Sclerosi Multipla: "Red Flags" neuroradiologiche

Massimiliano Calabrese

La diagnosi di Sclerosi Multipla (SM) si basa sulla dimostrazione di una disseminazione spaziale e temporale delle lesioni e la contemporanea esclusione di altre patologie neurologiche che possano mimare, clinicamente o radiologicamente, la SM. [1,2]

Con le ultime revisioni dei criteri diagnostici[1,2] è stata data un'importanza sempre maggiore all'aspetto neuroradiologico della patologia. Infatti la sempre più capillare diffusione della Risonanza Magnetica (RM) ed il miglioramento della sua sensibilità e specificità, ha permesso di usare questo potente strumento tecnologico per acquisire la diagnosi di SM in tempi sempre più brevi, consentendo così di avviare precocemente il trattamento terapeutico.

Se tuttavia i primi due criteri diagnostici (la disseminazione spaziale e temporale) sono piuttosto intuitivi, il 3° criterio risulta spesso sottovalutato e di difficile interpretazione. Come per i primi due criteri, anche in questo caso la tecnologia neuroradiologica può risultare di grande aiuto.

D'altra parte il frequente, e spesso accidentale, riscontro di lesioni a carico della sostanza bianca e la concomitante esistenza di numerose patologie neurologiche che possono essere responsabili di tali lesioni crea ancora numerose difficoltà in fase diagnostica.

In questi casi la definizione di alcune caratteristiche peculiari delle lesioni causate dalla SM, può fornire un indubbio contributo al processo diagnostico.

In questo breve articolo cercherò non tanto di definire tutte le patologie che possono entrare in diagnosi differenziale con la SM ma piuttosto alcune specifiche "Red Flags" radiologiche che se presenti devono mettere in guardia il clinico in quanto atipiche di SM e suggestive invece di altre patologie neurologiche che possono mimare la SM.

A. La Sclerosi Multipla

Il punto di partenza ovviamente sono le caratteristiche radiologiche delle lesioni in corso SM: in questa patologia l'aspetto delle lesioni è prevalentemente ovoidale, con morfologia digitata (digitazioni di Dawson), e la loro localizzazione è principalmente **periventricolare (Figura 1)**. Tuttavia è frequentemente interessata dal processo flogistico anche la sostanza bianca dei centri semiovali e di altre regioni lontane dai ventricoli come le **regioni sottotentoriali**, **la corteccia cerebrale** e soprattutto il **corpo calloso** (meglio visibile in sezioni sagittali, Figura 2A e B) a causa della sua alta concentrazione di fibre mieliniche. Dopo somministrazione di Gadolinio, alcune lesioni possono mostrare presa di contrasto (nella SM virtualmente ogni lesione attraversa una fase di attività in cui risulta captante il mdc per almeno 4-6 settimane) e tale captazione può essere omogenea, disomogenea o a cercine.[3] (Figura 2B). Anche le lesioni midollari nella SM sono frequenti ed hanno alcune caratteristiche peculiari (Figura 2C): esse sono identificabili al meglio utilizzando le cosiddette sequenze "fast short-tau inversion recovery" (fast-STIR); sono descritte nel 97% circa dei pazienti con SM definita e nel 30-40% dei pazienti all'esordio della malattia[4]; generalmente hanno una morfologia che viene definita "cigar-like"; sono localizzate a livello della porzione superiore del midollo cervicale e si estendono in genere per uno o due metameri; sono situate alla periferia del midollo, anche se la sostanza grigia puo' essere coinvolta; occupano meno del 50% dell'area traversa del midollo; non determinano un rigonfiamento midollare e non appaiono ipointense sulle sequenze T1-pesate [4]. Un cenno particolare va poi fatto per le lesioni corticali che sono state recentemente descritte come un fenomeno frequente e precoce nella SM: esse infatti possono addirittura precedere la comparsa delle lesioni a carico della SB ma tendono ad accumularsi nel corso del tempo risultando così proporzionali alla durata di malattia[5]. Lesioni completamente intracorticali sembrano piuttosto specifiche per la SM essendo molto rare in altre

patologie, che talvolta entrano in diagnosi differenziale con la SM, come la neuromielite ottica[6] ed l'emicrania[7].

Tabella 1. Caratteristiche radiologiche delle lesioni nella sclerosi multipla.[3-6]

Lesioni Encefaliche	
Sede	Periventricolare, corpo calloso (periferia), ma anche infratentoriale e corticale.
Aspetto	Ovoidale e a fiamma (digitazioni di dawson)
Dimensioni	Variabili ma non enormi e prive di effetto massa
Altre caratteristiche	Possibile captazione del mdc, talvolta ipointense in T1
Lesioni Spinali	
Sede	Cervicale>dorsale>lombare
Aspetto	Cigar-like
Dimensioni	In genere piccole (estese meno di 2 metameri) e coinvolgenti meno della metà della sezione midollare
Altre caratteristiche	Raramente ipointense in T1, raro il rigonfiamento midollare

Ovviamente in questa sede non sarà possibile trattare esaurientemente tutta la diagnostica differenziale della SM. Tuttavia cercherò di analizzare le caratteristiche radiologiche delle patologie che più di sovente possono mimare la SM, in modo da rendere più semplice il riconoscimento delle cosiddette "Red Flags"

B. Patologie infiammatorie demielinizzanti

I. **La Neuromielite Ottica (NMO):** è una patologia infiammatoria demielinizzante caratterizzata da ripetuti episodi di neurite ottica e mielite entrambi di norma con importanti sequele e quindi a prognosi potenzialmente molto severa. I recenti criteri diagnostici per la NMO hanno specificato alcune caratteristiche peculiari delle lesioni tipiche di questa patologia: estensione almeno pari ai 3 metameri; coinvolgimento del midollo a tutto spessore spesso con rigonfiamento midollare e precoce ipointensità nelle sequenze pesate in T1.[8,9]

II. **L'encefalomielite Acuta Disseminata ADEM:** è una patologia demielinizzante immunomediata monofasica che colpisce preferenzialmente i bambini e spesso consegue ad una infezione o vaccinazione. Alla RM le lesioni sono sostanzialmente indistinguibili dalla SM, tuttavia nella fase di attività della malattia, esse tendono spesso ad assumere tutte contemporaneamente il contrasto. In genere hanno margini non bene definiti e sono piuttosto rare le digitazioni di Dawson come anche le classiche lesioni nel corpo calloso e quelle periventricolari.[10,11]

C. **Vasculopatie ipossico/ischemiche** (microangiopatia amiloide, iperomocisteinemia, malattie mitocondriali, CADASIL, sindrome di Susac, angite primaria, LES, Bechet etc.)

Una delle possibilità più frequenti quando si vedono lesioni a carico della sostanza bianca che mimano una SM, è che esse siano invece di origine ischemica causate da disordini dei piccoli vasi che sono infatti spesso asintomatici o tutt'al più associati ad una sintomatologia

aspecifica. Tali patologie, infatti, nel complesso, sono di gran lunga più frequenti (5-10% nei pazienti tra 20 e 40 anni) rispetto alla SM (1 caso su 1000). Anche se spesso tali patologie sono radiologicamente indistinguibili dalla SM, alcune caratteristiche delle loro lesioni possono tuttavia essere di grande aiuto per distinguerle dalla SM.[12,13]

I. **CADASIL** e' un disordine legato alla mutazione del gene Notch3. Dal punto di vista radiologico si caratterizza per multipli e bilaterali infarti lacunari (nei gangli della base e capsula interna) e per una diffusa iperintensità nelle sequenze pesate in T2 a carico della sostanza bianca periventricolare e profonda. Le caratteristiche radiologiche peculiari del CADASIL (Figura 3a e 3b) sono costituite dal coinvolgimento del lobo temporale, dell'insula e della capsula esterna mentre corpo calloso e regioni sottotentoriali sono raramente colpite. Concomitano inoltre spesso piccole microemorragie. [14,15]

II. **Malattie mitocondriali**. Le encefalopatie mitocondriali sono disordini rari che coinvolgono gli enzimi della catena respiratoria. Alcune di queste patologie come **l'otticopatia ereditaria di Leber** o **la encefalopatia con acidosi lattica ed episodi stroke-like, MELAS**, possono in alcuni casi essere confuse con una SM. Purtroppo non esiste un quadro radiologico tipico per l'otticopatia di Leber mentre il riscontro di un diffuso aumento del lattato nel parenchima cerebrale osservato alla RM spettroscopica costituisce un forte indizio di MELAS le cui lesioni spesso cortico-sottocorticali ignorano i confini dettati dalla vascolarizzazione.[16,17]

III. **Sindrom di Susac**: e' una rara patologia caratterizzata da encefalopatia, occlusioni dell'arteria retinica e deficit uditivo di tipo neurosensoriale causate da una microangiopatia di origine sconosciuta. Nell fase acuta la RM mostra tipiche lesioni iperintense nelle sequenze T2 pesate che talvolta captano anche il mdc e possono coinvolgere sia la sostanza bianca che quella grigia. La sede tipicamente più colpita risulta come nella SM il corpo calloso; tuttavia in questo caso vengono colpite le fibre centrali (Figura 4) con relativo risparmio di quelle alla periferia, peculiarità questa che la distingue dalla SM. La presenza di un enhancement delle leptomeningi è un altro consueto segno in questa patologia mentre risulta molto raro nella SM.[18,19]

IV. **Vasculiti del SNC**: sono un capitolo molto vasto della neurologia, comprendendo molte patologie tutte piuttosto rare ma potenzialmente confondibili con la SM. In molte di esse, come la malattia di Bechet ed il Lupus eritematoso sistemico o la sindrome da anticorpi antifosofolipidi, il quadro clinico è sufficiente a distinguerle dalla SM tuttavia le lesioni ad esse associate sono in genere perlopiù indistinguibili da quelle della SM. Tuttavia la predominanza di lesioni cortico-sottocorticali e la concomitante presenza di piccoli infarti, calcificazioni ed emorragie devono essere considerate a tutti gli effetti delle vere e proprie red flags. Inoltre in queste patologie in genere le lesioni captanti il mdc sono molto più rare che nella SM.[20-22]

L'angite primitiva del SNC (un raro disordine ad eziologia ignota), è caratterizzata dalla presenza di estese lesioni infartuali spesso emorragiche e con effetto massa associate a calcificazioni ed enhancement leptomenigeo.[20]

Nella malattia di Bechet vi sono lesioni encefaliche nella maggior parte dei casi: sono comuni le lesioni del tronco encefalico e dei gangli della base spesso associate all' atrofia di queste aree, che invece risulta più rara nella SM.[21,22]

D. **Patologie infettive**

Molte patologie infettive sia virali che batteriche o fungine possono dare lesioni encefaliche in parte indistinguibili da quelle della SM; in questi casi tuttavia il quadro clinico (acuto o subacuto) è in genere sufficiente a distinguerle dalla SM. V'è tuttavia una patologia infettiva che di recente è balzata alla nostra attenzione in conseguenza dell'introduzione degli anticorpi monoclonali (i.e. Natalizumab) come terapia per la SM. Mi riferisco ovviamente alla **Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva**: si tratta di una infezione opportunistica da virus del JC, in genere comune nei pazienti immunocompromessi[24] ed appunto di recente osservazione nei pazienti in terapia con Natalizumab. La RM mostra in genere lesioni asimmetriche e multifocali a carico della SB. Tali lesioni non colpiscono mai i nervi ottici e solo raramente interessano il midollo spinale o presentano effetto massa[25-27]. (Figura 5)

In conclusione la combinazione dei dati clinici, ematologici, liquorali e neuroradiologici resta imprescindibile per un corretto inquadramento diagnostico. La sola RM non è in grado infatti di distinguere le lesioni tipiche della SM da quelle di altre patologie che possono mimare la SM Tuttavia esistono alcune "Red Flags" che quando presenti devono aumentare il nostro livello di attenzione segnalando una atipicità del quadro radiologico che merita una attenta riflessione ed un puntuale approfondimento.

Lesioni Encefaliche	
Sede	Periventricolare, Corpo Calloso (periferia), ma anche infratentoriale e corticale.
Aspetto	Ovoidale e a fiamma (digitazioni di Dawson)
Dimensioni	Variabili ma non enormi e prive di effetto massa
Altre caratteristiche	Possibile captazione del mdc, talvolta ipointense in T1
Lesioni Spinali	
Sede	Cervicale>dorsale>lombare
Aspetto	Cigar-like
Dimensioni	In genere piccole (estese meno di 2 metameri) e coinvolgenti meno della metà della sezione midollare
Altre caratteristiche	Raramente ipointense in T1, raro il rigonfiamento midollare
Tabella 1. Caratteristiche radiologiche delle lesioni nella Sclerosi Multipla.	

Figure

Figura 1. Immagine FLAIR assiale di un soggetto affetto da Sclerosi Multipla. Evidenti le classiche lesioni iperintense nelle sequenze pesate in T2 in sede periventricolare.

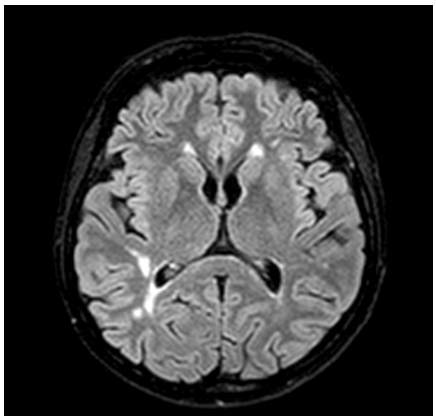


Figura 2. A). Immagini sagittali pesate in T2 e B) pesate in T1 dopo somministrazione di Gadolinio in un soggetto affetto da Sclerosi Multipla. Evidenti le classiche lesioni a carico del corpo calloso, alcune delle quali in fase di attività. C) Immagini pesate in T2 del tratto cervicale che evidenziano le classiche lesioni "Cigar-like".

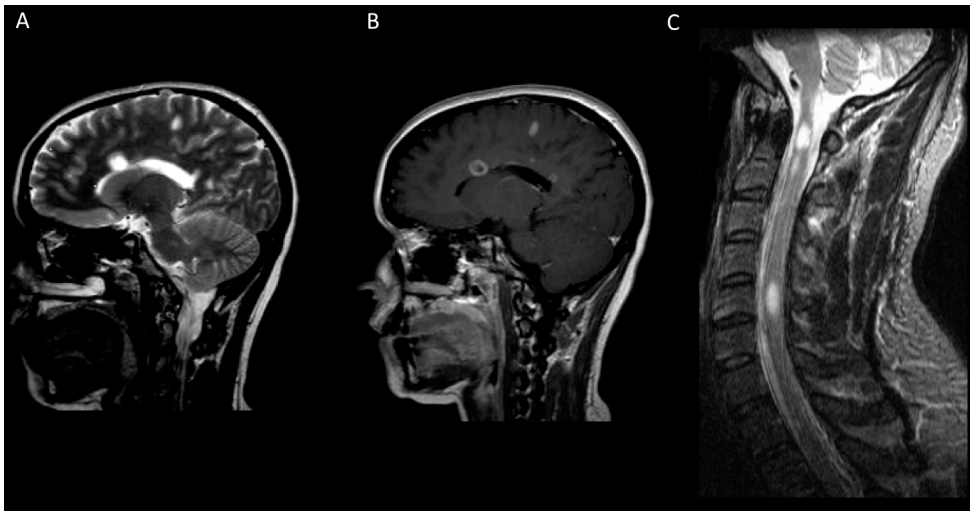


Figura 3A e B. Immagini FLAIR assiali di un paziente affetto da CADASIL. Evidente l'iperintensità a carico della sostanza bianca, piuttosto simmetrica e coinvolgente anche i lobi temporali.

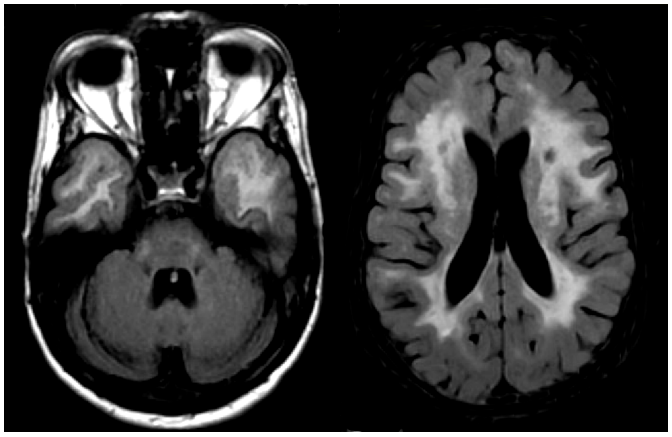


Figura 4. Immagini FLAIR sagittali di paziente affetto da sindrome di Susac. Evidenti le classiche lesioni a carico del corpo calloso.

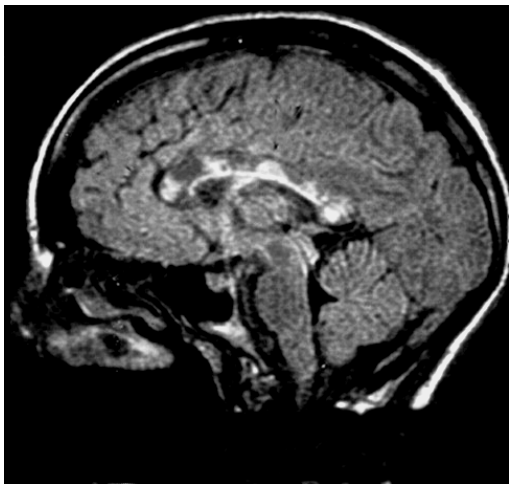
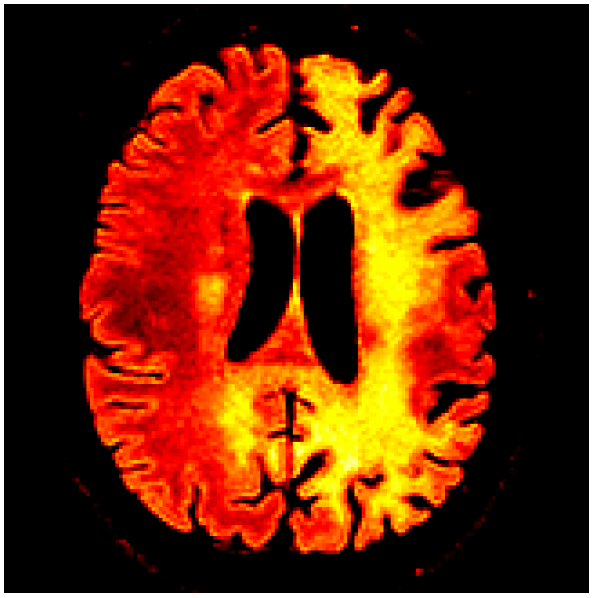


Figura 5. Immagine FLAIR assiale in scala di rossi di paziente affetto da PML. Si noti come l'estesa lesione a carico della sostanza bianca non presenti effetto massa.



Referencees

1) Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840–46.

2) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):292-302.

3) Filippi M, Rocca MA. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis. Expert Opin Med Diagn. 2012 Mar;6(2):109-20.

4) Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2003; 2: 555–62.

5) Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al. 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.

6) Calabrese M, Oh MS, Favaretto A, et al. No MRI evidence of cortical lesions in neuromyelitis optica. Neurology. 2012 Oct 16;79(16):1671-6

7) Absinta M, Rocca MA, Colombo B, et al. Patients with migraine do not have MRI-visible cortical lesions. J Neurol. 2012 Dec;259(12):2695-8

8) Wingerchuk DA, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006; 66: 1485–89.

9) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF,Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica.Arch Neurol 2006; 63: 390–96.

10) Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. Arch Neurol 2005; 62: 1673–80.

11) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology 2001; 56: 1308–12.

12) Barkhof F, Scheltens P. Imaging of white matter lesions. Cerebrovasc Dis 2002; 13: 21–30.

13) Bot JCJ, Barkhof F, Lycklama . Nijeholt G, et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. Radiology 2002; 223: 46–56.

14) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia. Ann N Y Acad Sci 1997; 826: 213–17.

15) O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. Neurology 2001; 56: 628–34.

16) Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Watemberg N, et al. White matter involvement in mitochondrial diseases. Mol Genet Metab2005; 84: 127–36.

17) Dubeau F, De Stefano N, Zifkin BG, et al. Oxidative phosphorylation defect in the brains of carriers of the tRNAleu(UUR) A3243G mutation in a MELAS pedigree.Ann Neurol 2000; 47: 179–185.

18) Susac JO. Susac's syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 351–52.

19) Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI fi ndings in Susac's syndrome. Neurology 2003; 61: 1783–87.

20) Campi A, Benndorf G, Filippi M, et al. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. Neuroradiology 2001; 43: 599–607.

21) Yoshioka H, Matsubara T, Miyanomae Y, et al. Spinal cord MRI in neuro-Behcet's disease. Neuroradiology 1996; 38: 661–62.

22) Mascalchi M, Cosottini M, Cellerini M, et al. MRI of spinal cord involvement in Behcet disease: case report. Neuroradiology 1998; 40: 255–57.

23) Barkhof F, Valk J, Hommes OR, Scheltens P. Meningeal Gd-DTPA enhancement in

multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 1992; 13: 397–400.

24) Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. Radiology 1993; 187: 233–40.

25) Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 2005;353: 369–74.

26) Langer-Gould A, Atlas SW, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 2005; 353: 375–81.

27) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 899-910.