

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA**  
**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
DIPARTIMENTO DI SPECIALITA' MEDICO-CHIRURGICHE  
**SEZIONE DI OFTALMOLOGIA**  
DOTTORATO DI RICERCA IN IPOVISIONE E RIABILITAZIONE VISIVA  
XXIII CICLO  
Direttore: Prof. A. Reibaldi

---

*Vincenzo Cannemi*

**Valutazione dello strato delle fibre nervose del  
nervo ottico in pazienti con Sclerosi Multipla  
variante CIS**

—————  
TESI DI DOTTORATO  
—————

Tutor:  
Prof. **M. Reibaldi**

Coordinatore:  
Chiar.mo Prof. **A. Reibaldi**

---

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

# Indice

1. INTRODUZIONE .....	1
1.1 Sclerosi Multipla.....	1
1.2 Clinically Isolated Sindrome (CIS).....	11
2. SCOPO DELLO STUDIO.....	25
3. MATERIALI E METODI .....	26
3.1 Pazienti.....	26
3.2 Metodi.....	27
4. RISULTATI.....	29
4.1 CIS Vs Gruppo controllo .....	29
4.2 Popolazione con Neurite ON Vs Neurite OFF .....	31
5. DISCUSSIONE .....	38
6. ICONOGRAFIA.....	42
BIBLIOGRAFIA .....	44

# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1 Sclerosi Multipla**

La Sclerosi Multipla (o sclerosi a placche) è la più comune delle malattie demielinizzanti del SNC, caratterizzate cioè dalla perdita della mielina con risparmio degli assoni.<sup>1</sup>

L'esordio avviene di solito tra i 20 e i 40 anni ma in circa il 20% dei casi la malattia inizia più precocemente (10-20 anni) o più tardivamente (40-60 anni).

Il quadro clinico è costituito da difetti neurologici multifocali, riferibili a lesioni della sostanza bianca dell'encefalo (soprattutto dei nervi ottici, del tronco e del cervelletto) e del midollo spinale.

Il decorso tipico è oscillante, con ricadute e remissioni; solo nel 10% dei casi i difetti neurologici evolvono fin dall'inizio in modo progressivo, senza fluttuazioni.

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia ad eziologia sconosciuta, mentre la patogenesi appare legata al concorso di tre fattori: ambientale (con presenza di un fattore probabilmente di natura virale); immunitario (ipotesi che la SM sia legata ad un processo autoimmune); genetico (maggiore frequenza nei gemelli omozigoti e maggiore frequenza in

alcuni soggetti portatori di certi antigeni del sistema HLA).

Le lesioni caratteristiche della SM sono le placche, disseminate nella sostanza bianca di tutto il neurasse, con predilezione per i nervi ottici, le zone periventricolari, il tronco encefalico, il cervelletto ed il midollo spinale. Costantemente indenni sono i nervi periferici, mentre i nervi cranici possono essere colpiti nel tratto intrassiale.

Macroscopicamente le placche si presentano come aree di colore grigio-rosa, di consistenza dura, di diametro molto vario (da meno di un millimetro ad alcuni centimetri).

Microscopicamente la lesione fondamentale è costituita dalla demielinizzazione segmentaria delle fibre nervose, con relativo risparmio degli assoni. Nelle placche recenti si associano fenomeni infiammatori: edema ed infiltrazione perivenosa di linfociti, plasmacellule e macrofagi; l'oligodendroglia (deputata alla produzione di mielina) è diminuita. Nelle placche antiche, per la proliferazione dell'astroglia si forma un tessuto sclerotico compatto, povero di cellule, in cui sono inglobate le fibre nervose demielinizzate.

Studi recenti hanno dimostrato che il danno assonale, una volta ritenuto un evento tardivo, nelle placche acute è dato dall'infiammazione che causa una transezione assonale seguita da degenerazione walleriana.

Data l'irreversibilità del danno assonale, ad esso è attribuita la cronicizzazione e la progressione della malattia.

L'esordio della malattia, nella maggior parte dei casi inizia tra i 20 e i 40 anni con difetti neurologici focali e transitori che si instaurano in modo acuto (poche ore) o subacuto (pochi giorni) e regrediscono spontaneamente nell'arco di poche settimane o mesi, senza reliquati apparenti.<sup>2-3</sup>

I disturbi più comuni riguardano i nervi ottici (neurite ottica) il tronco encefalico (difetti di nervi cranici: oculomotori, trigemino, facciale, vestibolare, associati o meno ad interessamento delle vie lunghe) e il midollo spinale (disturbi piramidali, sensitivi e sfinterici).

Il decorso è tipicamente di tre tipi:

1. *Decorso a ricadute e remissioni.* Il decorso tipico della SM è oscillante, con fasi di riacutizzazione (della durata di qualche settimana o mese) alternate con lunghi periodi di remissione (mediamente 18 mesi). Un nuovo attacco può avere la stessa sintomatologia del precedente, oppure essere totalmente differente, indicando l'accensione di un nuovo focolaio.
2. *Decorso progressivo secondario.* Dopo i primi attacchi, lo stato neurologico intercritico può essere normale o quasi, ma con

l'evolvere della malattia gli attacchi tendono a lasciare delle sequele, che si sommano gradualmente, conducendo ad uno stato di malattia permanente.

3. *Decorso progressivo primario.* In casi rari la SM decorre in modo lentamente progressivo fin dall'inizio: si tratta soprattutto di forme tardive (dopo i 40 anni) con localizzazione midollare.

La sintomatologia è polimorfa a causa della disseminazione delle lesioni. Per chiarezza espositiva indicheremo separatamente i sintomi delle diverse localizzazioni, distinguendo anche quelle comuni da quelle più rare.<sup>1-2</sup>

### **Manifestazioni comuni**

#### *Nervi ottici*

La Neurite ottica (NO) rappresenta la modalità d'esordio della SM in circa il 20% dei casi. Entro 15 anni da un episodio di NO circa il 50% dei soggetti sviluppa altri difetti neurologici, che consentono di diagnosticare una SM.

La NO si manifesta con un difetto visivo solitamente unilaterale, che rapidamente peggiora, talora fino alla cecità completa. Spesso sono presenti dolori locali, esacerbati dai movimenti dell'occhio. La prognosi

è quasi sempre benigna: circa il 75% dei malati recuperano la vista entro due mesi, negli altri il miglioramento avviene entro un anno.

Nella fase acuta della malattia il fundus è spesso normale (NO retrobulbare), ma talora (30% dei casi) è presente un edema della papilla con modesto ingorgo venoso (papillite). L'esame campimetrico rivela di solito uno scotoma centrale.

Nelle forme avanzate di SM è frequente il riscontro di un'atrofia ottica (papilla pallida, a margini netti), uni- o bilaterale. Spesso l'atrofia è limitata alla metà temporale delle papille, come espressione di una lesione del fascio papillo-maculare. Il "pallore bi temporale" è uno dei segni classici della SM, ma non è specifico.

Anche in soggetti clinicamente indenni da difetti visivi, lo studio dei potenziali evocati rivela spesso anomalie di conduzione lungo le vie ottiche: ciò acquista grande valore diagnostico nei dubbi di SM, perché consente di aggiungere una lesione a quelle dimostrate in clinica.

### *Midollo*

In circa la metà dei casi la SM esordisce con una sindrome midollare ed in oltre l'80% dei casi conclamati sono presenti segni di disfunzione midollare. Schematicamente, possiamo dividere i disturbi midollari in tre gruppi: piramidali, sensitivi e sfinterici.

### *Tronco encefalico*

In circa 1/3 dei casi la SM esordisce con una sindrome focale del tronco encefalico; in circa la metà dei casi, segni di tale localizzazione sono presenti nelle fasi conclamate. Quelli più tipici (anche se non specifici) sono: l'oftalmoplegia internucleare spesso bilaterale, la miochimia facciale, la nevralgia trigeminale spesso bilaterale, nistagmo e vertigini.

### *Cervelletto*

Raramente la SM esordisce con una sindrome cerebellare, mentre nelle fasi avanzate circa 20% dei malati presentano disturbi di questa natura. Si tratta di solito di una sindrome “globale”, che comprende: disartria, nistagmo, tremore intenzionale (prevalentemente agli arti superiori) ed atassia nella stazione eretta e nella marcia.

### *Fatica*

Circa l'80% dei pazienti con SM lamentano fatica, cioè una perdita di energia fisica e mentale puramente soggettiva, che impedisce lo svolgimento delle attività quotidiane. La sua patogenesi è controversa: alcuni AA. ipotizzano un rallentamento della velocità di conduzione nel

fascio piramidale come effetto della demielinizzazione.

### **Manifestazioni rare**

#### *Cervello*

È colpito dalla SM in meno del 10% dei casi, di solito nelle fasi avanzate. I disturbi più comuni sono di tipo mentale e dipendono da lesioni del lobo frontale: euforia, scarso senso di malattia, deterioramento intellettuale. Il 5% circa dei pazienti presenta crisi epilettiche.

#### *Fenomeni parossistici*

Il 5% circa dei malati con SM presenta fenomeni parossistici non epilettici, della durata di pochi secondi o minuti, tendenti a ripetersi più volte al giorno. Vengono attribuiti ad un “corto circuito” tra fibre adiacenti, in cui la perdita della guaina mielinica favorisce la trasmissione trasversale (“efaptica”) degli impulsi nervosi.

I più comuni consistono in: crisi disartrico-atassiche, crisi toniche unilaterali, crisi disestesiche o dolorose.

La febbre o l'esposizione al calore (ad esempio un bagno caldo) possono fare comparire disturbi transitori della durata di alcuni minuti

(come: diplopia, calo del visus, vertigini, atassia), perché il calore blocca la conduzione delle fibre demielinizzate. La ricerca di questi fenomeni transitori con il “test del bagno caldo” può avere valore diagnostico nei casi dubbi di SM.

Per valutare lo stadio della SM si utilizza la Scala di Kurtzke; tale scala tiene conto dei singoli sistemi funzionali (piramidale, cerebellare, ecc.) e della disabilità globale, legata principalmente alla capacità di deambulare. Il punteggio è compreso tra 0 (assenza di disturbi) e 10 (morte per SM) con gradazioni intermedie di mezzo punto.

Per quanto riguarda l’evoluzione e la prognosi, la SM non riduce la durata della vita ma può portare all’invalidità: dopo 25 anni dall’esordio circa 1/3 dei malati sono totalmente invalidi. Le forme più invalidanti sono quelle che compromettono il midollo cervicale e il cervelletto.

Accanto alle forme gravi, esistono delle forme benigne (circa il 20% dei casi), in cui gli attacchi sono rari e le remissioni quasi complete. Tali forme sono caratterizzate principalmente da disturbi visivi e sensitivi.

La diagnosi di SM è fondata principalmente sulla clinica, ma può essere facilitata da alcuni esami complementari quali l’esame del liquor, dove si osserva un aumento della concentrazione liquorale di IgG con la presenza delle bande oligoclonali di IgG (condizione non specifica di

malattia poiché osservata anche in altre patologie come la sifilide, la sarcoidosi, la collagenosi e la PESS ma che ha grande valore nei casi in cui la clinica evoca un sospetto di SM); lo studio dei potenziali evocati visivi, acustici e somato-sensitivi che risulta essere alterato in almeno uno di questi parametri nel 90% dei pazienti; gli esami neuroradiologici in cui fa da padrone la TAC, la quale mostra delle alterazioni del parenchima cerebrale, consistenti in aree di ipodensità della sostanza bianca o in aree di atrofia cortico-sottocorticale, tenendo presente che nelle fasi acute la somministrazione di mezzo di contrasto può rivelare aree di iperdensità, considerate espressione di attiva demielinizzazione; la risonanza magnetica (RM), il quale è diventato l'esame di elezione per la diagnosi di SM, perché rivela lesioni tipiche (aree multiple di ipersegnale in T2 nella sostanza bianca degli emisferi) in un alta percentuale dei casi: 95% con SM clinicamente definita, 77% con malattia probabile e 50% possibile. Seppur attendibile la RM deve essere usata come un'integrazione della clinica in quanto le lesioni mostrate dalla RM non sono dissimili da quelle presenti in altre patologie della sostanza bianca (encefalomielita acuta disseminata, neuroborreliosi e l'encefalopatia arteriosclerotica sottocorticale di Binswanger).<sup>(1)</sup>

## **Le forme della Sclerosi Multipla**

La SM è frequentemente caratterizzata da attacchi distinti (detti anche riacutizzazioni, poussées, recidive, relapse, esacerbazioni, ricadute). Questi attacchi si osservano quando compaiono nuovi sintomi neurologici (che perdurino per almeno 24 ore) o quando sintomi preesistenti peggiorino in modo evidente, dopo essere stati sostanzialmente stabili per almeno un mese.

Esistono 4 forme principali di SM:

1. *Sindrome clinicamente isolata o CIS (Clinically Isolated Syndrome)*
2. *SM recidivante-remittente*
3. *SM secondaria progressiva*
4. *SM primaria-progressiva cronica*

### **Sclerosi Multipla benigna.**

Indipendentemente da questa classificazione, è stata identificata un'altra forma di Sclerosi Multipla detta "Sclerosi Multipla benigna". Essa è caratterizzata da pazienti che vivono senza importanti limitazioni, per più di 15 anni dalla diagnosi. Questa forma di SM non peggiora con il passare del tempo ed esordisce con una o due riacutizzazioni, che

presentano un recupero completo e senza disabilità.

La SM benigna può essere definita solo quando è presente una minima disabilità per 15 anni dall'esordio e inizialmente dovrebbe essere inserita nella forma SM recidivante-remittente. La SM benigna tende a essere associata a sintomi meno severi all'esordio come, per esempio sintomi sensitivi (parestesie) o visivi (neurite ottica). L'esatto numero di pazienti con SM benigna è difficile da stabilire. Studi autoptici hanno evidenziato che circa il 20% delle forme di SM con diagnosi clinica sono benigne.<sup>(3)</sup> Altri autori ritengono che la percentuale di forme benigne sia superiore al 20-30% e che i soggetti siano minimamente colpiti per oltre 10-15 anni.<sup>(4)</sup>

## **1.2 Clinically Isolated Syndrome (CIS)**

La sclerosi multipla è una comune patologia del sistema nervoso centrale (SNC), che è caratterizzata dal punto di vista anatomopatologico da aree infiammatorie di demielinizzazione che si distribuiscono nel tempo. Tuttavia il decorso clinico è altamente variabile. In molti pazienti l'evoluzione della malattia porta a severe disabilità neurologiche. Nell'85% dei pazienti che successivamente sviluppano una SM, la

presentazione clinica è caratterizzata da un disturbo neurologico determinato da una singola lesione di colore bianco. Questa presentazione della patologia è conosciuta come Sindrome Clinicamente Isolata (Clinically Isolated Syndrome), CIS.

Quando un paziente si presenta con una CIS, (per esempio con una neurite ottica, o una sindrome isolata cerebrale o spinale), ci si deve porre alcuni importanti quesiti. Bisogna valutare qual è la probabilità che il paziente sviluppi una SM; è importante stabilire se è presente la possibilità di preventivare il grado di disabilità della malattia negli anni a seguire; è doveroso definire come dovrebbe essere valutato il paziente, se con la risonanza magnetica (RM), con l'analisi del liquido cefalorachidiano o con altri esami; è importante infine definire se il paziente debba essere trattato per la CIS o se si debba attendere lo sviluppo in SM.

Gruppi di pazienti affetti da CIS sono stati al centro di molte pubblicazioni scientifiche, specialmente negli ultimi anni. Questi studi si sono focalizzati sull'importanza della RM come mezzo per confermare la diagnosi e come mezzo di controllo per la prognosi. L'avvento delle modifiche nel trattamento della SM ha aumentato l'attenzione sulle forme precoci di malattia. In alcuni pazienti, questi trattamenti possono

prevenire lo sviluppo della disabilità, ma in altri posso essere del tutto inefficaci. Dato che la CIS è l'espressione clinica precoce della SM, la ricerca su tali pazienti potrebbe far luce sui cambiamenti precoci della patologia e sui meccanismi patogenetici che potrebbero entrare in causa nel corso della malattia.

### ***Presentazione Clinica***

I dati in letteratura mostrano che il 21% dei pazienti con CIS presenta una neurite ottica, il 46% presenta segni e sintomi riferibili ad un emilato corporeo, il 10% presenta una sindrome del tronco cerebrale e il 23% presenta anomalie multifocali<sup>5</sup>.

Il numero di lesioni visibili alla RM al momento della diagnosi, è correlato con la storia naturale della malattia; il rischio di avere un secondo episodio, con conseguente diagnosi definitiva di malattia, è più alto in quei pazienti con delle anomalie nelle scansioni RM.<sup>10,12,13,14,15,16</sup>

Vari studi sulla storia naturale della malattia<sup>6,8,9,11,14,17</sup> hanno trovato delle correlazioni tra il numero di lesioni presenti al momento della diagnosi e il grado di disabilità che dovrà affrontare il paziente con SM. È stato inoltre calcolato il tempo medio di riacutizzazione della malattia che è risultato essere intorno agli 1.9 anni. Questi studi<sup>6,8,9,11,14,17</sup> hanno

definito come fattore prognostico favorevole la presentazione oculare della malattia (neurite ottica) e come fattore prognostico sfavorevole la presentazione a carico dei nervi cranici.

Lo scopo principale di questi studi era quello di trovare un parametro per prevedere la disabilità alla quale andrà incontro un paziente con SM al momento della diagnosi; ma si è visto che, date le caratteristiche della malattia, che decorre silente per un lungo periodo, non è possibile definirlo con i parametri fin ora usati. Si attendono i risultati di uno studio effettuato su un gruppo di pazienti, tenuti a controllo per 25 anni, per cercare di avere notizie aggiuntive utili per fare il punto della situazione.<sup>9</sup> Senza alcun dubbio, tra tutte le presentazioni cliniche di CIS, la neurite ottica è la più studiata. In uno studio della durata di 15 anni<sup>7</sup> è stata valutata la possibilità di conversione in SM in pazienti seguiti con RM ed esame del liquido cefalo-rachidiano al momento della diagnosi.

È stato dimostrato che i pazienti, in cui erano presenti segni di flogosi nel liquido cefalo-rachidiano al momento della diagnosi, hanno un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto ai pazienti con liquido cefalo-rachidiano indenne. Lo stesso studio ha evidenziato che dopo 19-31 anni dalla diagnosi, ad un controllo RM, vengono messe in evidenza, in alcuni pazienti, lesioni suggestive di malattia anche senza nessun

segno clinico della stessa.

Un altro deficit associato alla SM è il deterioramento delle abilità intellettive. Ad una popolazione di pazienti sono stati somministrati dei test standardizzati che hanno evidenziato, nel gruppo di pazienti che ha convertito la CIS in SM, un abbassamento delle capacità intellettive correlato al quadro diagnostico strumentale di atrofia cerebrale in pazienti apparentemente sani. Si è dimostrato che questo deficit sia correlato alla concentrazione di N-acetilasparginato nel tronco encefalico.<sup>18,19,20,21,22,23</sup> Parecchi studi sulle fasi precoci della SM evidenziano molte ed eterogenee anomalie patologiche riguardanti la sostanza bianca e la materia grigia, in associazione ad alterazioni RM. Tale condizione rende verosimile l'ipotesi che tali alterazioni seppur in misura minore, siano presenti anche nei pazienti affetti da CIS.<sup>24,25,26,27,28,29</sup>

A livello immunologico, vari studi indicano che sebbene ci siano vari candidati potenziali, non siamo a conoscenza di un valido marker diagnostico per prevedere lo sviluppo in SM dei pazienti con CIS.<sup>30</sup>

### ***Diagnosi***

Il sospetto clinico di demielinizzazione è alto quando un paziente giovane ha un episodio consistente con un danno alla sostanza bianca;

tuttavia varie patologie causano episodi simili.

Alla diagnosi differenziale devono essere fatte alcune distinzioni.

Sicuramente le malattie infiammatorie o infettive (lupus eritematoso sistemico, neuroborreliosi) sono le più comuni patologie che entrano in diagnosi differenziale e che vengono investigate attraverso l'esame del sangue e del liquido cerebrospinale. La RM è un esame cruciale per differenziare se la demielinizzazione infiammatoria del tronco encefalico o del midollo spinale nei pazienti con CIS sia propria della struttura interessata o provenga da altre strutture (compressione spinale, o malformazione vascolare del tronco encefalico). Infine, nei pazienti con sospetto di neurite ottica, molte caratteristiche cliniche suggeriscono una causa che non sia l'infiammazione da demielinizzazione, come l'emorragia del disco ottico, edema severo del disco ottico con retrazione vitreale.<sup>31</sup>

Per definizione, il paziente con CIS non ha la SM, tuttavia ha un alto rischio di svilupparla. Sarebbe importante per il paziente conoscere la probabilità di sviluppo in SM dopo un episodio. Come accade in molte patologie neurologiche in cui il materiale patologico è raramente analizzato e non esistono test genetici disponibili per la diagnosi, la diagnosi deve essere effettuata con la clinica e gli esami strumentali. Storica-

mente, la dimostrazione della disseminazione spaziale e temporale del processo infiammatorio-demielinizzante è stata, in assenza di altre patologie, il gold standard per la diagnosi di SM.

I criteri della commissione di Poser hanno trovato notevole seguito. Questi criteri incorporano le informazioni delle analisi di laboratorio e permettono una diagnosi precoce in quei pazienti con anomali risultati all'analisi del liquido cefalo-rachidiano.<sup>32</sup> Una anomala sintesi di IgG intratecale, definita come due o più bande oligoclonali nel liquido cefalo-rachidiano senza corrispondenza nel sangue, è stata trovata nel 60-79% dei pazienti con CIS ed è associata con un alto rischio di sviluppo di SM. Studi RM hanno dimostrato precocemente che nel 50-70% dei pazienti con CIS ci sono tuttavia alterazioni nelle scansioni pesate in T2 della sostanza bianca cerebrale.<sup>33-34</sup> Successivamente parecchi studi hanno mostrato che pazienti con lesioni alla RM comunemente sviluppano forme definite di SM,<sup>10-13, 14, 15, 16, 35</sup> considerando che i pazienti senza le anomalie alla RM hanno una prognosi migliore e possono non sviluppare forme clinicamente definite di SM, almeno per tutta la durata degli studi (più di 14 anni).

### *Criteri Diagnostici*

Nel 1997, Barkhof e colleghi<sup>35</sup> sviluppano i criteri di valutazione RM per migliorare la predittività dello sviluppo della CIS in SM clinicamente definita. Questi criteri sono basati su un modello cumulativo di probabilità di quattro criteri: presenza di almeno una lesione juxtacorticale, almeno una lesione rilevabile con il gadolinio, almeno una lesione sottotentoriale e tre o più lesioni periventricolari. La presenza di almeno tre delle quattro caratteristiche ha permesso di effettuare una previsione molto più accurata dei criteri di Fazekas o Paty sullo sviluppo della SM.<sup>35</sup> I criteri di Barkhof sono stati successivamente modificati da Tintorè e colleghi,<sup>36</sup> i quali aggiungono 9 lesioni pesate in T2 con contrasto al gadolinio; i criteri modificati sono predittivi anche per le CIS.<sup>36</sup>

Nel 2001, un gruppo di specialisti internazionali hanno pubblicato le nuove linee guida per la diagnosi di SM.<sup>37</sup> Come i criteri di Poser, queste linee guida si basano sull'evidenza oggettiva della disseminazione nel tempo e nello spazio. In aggiunta, questi nuovi criteri accettano che anomalie specifiche alla RM possano fornire prove obiettive in pazienti con CIS. Le linee guida di McDonald accettano i criteri modificati di Barkhof-Tintorè per la disseminazione spaziale. Se questi criteri più

severi non sono sufficienti, la presenza di almeno 2 lesioni pesate in T2 più la presenza di bande oligoclonali danno un'altra evidenza della disseminazione nello spazio. Tuttavia, questi criteri alternativi potrebbero diminuire l'accuratezza della diagnosi: i criteri di Tintorè e coll.<sup>38</sup> hanno una specificità del solo 63% per le forme di SM clinicamente definita dopo un follow-up su pazienti con CIS seguiti per 3 anni. I criteri RM sulla disseminazione temporale richiedono la presenza di lesioni visibili al gadolinio nelle scansioni RM eseguite almeno 3 mesi dopo il primo episodio, o di 2 nuove lesioni pesate in T2 in 2 esami RM effettuati 3 mesi dopo la diagnosi di CIS.

Due studi hanno valutato l'accuratezza dei criteri di McDonald nel prevedere dopo un anno se pazienti con CIS svilupperanno una sindrome clinicamente definita di SM entro 3 anni. Dalton e coll.<sup>39</sup> hanno trovato una sensibilità, specificità e accuratezza dell'83%. Tintorè e coll.<sup>38</sup> hanno riportato una sensibilità del 74%, una specificità dell'86%, e un'accuratezza dell'80%.

Nelle CIS che coinvolgono il tronco encefalico, i criteri di disseminazione spaziale non sono così specifici nel prevedere la conversione alla forma clinicamente conclamata come quando, questi stessi criteri, sono applicati alle altre presentazioni di CIS. La differenza

specificità dipende dalla presenza delle lesioni sottotentoriali che non sono usate per dimostrare la disseminazione spaziale nei pazienti con CIS del tronco encefalico.<sup>40</sup> Ci sono molti studi prospettici sulla clinica e sulle caratteristiche RM delle sindromi spinali in pazienti con un primo episodio di SM.<sup>41,42</sup> I pazienti si presentano tipicamente con una mielite parziale e asimmetrica, dai riscontri clinici caratteristici, comunemente con una predominanza di sintomi sensitivi. Molte cause di mielite trasversale acuta con perdita di tutti i movimenti delle gambe e shock spinale sono poco comuni. Come nell'instaurarsi della SM,<sup>43</sup> le lesioni spinali viste alla RM si estendono tipicamente oltre almeno 2 segmenti spinali.<sup>44</sup> In tutte le CIS, le anomalie cerebrali sono il maggior fattore predittivo di conversione, seguito dalla presenza delle bande oligoclonali.

Tuttavia, il potenziale aiuto offerto dalla RM per la diagnosi delle CIS spinali ha ultimamente suscitato molto interesse. Le lesioni asintomatiche del midollo spinale sono rare nelle patologie che non sono SM. Le anomalie al midollo spinale sono state identificate alla RM in 86 su 104 pazienti (83%) ai quali era stata recentemente diagnosticata una SM, ciò ha aiutato a mostrare la disseminazione spaziale e temporale della diagnosi.<sup>45</sup>

### ***Valutazione RM per la prognosi a lungo termine.***

Sebbene molti studi valutino il valore predittivo della RM a breve termine, pochi si sono interessati al medio e lungo termine, dato che questa tecnica è stata introdotta a metà degli anni '80. La ricerca sul valore predittivo della RM a medio e lungo termine è fondamentale. I follow-up troppo brevi condurranno alla constatazione di bias e potrebbero far sopravvalutare il ruolo della RM nell'identificazione dei soli pazienti con periodo di conversione breve.

Ci sono anche delle differenze riguardo la disabilità negli studi a breve termine, che impedisce la ricerca di una correlazione tra la disabilità e la RM. Cinque studi, di cui quattro pubblicati<sup>11-13, 46</sup> e uno non pubblicato, riguardanti la presenza di lesioni RM in gruppi di pazienti con CIS, hanno preso in considerazione un follow-up di 5 anni. Le popolazioni studiate sono state raggruppate in gruppi con neurite e senza neurite.<sup>11,13,46</sup>

In generale, i pazienti con neurite ottica sembrano avere un rischio minore di conversione, in forme clinicamente definite di SM, rispetto ai pazienti con altre presentazioni di CIS, entro 10 anni. Probabilmente perché l'incidenza di lesioni RM è minore nelle neuriti ottiche rispetto alle presentazioni con interessamento del tronco encefalico e del midollo

spinale.<sup>12,16,41</sup> Di contro, la percentuale di conversione è più alta nelle altre presentazioni, non approssimabile al 100%, ma dopo un follow-up abbastanza lungo, suggerendo che quando la demielinizzazione avviene al di fuori del nervo ottico si potrebbe trattare di una forma monofasica, creando la necessità di ricorrere ai dati strumentali per predire la disseminazione spaziale. Come negli studi precedenti di minore durata, le alterazioni RM riscontrate al momento della diagnosi sono state correlate con il rischio di conversione. Nei pazienti con un'anormale scansione RM che sono stati seguiti per un lungo periodo, la percentuale di conversione è stata: di più del 50% nei pazienti con neurite ottica e di circa il 90% nei pazienti con altre presentazioni di CIS. Tale dato incrementa il rischio già alto di conversione.<sup>11</sup> 109 pazienti con CIS sono stati studiati con RM al momento della diagnosi e dopo 1 anno;<sup>41, 47</sup> 89 pazienti sono stati monitorati per 5 anni,<sup>17</sup> e 71 pazienti per 14 anni.<sup>11</sup> Dopo 14 anni, pazienti con alterazioni RM al momento della diagnosi, hanno avuto una percentuale di conversione molto alta, indipendentemente dalla gravità della lesione (bassa [89%] intermedia [87%] alta [88%]).<sup>11</sup>

Quando la RM non mostra anomalie, la conversione in SM è improbabile, ma possibile. Dopo il follow-up di 14 anni del gruppo di

Londra, il 19% dei pazienti con un quadro normale di RM al momento della diagnosi, ha sviluppato la SM e un ulteriore 21% ha sviluppato nuove lesioni RM.<sup>11</sup> Negli studi a lungo termine è facile che il paziente esca dallo studio. In oltre, è altresì probabile che la qualità dell'immagine e la risoluzione sia migliorata durante il periodo di studio. È possibile che quando viene effettuato un controllo a lungo termine, piccole lesioni non siano state trovate al momento della diagnosi a causa della definizione dello strumento RM che è andata migliorando nel tempo ed anche che qualche nuova lesione riscontrata durante i follow-up, sia il risultato di piccoli accidenti vascolari piuttosto che della patologia stessa.

Detto ciò, è importante prevedere la conversione alla forma definita di SM, ma forse è ancora più importante riuscire a prevederne la disabilità. La scala di disabilità (EDSS) viene tipicamente utilizzata per misurare la disabilità del paziente. Tali dati sono stati correlati con la RM.<sup>11,13,46,48</sup> Il valore predittivo è molto evidente in due studi che comprendono un totale di 113 pazienti con forme miste con un controllo medio a 8 e 14 anni.<sup>11,13</sup> In un altro studio, con una popolazione con presentazione mista di CIS, è stato correlato il numero delle lesioni al momento della diagnosi con l'EDSS dopo una media di 6.5 anni ( $r = 0.4$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>46</sup>

Il numero delle lesioni al momento della diagnosi è stato correlato anche ad un aumento della scale EDSS dal punteggio di 3 a quello di 6 dopo 14 anni.<sup>11</sup> L'analisi del carico lesionale a 5, 10 e 14 anni di questo studio ha mostrato che esiste una forte correlazione con il grado finale di disabilità che è stato misurato a 5 anni, e che i cambiamenti successivi del carico lesionale sono meno rilevanti.<sup>11</sup> Il processo patogenetico addizionale con le lesioni visibili in T2 (nelle scansioni normali appaiono bianche e grigie) potrebbe diventare più importante in futuro.

Questi dati indicano che nella popolazione con presentazione mista, il numero delle lesioni alla diagnosi predice non solo la conversione alla forma clinicamente definita ma anche la probabilità di sviluppare una disabilità medio-moderata. Gli unici tre decessi accorsi per SM, durante lo studio, sono avvenuti in pazienti con quattro o più lesioni al momento della diagnosi.<sup>11</sup> Nel gruppo Amsterdam, lo score 3 della scala EDSS è stato trovato nel 48% dei pazienti con quattro o più lesioni e nel 55% dei pazienti con dieci o più lesioni.<sup>12</sup> Questi dati suggeriscono in più che la distribuzione delle lesioni potrebbe essere importante. L'analisi della regressione ha mostrato che la probabilità di prevedere l'avvento di una disabilità di scala 3 EDSS a partire dalla presenza di due o più lesioni sottotentoriali è oggettivabile.<sup>12</sup>

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è quello di misurare lo spessore dello strato delle fibre nervose del nervo ottico in pazienti con sclerosi multipla variante CIS, attraverso l'utilizzo dell'OCT e del GDxPRO e di valutare la correlazione tra le misurazioni effettuate con le due metodiche.

### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1 Pazienti**

Abbiamo eseguito uno studio trasversale su un campione di 36 pazienti (72 occhi) con diagnosi di Sclerosi Multipla variante CIS reclutati presso l'Ambulatorio della Clinica Neurologica dell'Università di Catania. Questo studio ha ricevuto l'approvazione dal comitato etico dell'Università di Catania. Tutti i pazienti hanno firmato il modulo del consenso informato.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti con diagnosi di CIS effettuata almeno tre mesi prima dell'arruolamento. Sono stati esclusi i pazienti con patologie oculari che avrebbero potuto falsare i risultati OCT (glaucoma, diabete mellito, chirurgia retinica e altre patologie retiniche). Tutti i pazienti avevano un difetto visivo minore di 5 diottrie. Sono stati esclusi altresì i pazienti con mieliti suggestive di neuromielite ottica.

I pazienti sono stati sottoposti nella stessa seduta d'esame ad OCT e GDx.

Il gruppo controllo è stato di 26 pazienti (52 occhi), comparabili per età e sesso al gruppo in studio, reclutati dallo staff e dai parenti dei pazienti. I

soggetti reclutati avevano anamnesi negativa per patologie oculari o neurologiche. I pazienti del gruppo controllo che non riuscivano ad avere un visus di 10/10 con la migliore correzione possibile o che avevano un difetto refrattivo maggiore di 5 diottrie, sono stati esclusi dallo studio.

### **3.2 Metodi**

I pazienti sono stati sottoposti alla misurazione dello spessore dello strato delle fibre nervose in entrambi gli occhi utilizzando l'OCT (OCT-3, OCT 4.0 software; Carl Zeiss Meditec, Dublin, California) e il GDxPRO con compensazione corneale variabile (versione del software 5.5.1, Carl Zeiss Meditec).

Il protocollo OCT per la misurazione dello strato delle fibre nervose del nervo ottico utilizzato è stato il *fast RNFL thickness*, effettuando 3 misurazioni a 360° attorno al disco ottico. La buona qualità dell'acquisizione è stata definita da un'intensità del segnale pari o superiore a 7 (massimo 10). La misurazione è stata effettuata in condizioni di miosi ad eccezione degli occhi il cui diametro pupillare non fosse sufficiente all'esecuzione dell'esame nei quali è stata indotta una midriasi farmacologica (tropicamide 0,5%). Il valore utilizzato per l'analisi dei dati è stato lo spessore medio dello strato delle fibre nervose e lo spessore medio dei

singoli settori (superiore-nasale-inferiore-temporale).

La scansione laser polarimetrica a compensazione corneale variabile è stata anch'essa utilizzata per misurare lo spessore dello strato delle fibre nervose del nervo ottico. Queste acquisizioni sono state centrate sul nervo ottico usando una scansione di 3.2 mm di diametro; è stata utilizzata la media di 3 misurazioni. La qualità adeguata dell'esame è stata definita attraverso il valore Q del GDx pari o maggiore di 7 (massimo 10). Come parametro per lo studio è stato utilizzato il valore dello spessore medio delle fibre nervose e dei singoli settori superiore-nasale-inferiore-temporale.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il test t di Student per la comparazione sia dell'età dei pazienti che dei valori OCT e GDx delle fibre nervose. Per la comparazione della percentuale tra maschi e femmine in ogni gruppo è stato utilizzato il test  $\chi^2$ . I valori OCT e GDx nei vari gruppi in esame sono stati analizzati attraverso la correlazione lineare di Pearson. Sono stati considerati statisticamente significativi valori con  $p < 0.05$ .

## 4. RISULTATI

### 4.1 CIS Vs GRUPPO CONTROLLO

Sono stati arruolati 36 pazienti con età media (DS) di 37.4 (9.2), di cui 11 maschi (30,5%), per un totale di 72 occhi con CIS (gruppo CIS) di cui 11 occhi (gruppo neurite ON) con esordio oculare e 61 occhi senza esordio oculare (gruppo neurite OFF).

Il gruppo controllo includeva 26 pazienti, di cui 14 maschi (54%) con età media (DS) di 34.9 (8.7) per un totale di 52 occhi.

Tra i due gruppi non vi erano differenze statisticamente significative per età ( $p = \text{NS}$ ; t test) e sesso ( $p = \text{NS}$ ;  $\chi^2$ ).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo studio dello spessore dello strato delle fibre nervose con OCT. Il risultato medio (DS) dello spessore delle fibre nervose è stato di 100,4  $\mu$  (12,2  $\mu$ ) nel gruppo CIS e di 103,1  $\mu$  (7,8  $\mu$ ) nel gruppo controllo, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p = \text{NS}$ ; t test). (tab.1)

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi anche per le analisi dei singoli settori. (tab.1)

Nel gruppo CIS i valori medi dello spessore complessivo delle fibre

nervose sono risultati normali (considerando il quinto percentile del database dello strumento) in 64 occhi (88,8%) e patologici in 8 occhi (11,2%).

Nel gruppo controllo i valori medi dello spessore complessivo delle fibre nervose sono risultati normali in tutti gli occhi (100%).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla misurazione dello strato delle fibre nervose del nervo ottico con GDx. Il risultato medio dello spessore complessivo delle fibre nervose (DS) è stato di 51,6  $\mu$  (4,1  $\mu$ ) nel gruppo CIS e di 51,3  $\mu$  (3,2  $\mu$ ) nel gruppo controllo, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p = \text{NS}$ ; t test). (tab.2).

Non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi anche considerando l'analisi dei singoli settori. (tab.2)

Nel gruppo CIS i valori medi dello spessore complessivo dello strato delle fibre nervose sono risultati normali (considerando il quinto percentile del database dello strumento) in 65 occhi (90,3%) e patologici in 7 occhi (9,7%).

Nel gruppo controllo i valori medi della misurazione TSNIT sono risultati normali in 49 occhi (94,3%) e patologici in 3 (5,7%).

Nel gruppo CIS una correlazione statisticamente significativa è stata evidenziata tra lo spessore medio dello strato delle fibre nervose

misurato con l'OCT e GDx ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,001$ ). (fig. 1)

Nel gruppo controllo una correlazione statisticamente significativa è stata evidenziata tra lo spessore complessivo dello strato delle fibre nervose misurato con l'OCT e GDx ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,03$ ). (fig. 2)

#### **4.2 POPOLAZIONE CON NEURITE ON Vs NEURITE OFF**

Il gruppo neurite ON comprendeva 11 occhi di altrettanti pazienti di cui 3 maschi (27,3%) con un'età media (DS) di 35,1 (7,3) anni.

Il gruppo neurite OFF includeva 25 pazienti, di cui 8 maschi (32%) con un'età media (DS) di 38,3 (9,6) per un totale di 50 occhi a cui sono stati aggiunti gli 11 occhi sani del gruppo neurite ON, per un totale complessivo di 61 occhi.

Tra i due gruppi non vi erano differenze statisticamente significative per età ( $p = \text{NS}$ ; t test) e sesso ( $p = \text{NS}$ ;  $\chi^2$ ).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo studio dello spessore dello strato delle fibre nervose dell'OCT. Il risultato medio (DS) dello spessore delle fibre nervose è stato di 98,1  $\mu$  (12,8  $\mu$ ) nel gruppo neurite ON e di 101,5 $\mu$  (12,4  $\mu$ ) nel gruppo neurite OFF, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p = \text{NS}$ ; t test). (tab.3)

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi anche per le analisi dei singoli settori. (tab.3)

Nel gruppo neurite ON i valori medi della misurazione dello spessore medio delle fibre nervose sono risultati normali (considerando il quinto percentile dello strumento) in 9 occhi (81,8%) e patologici in 2 occhi (18,2%).

Nel gruppo neurite OFF i valori medi della misurazione dello spessore medio delle fibre nervose sono risultati normali in 55 occhi (90,2%) e patologici in 6 occhi (9,8%).

I pazienti dei due gruppi sono stati sottoposti alla misurazione dello strato delle fibre nervose del nervo ottico con GDx. Il risultato medio dello spessore delle fibre nervose (DS) è stato di 49,9  $\mu$  (4,4  $\mu$ ) nel gruppo neurite ON e di 51,9  $\mu$  (4,3  $\mu$ ) nel gruppo neurite OFF, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi ( $p = \text{NS}$ ; t test). (tab. 4)

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi anche considerando l'analisi dei singoli settori. (tab.4)

Nel gruppo neurite ON i valori medi dello spessore delle fibre nervose sono risultati normali (considerando il quinto percentile del database dello strumento) in 9 occhi (81,8%) e patologici in 2 occhi (18,2%).

Nel gruppo neurite OFF i valori medi dello spessore delle fibre nervose sono risultati normali in 56 occhi (91,8%) e patologici in 5 (8,2%).

Nel gruppo neurite ON una correlazione statisticamente significativa è stata evidenziata tra la misurazione dello spessore medio dello strato delle fibre nervose misurato con l'OCT e GDx ( $r = 0,67$ ;  $p = 0,0241$ ).

(fig. 3)

Nel gruppo neurite OFF una correlazione statisticamente significativa è stata evidenziata tra la misurazione dello spessore medio dello strato delle fibre nervose misurato con l'OCT e GDx ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,0073$ ).

(fig.4)

	OCT CIS	OCT Controllo	T test
Spessore Medio (DS)	100,4 (12,2)	103,1 (7,8)	NS
Settore Superiore (DS)	119,1 (11,9)	119,8 (11,9)	NS
Settore Inferiore (DS)	132,3 (17,8)	133,0 (13,6)	NS
Settore Nasale (DS)	80,1 (15,6)	88,4 (14,9)	NS
Settore Temporale (DS)	70,0 (14)	71,4 (10,5)	NS

*Tabella 1; OCT CIS Vs Controllo*

	GDx CIS	GDx Controllo	T test
Media TSNIT (DS)	51,6 (4,1)	51,3 (3,2)	NS
Media Superiore (DS)	63,5 (7,7)	62,5 (5,6)	NS
Media Inferiore (DS)	65,3 (6,8)	64,7 (5,5)	NS

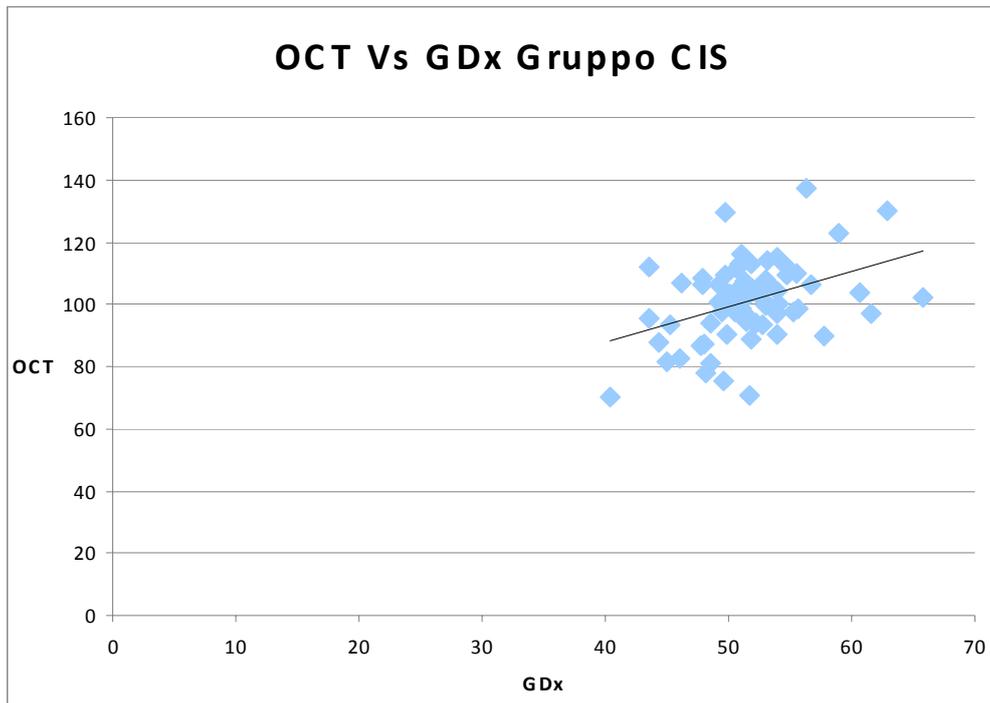
*Tabella 2; GDx CIS Vs Controllo*

	OCT Neurite ON	OCT Neurite OFF	T test
Spessore Medio (DS)	98,1 (12,8)	101,5 (12,4)	NS
Settore Superiore (DS)	114,4 (20,4)	121,8 (18,7)	NS
Settore Inferiore (DS)	129,0 (16,8)	133,0 (18,9)	NS
Settore Nasale (DS)	83,3 (16,9)	80,0 (15,3)	NS
Settore Temporale (DS)	65,8 (13,4)	71,1 (14,5)	NS

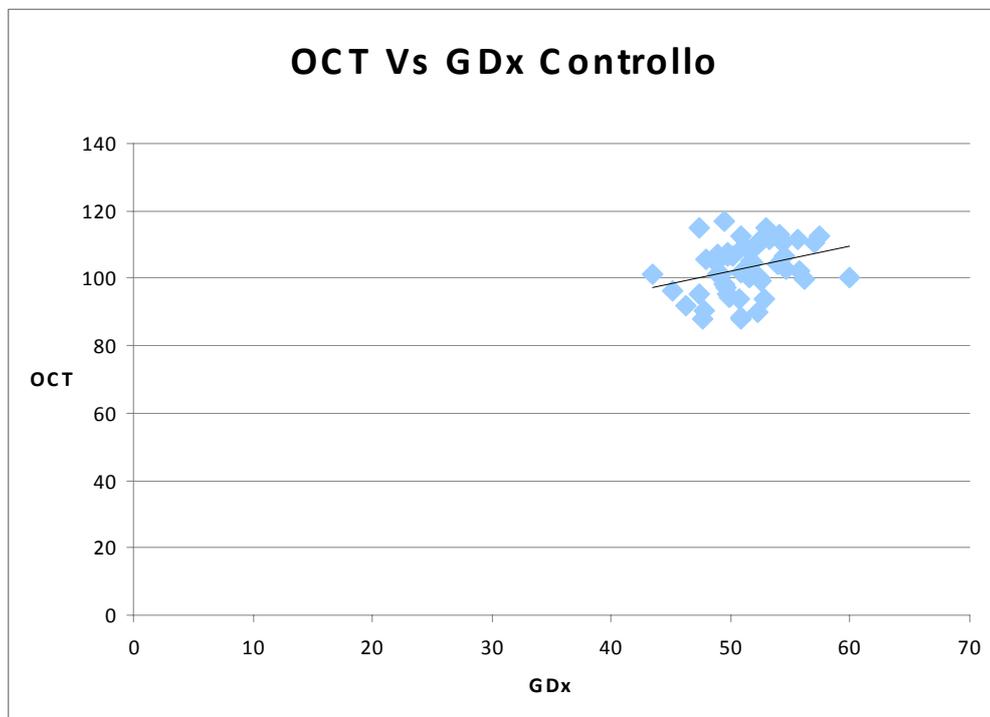
*Tabella 3; OCT Neurite ON Vs Neurite OFF*

	GDx Neurite ON	GDx Neurite OFF	T test
Media TSNIT (DS)	49,9 (4,4)	51,9 (4,3)	NS
Media Superiore (DS)	60,5 (7,9)	64,0 (7,7)	NS
Media Inferiore (DS)	62,6 (6,8)	66,1 (6,9)	NS

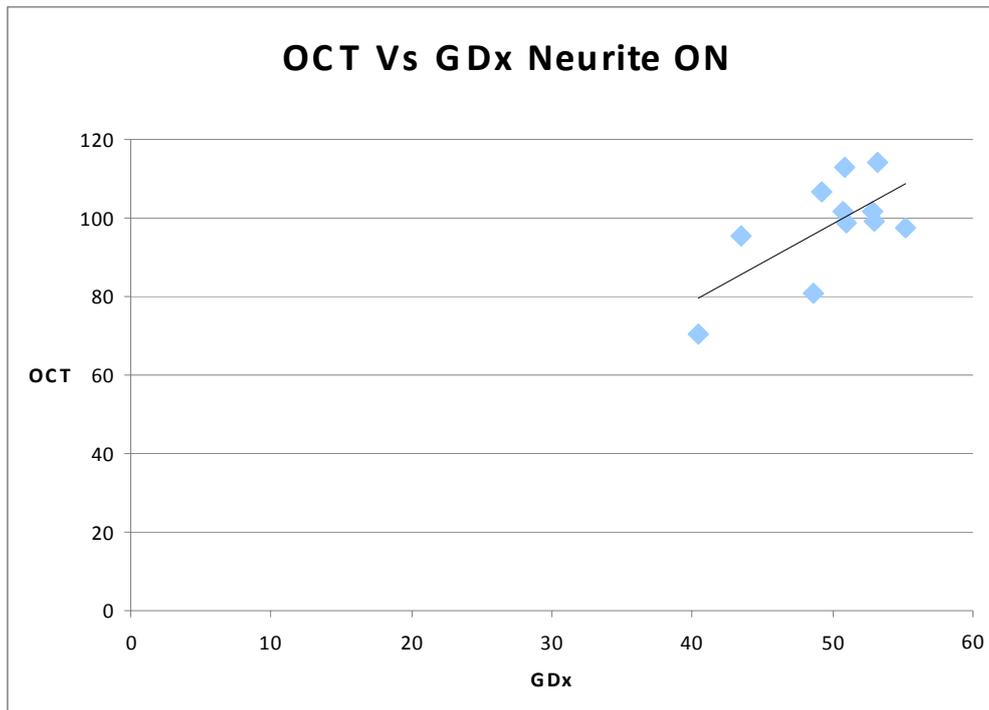
*Tabella 4; GDx Neurite ON Vs Neurite OFF*



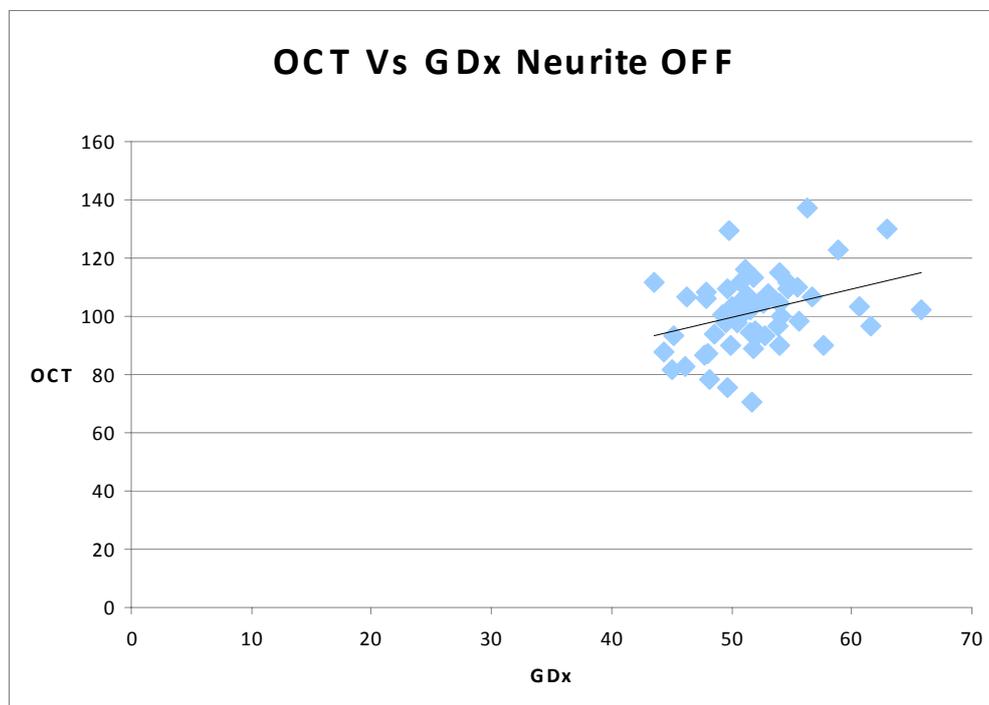
**Figura 1; OCT Vs GDx Gruppo CIS**



**Figura 2; OCT Vs GDx Gruppo Controllo**



**Figura 3; OCT Vs GDx Gruppo Neurite ON**



**Figura 4; OCT Vs GDx Gruppo Neurite OFF**

## 5. DISCUSSIONE

Nel nostro studio non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nello spessore dello strato delle fibre nervose peripapillari tra la popolazione con CIS e la popolazione del gruppo controllo.

Questo risultato è in accordo con i pochi dati presenti in letteratura.

Uno studio su una coorte di pazienti con CIS e SM non ha trovato differenze nello spessore delle fibre nervose tra gli occhi clinicamente non affetti da malattia e gli occhi controllo.<sup>49</sup>

Una seconda recente pubblicazione non ha evidenziato una correlazione tra la scala di disabilità EDSS e l'atrofia cerebrale in una coorte di pazienti con CIS, contrariamente a quanto dimostrato nei pazienti con SM.<sup>50</sup>

Nel nostro studio, l'OCT ha individuato delle alterazioni dei valori medi, intese come valori oltre il quinto percentile della popolazione di riferimento del database dello strumento, dello spessore dello strato delle fibre nervose in 8 occhi su 72 (11,11%) del gruppo CIS. Nell'analisi dei sottogruppi le alterazioni sono state evidenziate in 2 occhi su 11 (18,18%) nel gruppo neurite ON e in 6 occhi su 61 (9,83%) nel gruppo

neurite OFF.

Tale dato metterebbe in evidenza un iniziale interessamento delle fibre nervose del nervo ottico, sia nei pazienti con presentazione a carico del nervo ottico, dove viene messo in evidenza un danno giustificato dalla presentazione clinica, che nei pazienti con CIS senza interessamento del nervo ottico, dove tale dato potrebbe essere interpretato come un iniziale segno subclinico di atrofia.

La sensibilità dello strumento nel riconoscere queste iniziale riduzione di spessore troverebbe riscontro nella totale assenza di alterazioni delle spessore delle fibre nervose nel gruppo controllo.

La misurazione con GDx ha invece evidenziato una percentuale sostanzialmente sovrapponibile di valori al di fuori del range di normalità nel gruppo con CIS rispetto al gruppo dei pazienti sani.

Tale riscontro metterebbe in evidenza una minore sensibilità e specificità del GDx nel riconoscere queste iniziali alterazioni, e la possibile spiegazione va ricercata da un lato nella particolare metodica che sfrutta lo strumento, che è stato progettato per riconoscere le alterazioni morfo-quantitative caratteristiche della patologia glaucomatosa, dall'altro nel più piccolo campione utilizzato per il database di riferimento.

Tuttavia, il nostro studio ha messo in evidenza una significativa

correlazione tra l'alterazione dei valori medi dello spessore dello strato delle fibre nervose misurate con l'OCT e GDx. Un valore di significatività maggiore è stata messo in evidenza tra le misurazioni OCT e GDx del gruppo neurite ON, e la possibile spiegazione sarebbe da riferire alla minore variabilità dei dati in questo gruppo ed al ridotto campione.

Correlazioni statisticamente significative sono state altresì evidenziate negli altri gruppi, ma il valore medio di tali correlazione sottolinea come i due strumenti non possano essere considerati intercambiabili nella valutazione dei pazienti con CIS.

Considerando che l'OCT sta emergendo come nuovo strumento per quantificare la perdita assonale nella SM, questo studio indica che l'OCT non rivela una riduzione media nei pazienti con CIS e non può pertanto essere considerato uno strumento utile nel porre diagnosi di tale patologia. Tuttavia un dato estremamente interessante è il riscontro all'interno della popolazione in studio, ed in particolare in quelli con un esordio clinico che non ha riguardato il nervo ottico, di un gruppo di pazienti che ha evidenziato perdite assonali precoci.

L'estensione di questo studio, in cui i pazienti verranno seguiti per valutare la clinica e l'eventuale conversione verso una forma conclamata

di Sclerosi Multipla, fornirà una risposta sull'attendibilità del valore prognostico di questo dato, che qualora confermato sarebbe di estrema importanza nel poter iniziare un trattamento tempestivo atto a ridurre la progressione della malattia.

## 6. ICONOGRAFIA

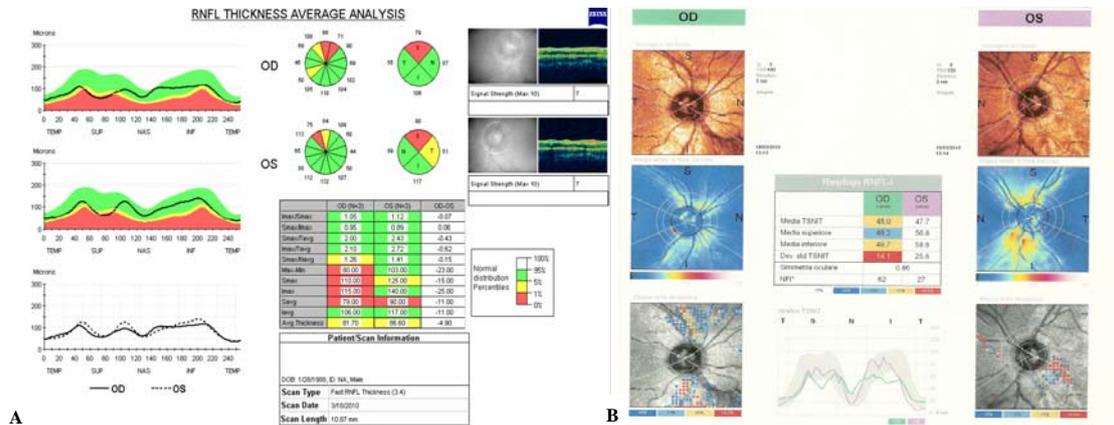


Figura A-B; (A) Immagine OCT di un paziente del Gruppo CIS; (B) Immagine Gdx dello stesso paziente.

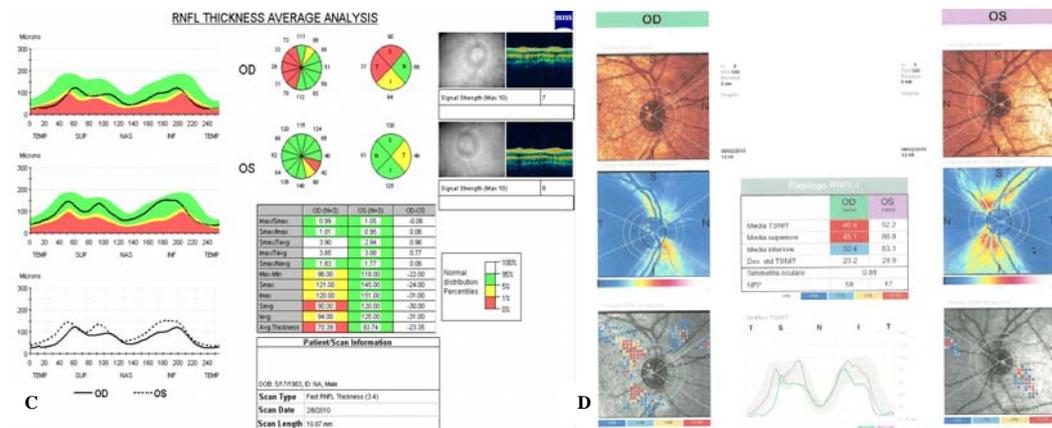


Figura C-D; (C) Immagine OCT di un paziente del Gruppo Neurite ON con parametri alterati; (D) Immagine Gdx dello stesso paziente.



## Bibliografia

- 1) Bergamini L., Bergamasco B., Mutani R.: Manuale di Neurologia Clinica. Ed.Libreria Cortina, Torino, 2001.
- 2) Encyclopédie Medico-Chirurgicale: Neurologie (Vol. 1-7). Elsevier, Paris, 2007.
- 3) Loeb C., Favale E.: Neurologia di Fazio Loeb. VOL 1-2 Soc editrice universo, Roma, 2003.
- 4) Rosenberg R.N.: Neurologia clinica, Testo Atlante. CIC edizioni Internazionali, Roma, 2000.
- 5) Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;**343**: 1430–38.
- 6) Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; **126**: 770–82.
- 7) Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis-evaluation of risk factors after 30 years of follow up. *J Neurol* (in press).
- 8) Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow-up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; **9**: 260-74.
- 9) Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study-2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; **112**: 1419-28.

- 10) Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL, Brownscheidle CM. Correlation of clinical, magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in optic neuritis. *Ann Neurol* 1997;**41**: 392–98.
- 11) Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; **346**: 158–64.
- 12) Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis. *Arch Ophthalmol* 2003; **121**: 944–49.
- 13) Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, et al. Infratentorial lesions predict long term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; **61**: 217–21.
- 14) Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 1993; **116**:135-46.
- 15) Soderstrom M, Lindqvist M, Hillert J, Kall TB, Link H. Optic neuritis: findings on MRI, CSF examination and HLA class II typing in 60 patients and results of a short-term follow-up. *Neurology* 1994; **241**: 391–97.
- 16) Tintorè M, Rovira A, Rio J. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005; **57**: 210–15.
- 17) O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the central nervous system: a 10 year follow-up. *Brain* 1998;**121**: 495–503.
- 18) Callanan MM, Logsdail SJ, Ron MA, Warrington EK. Cognitive impairment in patients with clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Brain* 1989; **112**:361-74.

- 19) Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 869–76.
- 20) Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 157–61.
- 21) Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 773–80.
- 22) Gadea M, Martínez-Bisbal MC, Marti-Bonmatí L, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; **127**: 89–98.
- 23) Ranjeva JP, Audoin B, Duong MVA, et al. MR study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **62** (suppl 5): A92–93.
- 24) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; **47**: 707–17.
- 25) Barnett MH, Prineas JW. Relapsing-remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; **55**: 458–68.
- 26) Trapp BD. Pathogenesis of multiple sclerosis: the eyes only see what the mind is prepared to comprehend. *Ann Neurol* 2004; **55**: 455–57.

- 27) Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*, volume 9. Amsterdam: Elsevier, 1970: 217–309.
- 28) Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; **122**: 17–26.
- 29) Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neuritis, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; **50**: 389–400.
- 30) Bielekova B, Martin R. Development of biomarkers in multiple sclerosis. *Brain* 2004; **127**: 1463–78.
- 31) Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002; **360**: 1953–62.
- 32) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research proposals. *Ann Neurol* 1983; **13**: 227–31.
- 33) Jacobs L, Kinkel PR, Kinkel WR. Silent brain lesions in patients with isolated idiopathic optic neuritis: a clinical and nuclear magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1986; **43**: 452–55.
- 34) Miller DH, McDonald WI, Blumhardt LD, et al. Magnetic resonance imaging in isolated non-compressive spinal cord syndromes. *Ann Neurol* 1987; **22**: 714–23.
- 35) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; **120**: 2059–69.

- 36) Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000; **21**: 702–06.
- 37) 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**: 121–27.
- 38) Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; **60**: 27–30.
- 39) Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; **52**: 47–53.
- 40) Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira A, et al. Specificity of Barkhof criteria in predicting conversion to multiple sclerosis when applied to clinically isolated brainstem syndromes. *Arch Neurol* 2004;**61**: 222–24.
- 41) Miller DH, Ormerod IEC, Rudge P, Kendall BE, Moseley IF, McDonald WI. The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 1989; **26**: 635–39.
- 42) Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 1992; **42**: 250–52.
- 43) Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995; **195**: 725–32.
- 44) O’Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem and spinal cord syndromes of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;**64**:353–57.

- 45) Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examinations. *Neurology* 2004; **62**: 226–33.
- 46) Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. The prognostic value of brain magnetic resonance imaging and oligoclonal bands in clinically isolated syndromes: 5 year follow up. *Mult Scler* 2004; **10** (suppl 2):S187.
- 47) Miller DH, Ormerod IEC, McDonald WI, et al. The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 1569–71.
- 48) Optic Neuritis Study Group. Neurologic Impairment 10 years after optic neuritis. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1386–89.
- 49) Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-LAyana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*. 2007;68 (18): 1488-1494.
- 50) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol*. 2005;58 (3): 383-391.