovalutata, perché di difficile visualizzazione con le convenzionali tecniche di RM, ne risulta un esempio quanto mai calzante. Oggi tuttavia l’introduzione di nuove sequenze specifiche per la corteccia cerebrale e lo sviluppo di nuovi software per il post-processing delle immagini, ha reso questo capitolo della SM di grande attualità in quanto in grado forse di gettare un ponte tra il quadro neuroradiologico e la disabilità clinica dei nostri pazienti.

**Le lesioni corticali nella Sclerosi Multipla**

Nonostante il processo immunopatologico che sottende la SM colpisca primariamente la mielina, la convinzione che la SM sia una patologia *esclusivamente* infiammatoria ed *elettiva* della SB deve essere necessariamente rivista sulla base delle più recenti osservazioni immunopatologiche e neuroradiologiche. Già agli inizi del ‘900 alcuni ricercatori avevano evidenziato, in materiale autoptico da pazienti con SM, la presenza di lesioni infiammatorie localizzate all’interno della corteccia cerebrale.5 Poi Brownell and Hughes nel 1962 a Lumsden nel 1970 evidenziarono come una gran parte del danno cerebrale nella SM fosse al di fuori della sostanza bianca (SB), coinvolgendo non solo la sostanza grigia (SG) corticale ma anche quella profonda6-7.

Solo più di recente, tuttavia, è stato possibile classificare *ex vivo* queste lesioni in almeno 3 principali sottotipi8: *lesioni sottocorticali* cioè coinvolgenti la SB sottocorticale e la SG corticale; *lesioni intracorticali* e quindi confinate esclusivamente nella SG; *lesioni subpiali*, caratterizzate da una estesa e sottile striscia di demielinizzazione subpiale. Nel 2001 è stato poi possibile caratterizzare le LC anche dal punto di vista immunopatologico, osservando in particolare come tali lesioni siano meno ricche in cellule infiammatorie (CD3+ e CD68+) delle classiche lesioni presenti nella SB.9 Tecniche d’immunoistochimica hanno successivamente consentito di identificare anche nel modello sperimentale di encefalomielite autoimmune disseminata prodotto nella scimmia marmoset (Callitrix Jaccus) – modello che più di altri riproduce la patologia e l’aspetto radiologico della malattia umana – la presenza di numerose lesioni *leucocorticali*, intracorticali e subpiali, molto simili a quelle osservate nel cervello dei pazienti con SM.10

Solo negli ultimi mesi infine il gruppo di ricercatori della Mayo Clinic di Rochester6 è riuscito per la prima volta s superare la principale limitazione legata agli studi post-mortem, generalmente basati su pazienti in fase molto avanzata di malattia, analizzando sezioni di cervello di pazienti affetti da SM relapsing remitting in fase relativamente precoce e quindi caratterizzata ancora da una marcata componente infiammatoria. Il risultato più rilevante di questo studio, per molti tratti innovativo, fu non solo quello di confermare l’esistenza delle LC anche nelle fasi precoci di malattia ma soprattutto di confermarne la natura squisitamente infiammatoria con cospicui infiltrati linfocitari e macrofagici.11

**Lesioni corticali e disabilità**

Nonostante le numerose evidenze patologiche tuttavia, la visualizzazione del danno a carico della SG in vivo risultava particolarmente difficile12. Solo grazie all'introduzione delle sequenze Double Inversion Recovery (DIR) che permettono di *sottrarre* contemporaneamente il segnale proveniente dalla SB e dal liquor (Figura 2) fu possibile cominciare a studiare in vivo la presenza delle LC13.

L'applicazione su larga scala delle nuove tecniche di RM allo studio delle LC14 permise infatti di confermarne anche in vivo la presenza in numerosi pazienti all’esordio clinico della patologia, confutando quindi l’ipotesi (suggerita da alcuni studi neuropatologici) che le LC fossero una caratteristica esclusiva delle fasi avanzate di malattia. Tale risultato è stato poi confermato istologicamente dallo studio dei ricercatori della Mayo Clinic di Rochester (vedi sopra).11 Fu poi possibile valutare, anche a lungo termine, la distribuzione di tali lesioni nei diversi fenotipi di malattia e quindi il loro impatto sulla disabilità fisica e cognitiva. Fu notato come la loro frequenza andasse aumentando progressivamente con la durata di malattia e risultasse quindi massima nel gruppo di SM secondarie progressive14; le LC risultarono decisamente più frequenti nella popolazione maschile ed associate in maniera molto stretta alla presenza di bande oligoclonali nel liquor14. Tale dato è oggi ancor più interessante alla luce dell'osservazione neuropatologica di numerosi follicoli ectopici di linfociti B siti nelle meningi dei pazienti proprio in prossimità delle LC.15 I dati più interessanti vennero, tuttavia, dagli studi di correlazione tra le LC e l'accumulo di disabilità fisica e cognitiva, cui il danno focale a carico della sostanza grigia sia corticale che profonda fu dimostrato contribuire in maniera significativa. Uno studio longitudinale di 3 anni su circa 100 soggetti affetti da SM relapsing remitting e secondaria progressiva ha confermato, infatti, il ruolo giocato dalle LC nel determinare la disabilità clinica nella SM, identificando il loro volume totale come il miglior fattore predittivo di un successivo peggioramento clinico.16 Non solo infatti il volume delle LC al baseline risultava correlare bene sia con l'EDSS basale che con l'incremento dell'EDSS nei 3 anni successivi ma i pazienti che peggioravano clinicamente presentavano contemporaneamente un accumulo di nuove LC maggiore rispetto a coloro che rimanevano stabili.

Anche quando andammo a valutare le performance cognitive in 70 pazienti RRMS, la relazioni con il carico lesionale a livello della sostanza grigia corticale e profonda fu subito chiaro. In particolare non solo il numero delle LC ma soprattutto il loro volume era significativamente maggiore nei pazienti con iniziale deterioramento cognitivo rispetto a quelli cognitivamente normali e correlava bene con la gravità del deficit cognitivo17. L'analisi multivariata evidenziò come l'età, il CL volume ed il volume corticale normalizzato fossero i migliori fattori predittivi del quadro cognitivo nei pazienti relapsing remitting. In questo senso il vecchio concetto di un’origine sottocorticale del deterioramento cognitivo deve essere necessariamente rivisto sulla base di queste ultime osservazioni che suggeriscono come il deficit cognitivo nella SM abbia un’eziologia multifattoriale dove al danno a carico delle fibre sottocorticali si associa quello a carico dei corpi neuronali.

 A confermare l'importante ruolo prognostico giocato dalla patologia corticale, vi sono poi tutta una serie di analisi fatte su sottogruppi specifici di pazienti SM. Chiunque si occupi di questa malattia, sa che un numero rilevante ancorché minoritario (5-10%) dei pazienti affetti da SM non tende ad accumulare disabilità se non in maniera molto lenta. Tali pazienti, affetti dalla cosiddetta forma “Benigna”, mantengono infatti un EDSS ≤ 3.0 per oltre 15 anni dall'esordio della malattia e non sviluppano un significativo deficit cognitivo. Ebbene uno studio longitudinale su quasi 50 pazienti affetti dalla forma Benigna, confermata da oltre 20 anni di storia clinica, ha dimostrato come il carico lesionale corticale e l'accumulo di nuove LC nel tempo siano significativamente inferiori in questo gruppo di pazienti rispetto alle comuni forme RR18. Al contrario uno studio della durata di 3 anni sui pazienti che oltre alla SM erano affetti anche da epilessia ha dimostrato come costoro siano quelli con la peggiore prognosi sia in termini di disabilità fisica che cognitiva, ma siano anche quelli con un carico lesionale ed un grado di atrofia a livello corticale ed una velocità un accumulo di nuove LC estremamente elevati (Figura 2), se paragonati ai soggetti senza crisi comiziali. Questi pazienti sembrano quindi costituire un sottogruppo particolare di pazienti caratterizzati da un imponente coinvolgimento corticale, con conseguente rapido deterioramento delle performance fisiche e cognitive ed in cui quindi l'epilessia altro è che la conseguenza dell'esteso danno corticale19.

**Conclusioni.**

Nonostante le numerose limitazioni degli studi in vivo, in particolare legate alla scarsa sensibilità delle attuali tecniche di RM nell'identificare con precisione il carico lesionale in sostanza grigia corticale e profonda, penso che ormai la mole di dati accumulata, confermi in maniera convincente il ruolo giocato dal danno corticale nella SM. Insieme, infatti, al danno a carico della sostanza bianca, esso ha dimostrato di contribuire a spiegare il grado di disabilità fisica e cognitiva riducendo quindi in maniera sensibile, anche se non ancora completa, l'entità del paradosso clinico-neuroradiologico. Cosa ancor più importante, il volume delle lesioni corticali si è distinto come forte predittore del futuro accumulo di disabilità sia fisica che cognitiva, andando a costituire quindi un ulteriore elemento di eterogeneità che deve essere ben valutato dal clinico per le importanti ripercussioni prognostiche, economiche e sociali (qualità di vita).

**Legenda delle figure**

**Figura 1**. Immagini FLAIR assiali di un soggetto (A) affetto da Sclerosi Multipla Primaria Progressiva con grave accumulo di disabilità (EDSS 5.5) e marcato deficit cognitivo (CI). Si noti come le alterazioni della sostanza bianca (frecce) siano decisamente meno estese che nel paziente B affetto da Sclerosi Multipla Relapsing Remitting ma con un basso grado di disabilità (EDSS 2.5) e senza deficit cognitivi.

**Figura 2.** Immagini DIR (sopra) e FLAIR (sotto) di un soggetto affetto da Sclerosi Multipla Relapsing Remitting e da Grande Male, quest’ultimo insorto 4 anni dopo l’esordio della SM.

Si noti come in entrambe le sequenze dia possibile apprezzare numerose alterazioni di segnale iperintense in T2. Le sequenze DIR tuttavia mettono in risalto anche numerose lesioni a carico della corteccia cerebrale

**Bibliografia**

1. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability scale (EDSS). Mult Scler 1999; 5:283–6.
2. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr Opin Neurol. 2002 Jun;15(3):239-45. Review.
3. Strasser-Fuchs S, Enzinger C, Ropele S, Wallner M, Fazekas F. Clinically benign multiple sclerosis despite large T2 lesion load: Can we explain this paradox? Mult Scler. 2007 Nov 19.
4. Charil A, Filippi. M.Inflammatory demyelination and neurodegeneration in early multiple sclerosis.J Neurol Sci. 2007 Aug 15;259(1-2):7-15. Epub 2007 Mar 29. Review.
5. Dawson JW. The histology of multiple sclerosis. Trans R Soc, Edinburgh 1916;50:517–740
6. Brownell B, and Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1962;25:315–320
7. Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruin GW, ed. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam:Elsevier Science Publishers; 1970:217–309
8. Kidd D, Barkhof F, McConnel R et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. Brain 1999; 122: 17-26.
9. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 2001; 50: 389-400
10. [Pomeroy IM, Matthews PM, Frank JA, Jordan EK, Esiri MM.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=16150849&query_hl=12) Demyelinated neocortical lesions in marmoset autoimmune encephalomyelitis mimic those in multiple sclerosis.Brain. 2005 Nov;128(Pt 11):2713-21.
11. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. N Engl J Med 2011; 2188-97.
12. [Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15760868&query_hl=17) Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Mar;26(3):572-7.
13. [Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15987979&query_hl=15) Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. Radiology. 2005 Jul;236(1):254-60.
14. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, Morra A, Rinaldi L, Romualdi C, Perini P, Battistin L, Gallo P. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2007 Oct;64(10):1416-22.
15. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain. 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.
16. Calabrese M, Rocca MA, Atzori M, et al. A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse-onset multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010 Mar;67(3):376-83
17. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol. 2009 Sep;66(9):1144-50
18. Calabrese M, Filippi M, Rovaris M, et al. Evidence for relative cortical sparing in benign multiple sclerosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Mult Scler. 2009 Jan;15(1):36-41.
19. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Jan;83(1):49-54