

Radiologically Isolated Syndrome (RIS): incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review

Bron: T. Granberg, J. Martola, M. Kristoffersen-Wiberg, P. Aspelin, S. Fredrikson.
Multiple Sclerosis Journal 19(3): 2013; 271-80

Door: dr. N.F. Kalkers, neuroloog

Summary

With the increasing availability of magnetic resonance imaging (MRI), there is also an increase in incidental abnormal findings. MRI findings suggestive of multiple sclerosis in persons without typical multiple sclerosis symptoms and with normal neurological findings are defined as radiologically isolated syndrome (RIS). Half of the number of persons with RIS have their initial MRI because of headache and some have a subclinical cognitive impairment similar to that seen in multiple sclerosis. Radiological measurements also show a similarity between RIS and multiple sclerosis. Approximately two-thirds of patients with RIS show radiological progression and one-third develop neurological symptoms during mean follow-up times of up to five years. Cervical cord lesions are important predictors of clinical conversion. Management has to be individualised, but initiation of disease modifying therapy is controversial and not recommended outside of clinical trials since its effects have not been studied in RIS. Future studies should try to establish the prevalence and long-term prognosis of RIS, its impact on quality of life and define the role of disease modifying therapy in RIS.

Inleiding

Door de toegenomen beschikbaarheid van MRI-scans (zowel in ziekenhuizen als in privé -klinieken) is er ook een toename van abnormale incidentele bevindingen. Soms is het goed dat een onverwachte afwijking aan het licht komt; een hersentumor of arterioveneuze malformatie bijvoorbeeld kan hierdoor tijdig behandeld worden. Maar ook worden er zogenoemde incidentalomen gezien: afwijkingen van de normale anatomie, zonder klinische betekenis zoals een glandula pinealiscyste.

Daarnaast worden er regelmatig wittestofafwijkingen gezien, veelal gelokaliseerd op specifieke plaatsen, maar soms passend bij demyelinisatie. Het onderscheid tussen specifiek en passend bij demyelinisatie wordt gebaseerd op de vorm (al dan niet ovoid) en lokalisatie (al dan niet periventriculair, juxtacorticaal en/of infratentorieel). Deze

Tabel 1. Definitie van RIS door Okuda et al.

| |
|--|
| A: De aanwezigheid van incidenteel gevonden wittestofafwijkingen in het CZS die aan de volgende MRI criteria voldoen: |
| 1: ovoïde, goed afgegrensde, homogene foci al dan niet gelokaliseerd in het corpus callosum |
| 2: de T2-hyperintense afwijkingen zijn groter dan 3 mm, en voldoen aan de Barkhof-criteria (minstens 3 van de 4) voor disseminatie in plaats |
| 3: De CZS wittestofafwijkingen passen niet in vasculair patroon |
| B: Geen voorgeschiedenis van recidiverende klinische symptomen passend bij neurologische dysfunctie |
| C: De MRI-afwijkingen geven geen lichamelijke beperkingen in sociale, beroepsmatige, of algemene dagelijks activiteiten |
| D: De MRI-afwijkingen zijn niet het gevolg van direct fysiologische effecten van middelen (recreatieve drugsgebruik, of toxische stoffen) of als gevolg van een medische conditie |
| E: Exclusie van individuen met MRI-fenotypes suggestief voor leukoaraïosis of uitgebreide wittestofafwijkingen zonder betrokkenheid van het corpus callosum |
| F: De CZS MRI-afwijkingen passen niet bij een andere ziekte |
| CZS: centraal zenuwstelsel |

afwijkingen kunnen gezien worden zonder dat er symptomen zijn die zouden kunnen passen bij demyelinisatie en met name multiple sclerose (MS).

Deze typische witte stofafwijkingen worden bestempeld als radiologisch geïsoleerd syndroom (RIS) door Okuda et al. in 2009; zie ook *Tabel 1*'.

Witte stoflesies leiden vaak tot onrust en als neuroloog worden we geconsulteerd en geconfronteerd met de vraag hoe dit geduid moet worden en wat we adviseren aan de patiënt.

Granberg et al. beschrijven een literatuurstudie naar RIS en de daarmee samenhangende fundamentele kwesties. Zij refereren aan autopsiestudies uit het pre-MRI tijdperk, waarbij typische MS-lesies gevonden werden bij patiënten zonder typische symptomen. De prevalentie van RIS lijkt tussen 0.06-0.7% te liggen.

Hoe wordt nu beoordeeld wat symptomatisch is?

De meest voorkomende reden voor het verrichten van de MRI was hoofdpijn, gevolgd door trauma, epilepsie, endocrinologische en psychiatrische afwijkingen. Slechts een klein deel van de MS patiënten debuteert met hoofdpijn. Bij deze patiënten groep zouden de gevonden wittestofafwijkingen dus mogelijk wél symptomatisch kunnen zijn. Ook werd een deel van de scans verricht vanwege cognitieve stoornissen. Sinds bekend is dat MS kan leiden

tot cognitieve stoornissen is dus de vraag of dit toch geen symptomatische lesies zijn.

Wat is de prognose van RIS? RIS zou een potentieel preklinisch stadium van multipale sclerose kunnen zijn. Meerdere studies hebben follow-up scans gedaan, met een gemiddeld interval van 2 tot 5 jaar. Een groot deel van deze patiënten bleek radiologische progressie te vertonen met toename van de afwijkingen of met aankleurende afwijkingen na gadolinium toediening. Een derde van de patiënten heeft klinische symptomen gekregen passend bij MS, en voldeed daarmee aan de criteria voor klinisch geïsoleerd syndroom of MS. Demografisch gezien kwamen de afwijkingen bij zowel tieners als ouderen boven de 70 jaar voor. Predictoren voor radiologische en klinische progressie van RIS zijn: Meer dan negen T2 lesies, gadolinium aankleurende lesies. Predictoren voor klinische progressie zijn cervicale myelum lesies, infratentoriale lesies, veel lesies, pathologische VEP, jonge leeftijd, oligoclonale banden in liquor en/ of verhoogde IgG index in combinatie met meer dan negen T2 lesies.

Het vinden van witte stof afwijkingen leidt tot veel onrust bij de patiënt vanwege het onzeker beloop en onzekere prognose. Belangrijk is om andere oorzaken uit te sluiten middels goede anamnese en lichamelijk onderzoek. Vervolgens kunnen er 3 paden bewandeld worden: 'wait', 'follow' en 'treat'. Wachten tot er symptomen komen is vaak de minst belastende voor patiënt. Het vervolgen van MRI scans en met name het doen van een MRI van het

cervicale myelum geeft iets meer duidelijkheid over de eventuele klinische progressie en het risico van het krijgen van MS. Het behandelen van patiënten met RIS is zeer controversieel omdat immunomodulerende therapie niet bewezen effectief is en patiënten dan wel worden blootgesteld aan de potentiële bijwerkingen van medicatie. Daarnaast speelt nog de emotionele belasting van de confrontatie met de MRI-afwijkingen en het wekelijks of vaker moeten injecteren van een medicijn terwijl er geen symptomen zijn. Van groot belang is dat het ook lang niet zeker is of al deze patiënten ooit een klinisch geïsoleerd syndroom krijgen. Het geven van immunomodulerende therapie kan dus het beste alleen in studieverband geschieden.

Validatie van de criteria voor RIS is een focus voor toekomstige studies. Daarnaast zullen er langere follow-up studies met grotere groepen patiënten verricht moeten worden naar het beloop van RIS, om een beter beeld te krijgen van de prevalentie van RIS en het risico van het ontwikkelen van CIS of MS. Bij hoogrisicopatiënten kan dan eventueel besloten worden tot het preventief starten met immunomodulerende therapie als te zijner tijd inderdaad bewezen is dat het ook voor RIS-patiënten zinvol is om vroeg te starten.

Referentie

1. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtin A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-805. Erratum: *Neurology* 2009;73:1714