

Transient focal lesion in the splenium of the corpus callosum: MR imaging with an attempt to clinical-physiopathological explanation and review of the literature

Le lesioni focali transitorie dello splenio del corpo calloso: imaging RM e ipotesi eziopatogenetiche

M. Conti • A. Salis • C. Urigo • L. Canalis • S. Frau • G.C. Canalis

Istituto di Scienze Radiologiche dell'Università di Sassari, Viale S. Pietro 10, I-07100 Sassari, Italy
Correspondence to: M. Conti. Tel.: +30-079-228085, Fax: +39-079-217088, e-mail mconti@uniss.it

Received: 14 November 2006 / Accepted: 05 February 2007 / Published online: 21 September 2007

Abstract

Purpose. This article discusses the possible pathophysiological conditions responsible for magnetic resonance imaging (MRI) finding of transient focal lesions in the splenium of the corpus callosum on the basis of our experience and a review of the literature.

Materials and methods. In six patients undergoing computed tomography (CT) and MRI examinations, focal nonhemorrhagic lesions of the splenium of the corpus callosum were incidentally discovered. Patients had been referred for suspected encephalitis (n=2), dural sinus thrombosis (n=1) and multiple sclerosis (n=3). MRI examinations were repeated after 4, 8 and 12 weeks and in two cases also after 6 and 9 months. MRI and medical records were retrospectively reviewed with respect to patients' clinical history, medication and laboratory findings to define lesion aetiology.

Results. In all patients, the lesions were isolated, reversible and with no contrast enhancement. In four patients, the lesion disappeared after complete remission of the underlying disease, whereas in two patients, they persisted for 6 and 9 months, respectively.

Conclusions. To our knowledge and according to previous reports, the fact that these lesions are detected in a relatively large number of conditions with heterogeneous etiopathogenetic factors leads to the hypothesis that a common underlying pathophysiological mechanism that, considering signal characteristic, reversibility and white matter location, could be represented by vasogenic oedema.

Key words Magnetic resonance imaging • Corpus callosum • Splenium • Focal lesions

Riassunto

Obiettivi. Formulare delle ipotesi fisio-patogenetiche responsabili della comparsa all'imaging RM di lesioni focali transitorie nello splenio del corpo calloso, oltre che identificarne il significato e le eventuali correlazioni cliniche in base alla nostra esperienza e ai dati riportati finora in letteratura.

Materiali e metodi. In 6 pazienti sottoposti a indagini TC e RM sono state riscontrate incidentalmente lesioni focali non emorragiche, isolate, nel contesto dello splenio del corpo calloso. I pazienti giungevano alla nostra osservazione con sospetto clinico di patologia infettiva (2), trombotica (1), demielinizzante (3) dell'encefalo. In tutti i casi sono stati effettuati controlli RM seriali nel tempo a distanza di 4–8–12 settimane e in 2 pazienti anche dopo 6 e 9 mesi. Le immagini RM unitamente ai dati clinico-laboratoristici sono state analizzate retrospettivamente al fine di definire l'eziologia di tali lesioni.

Risultati. In tutti i pazienti le lesioni si sono rivelate focali, prive di enhancement dopo mezzo di contrasto (Mdc) e reversibili. In 4 pazienti le lesioni sono scomparse dopo la remissione completa della patologia di base mentre in 2 le alterazioni sono persistite rispettivamente sino a 6 e 9 mesi.

Conclusioni. La spiegazione definitiva di tale reperto appare ancora controversa. Secondo la nostra esperienza e quella di altri autori, essendo il riscontro di tali lesioni comune a un ampio spettro di condizioni patologiche con fattori eziopatogenetici eterogenei, è ipotizzabile che attraverso un comune, complesso meccanismo fisiopatologico tali fattori possano creare squilibri responsabili della comparsa di edema vasogenico che si esprime in un'alterazione del segnale RM nello splenio del corpo calloso.

Parole chiave Risonanza magnetica • Corpo calloso • Splenio • Lesioni focali

Introduction

Over the last decade, detection of transient focal lesions in the splenium of the corpus callosum (CC) during magnetic resonance imaging (MRI) examinations of the brain has become more frequent and has been described in the literature by several authors. Morphological and signal features of these lesions are usually unambiguous: they appear hyperintense in long TR sequences [T2-weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)] and either slightly hypointense or insignificant in T1. Definite enhancement after intravenous injection of paramagnetic contrast media has not been described. Lesions are usually divided into two types according to extent and shape: oval, circumscribed, with well-defined borders and located in the middle portion of the splenium; or wider, with less regular borders and involving the entire splenium.

Because such findings have been detected in a large number of clinical conditions, there is still controversy regarding their pathogenesis. In the first published studies, Chason et al. [1] and Kim et al. [2] detected the lesions incidentally in patients treated for seizures. The authors postulated that the lesion aetiopathogenesis and evolution could be related to medications used during treatment, as they were transient in nature and disappeared upon suspension of Phenytoin and Vigabatrin [3]. In subsequent studies, several authors reported the detection on MRI of transient focal cerebral abnormalities with similar features in patients with no evidence of seizures who were undergoing examination due to suspected viral encephalitis [4], rotavirus encephalopathy [5], acute cerebellitis [6], low-grade glioma [7], haemolytic-uraemic syndrome [8], salmonella-enteritidis-related encephalitis [9] and high-altitude cerebral oedema [10].

Although the majority of lesions were described in patients treated for seizures, the same findings were described in a wide spectrum of clinical conditions, suggesting that it is inappropriate to view them as a clearly defined disease pattern. Rather than ascribing the findings to a distinctive pathology, it is more reasonable to believe that they represent a common specific pathophysiological condition developing in the splenium of the CC during different clinical situations.

The aim of this study was to analyse the possible pathogenetic conditions responsible for the appearance of such lesions, attempting to provide an explanation and clinical correlation based upon our experience and on the published data.

Materials and methods

Six patients with transient focal lesions in the splenium of the CC were studied in our university department of radiological sciences. The patients, three men and three women, with a mean age of 21 (range 16–34) years, underwent brain MRI due to suspected infectious brain disease (n=2), venous sinus thrombosis (n=1) and demyelination disease (n=3). Each patient was studied by brain CT and MRI (Shimadzu

Introduzione

Il riscontro di lesioni isolate e transitorie dello splenio del corpo calloso in corso di esami RM dell'encefalo è divenuto sempre più frequente, essendo stato descritto in letteratura da numerosi autori nel corso dell'ultima decade. Le caratteristiche morfologiche e di segnale di tali lesioni risultano generalmente univoche: appaiono iperintense nelle sequenze a TR lungo (T2 pesate e FLAIR) mentre in quelle pesate in T1 possono manifestare una lieve ipointensità o risultare non apprezzabili; non è stato descritto un definito enhancement dopo iniezione di mezzo di contrasto (Mdc) paramagnetico. Per quanto concerne la morfologia e l'estensione di tali alterazioni di segnale ne vengono descritte sostanzialmente due tipi: ovoidale, circoscritta, ben definita e mediana, oppure meno definita più ampia e diffusa, estesa a interessare l'intera superficie.

Estremamente variabili appaiono invece le ipotesi di natura formulate su queste lesioni, date le molteplici condizioni cliniche nel corso delle quali vengono riscontrate. Nei primi studi di Chason et al. [1] e di Kim et al. [2] tali reperti venivano incidentalmente identificati in pazienti epilettici e gli autori formulavano l'ipotesi di una eziopatogenesi e un'evoluzione correlate al relativo trattamento terapeutico, data la caratteristica transitorietà di queste alterazioni e la loro scomparsa alla sospensione di farmaci quali la fenitoina, la vigabatrina etc. [3]. In seguito, diversi lavori hanno riportato il riscontro di analoghe lesioni con le medesime caratteristiche in corso di condizioni differenti dall'epilessia quali encefaliti virali [4], encefalopatie da rotavirus [5], cerebelliti acute [6], glomi di basso grado [7], sindrome emolitico-uremica [8], encefaliti associate alla Salmonella enteritidis [9] ed edema cerebrale da altitudine [10].

In realtà, anche se i riscontri più frequenti sono stati descritti in pazienti trattati per crisi epilettiche di varia tipologia, il fatto che un range così ampio di condizioni patologiche di base sottenda lo stesso reperto di imaging suggerisce l'impossibilità di etichettare questo tipo di lesione quale pattern di una singola condizione clinica. È più ragionevole ritenere tali aspetti non tanto l'espressione di una patologia piuttosto che di un'altra, ma di determinate condizioni fisiopatologiche che si sviluppano nel contesto dello splenio quale comune denominatore di un'ampia e variabile gamma di situazioni che ne condizionano la genesi.

Lo scopo di questo studio è pertanto arrivare a formulare delle ipotesi circa le possibili condizioni patogenetiche responsabili della comparsa di tali alterazioni, oltre che identificarne il significato e le eventuali correlazioni cliniche in base alla nostra personale esperienza e ai dati riportati finora in letteratura.

Materiali e metodi

Presso l'Istituto di Scienze Radiologiche dell'Università degli studi di Sassari sono state riscontrate in 6 pazienti lesioni transitorie localizzate a livello dello splenio del corpo calloso. I pazienti, 3 maschi e 3 femmine, età media 21,8 anni (ran-

IT, Philips Intera Achieva Nova S 1.5 T) scans performed in the axial, coronal and sagittal planes with spin echo (SE), turbo spin echo (TSE), inversion recovery (IR) and diffusion-weighted (DW) sequences on T1-, proton-density (PD)- and T2-weighted images before and after intravenous injection of paramagnetic contrast material. The examination was repeated after 4, 8 and 12 weeks in all cases. After the first MRI scan, all patients underwent an electroencephalogram (EEG), a complete blood count, and cerebral spinal fluid (CSF) analysis to investigate the possible presence of pathogenic agents.

Case 1

A 16-year-old boy with a clinical history of hypopituitarism was referred to our department by the infectious disease ward, with a clinical suspicion of viral encephalitis. An EEG, CSF analysis and a complete blood analysis were performed. After a negative CT scan, he underwent a brain MRI. The examination was assisted by an anaesthetist and did not show evidence of infectious disease. The only significant finding was a hyperintense area on long TR sequences, slightly hypointense on T1 images with no enhancement after contrast administration, located on the splenium of the CC (Fig. 1). As this finding was nonspecific and therefore did not allow a definite diagnosis, the patient underwent further clinical investigations.

Case 2

A 22-year-old woman affected by depressive crises was referred to us because of intense headaches. Brain MRI showed a suspicious bilateral abnormal flow signal in the lateral portion of the transverse sinuses. Angiography was performed that ruled out the presence of endoluminal thrombosis. After 3 months, symptom recurrence prompted a second MRI scan, which showed an area of signal alteration without contrast enhancement in the splenium of CC. The patient was admitted to the neurology department for further diagnostic tests.

Case 3

A 16-year-old boy with a clinical history of eczematoid psoriasis and intense frontotemporal headaches developed a faciobrachio-crural hemiparesis. Neurological examination revealed central paralysis of the seventh left cranial nerve associated with a spastic hypertonicity of the ipsilateral lower limb. CT scan confirmed the presence of multiple subdural and extradural empyemas and diffuse inflammation of the paranasal sinus. MRI confirmed the CT findings and detected a hyperintense area in the splenium of CC on T2 images, with faded borders and no contrast enhancement (Fig. 2).

Case 4

A 22-year-old woman with an upper left limb paresis and a dysphonic condition underwent CT examination that failed to show any particular sign of disease. MRI evidenced an

ge 16-34 anni), sono giunti alla nostra osservazione con sospetto clinico di patologia infettiva cerebrale (2), trombosi dei seni venosi (1) e malattia demielinizante (3). In tutti i pazienti, già sottoposti ad una TC cranio, è stata effettuata una RM dell'encefalo (Shimadzu IT - Philips Intera Achieva Nova S 1,5T) con studio sui piani assiale, coronale e sagittale in tecnica SE, TSE e IR e sequenze pesate in DP, T2, FLAIR, diffusione e in T1 prima e dopo iniezione di mdc paramagnetico. In tutti i casi le indagini sono state ripetute dopo 4, 8 e 12 settimane. Successivamente al primo esame RM, in tutti i pazienti sono stati inoltre effettuati un esame emocromocitometrico, il prelievo del liquor per la ricerca di eventuali microrganismi patogeni ed un elettroencefalogramma.

Caso 1

Un ragazzo di 16 anni, con storia di ipostaturismo, giunge alla nostra osservazione, inviato dal reparto di Malattie Infettive, con sospetto clinico di encefalite virale. Vengono programmati un EEG, esami del liquor per la ricerca di agenti virali o batterici ed esame emocromocitometrico. Dopo aver eseguito TC, risultata negativa, il paziente viene sottoposto a RM dell'encefalo. Lo studio, eseguito con supporto anestesiológico, non dimostra lesioni encefaliche compatibili con un quadro infettivo. Unico reperto significativo, il riscontro di un'area di iperintensità nelle sequenze a TR lungo, con sfumata ipointensità in quelle pesate in T1 e priva di enhancement dopo MdC nel contesto dello splenio del corpo calloso (Fig. 1). L'aspecificità del reperto non consente al momento valide ipotesi diagnostiche, per cui il paziente, sempre in regime di ricovero, viene sottoposto a ulteriori accertamenti clinico-laboratoristici.

Caso 2

Una ragazza di 22 anni, con notizie anamnestiche di crisi depressive, giunge alla nostra osservazione inviata dalla Clinica Neurologica per cefalea gravativa. L'esame RM dell'encefalo non documenta reperti di significato patologico in ambito parenchimale, mentre evidenzia una dubbia alterazione del normale segnale di flusso nella porzione laterale dei seni traversi, bilateralmente, che rende necessaria una ulteriore valutazione mediante angiografia digitale. Quest'ultima esclude la presenza di fenomeni trombotici endoluminali. A circa 3 mesi di distanza, la ricomparsa della sintomatologia rende necessario un secondo esame RM che documenta, nell'ambito dello splenio del corpo calloso, un'area di alterato segnale priva di enhancement dopo MdC. La paziente viene quindi nuovamente ricoverata presso l'Istituto di Clinica Neurologica per ulteriori accertamenti diagnostici.

Caso 3

Un ragazzo di 16 anni, con precedenti di psoriasi eczematoidi e di cefalea gravativa subcontinua a sede fronto-temporale, giunge presso la Clinica Neurologica per l'insorgenza di emiparesi facio-brachio-crurale. L'esame neurologico obiettivo evidenzia una paralisi centrale del VII nervo cranico di sinistra associata a ipertono spastico dell'arto inferiore dal-

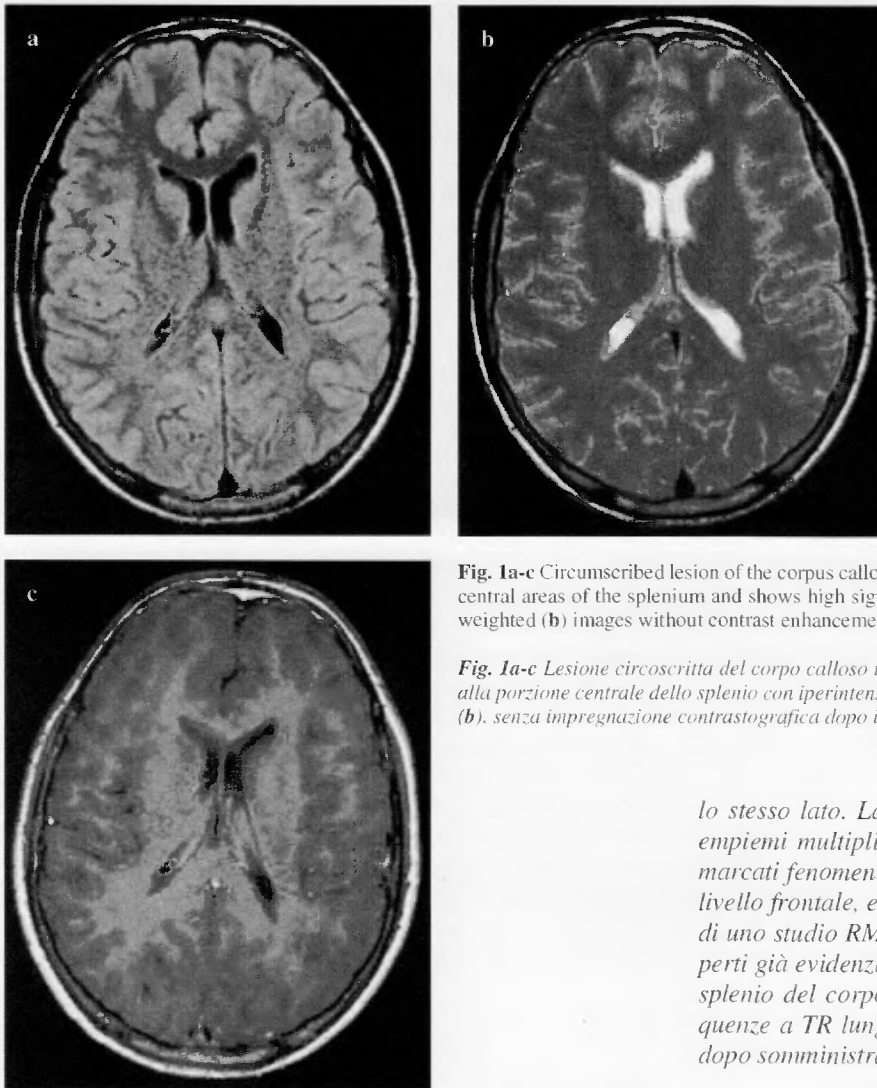


Fig. 1a-c Circumscribed lesion of the corpus callosum in a 16-year-old boy. The lesion is confined to the central areas of the splenium and shows high signal on fluid attenuated inversion recovery (a) and T2-weighted (b) images without contrast enhancement after paramagnetic contrast medium injection (c).

Fig. 1a-c Lesione circoscritta del corpo calloso in un paziente di 16 anni. La lesione appare confinata alla porzione centrale dello splenio con iperintensità di segnale nelle sequenze FLAIR (a) e pesate in T2 (b), senza impregnazione contrastografica dopo iniezione di mdc paramagnetico (c).

area of altered signal with no contrast enhancement in the splenium of the CC, which was suspected to be a demyelination-related lesion or an early stage astrocytoma. It was therefore recommended that the patient undergo further clinical investigations.

Case 5

A 34-year-old man presenting with a 4-day history of high fever and chills and vomiting underwent an emergency CT scan, which yielded negative results. The persistence of his symptoms justified a suspicion of viral meningitis. He was therefore referred to us for brain MRI. The MRI exam failed to show any sign of infectious disease, the only significant finding being a small area of altered signal in the splenium of the CC similar to the one described in the other cases. The patient was admitted for further clinical investigations.

lo stesso lato. La TC dell'encefalo dimostra la presenza di empiemi multipli sia subdurali che extradurali, associati a marcati fenomeni flogistici delle cavità sinusali paranasali a livello frontale, etmoidale e mascellare. Viene eseguito quindi uno studio RM dell'encefalo che, oltre a confermare i reperti già evidenziati all'esame TC, documenta a livello dello splenio del corpo calloso un'area di iperintensità nelle sequenze a TR lungo, con limiti sfumati e senza enhancement dopo somministrazione di mdc (Fig. 2).

Caso 4

Una ragazza di 22 anni giunge alla nostra osservazione, inviata dall'Istituto di Clinica Neurologica, per un episodio di disfonia e paresi all'arto superiore sinistro. Viene sottoposta a esame TC dell'encefalo con esito negativo. La successiva indagine RM dell'encefalo mette in evidenza un'area di alterato segnale nel contesto dello splenio del corpo calloso, priva di enhancement, di dubbio significato demielinizzante o neoplastico astrocitario in fase iniziale. Si decide pertanto di sottoporre la paziente a ulteriori accertamenti diagnostici clinico-laboratoristici.

Caso 5

Un uomo di 34 anni con febbre elevata da 4 giorni associata a brividi e, successivamente, a vomito, viene ricoverato presso la Divisione di Medicina Generale dell'Ospedale Civile di Olbia, dove una TC dell'encefalo fornisce esito negativo. Per il perdurare della sintomatologia e il sospetto clinico di meningite virale giunge alla nostra osservazione per eseguire una RM dell'encefalo. L'indagine non dimostra alterazioni significative a carico delle strutture parenchimali,

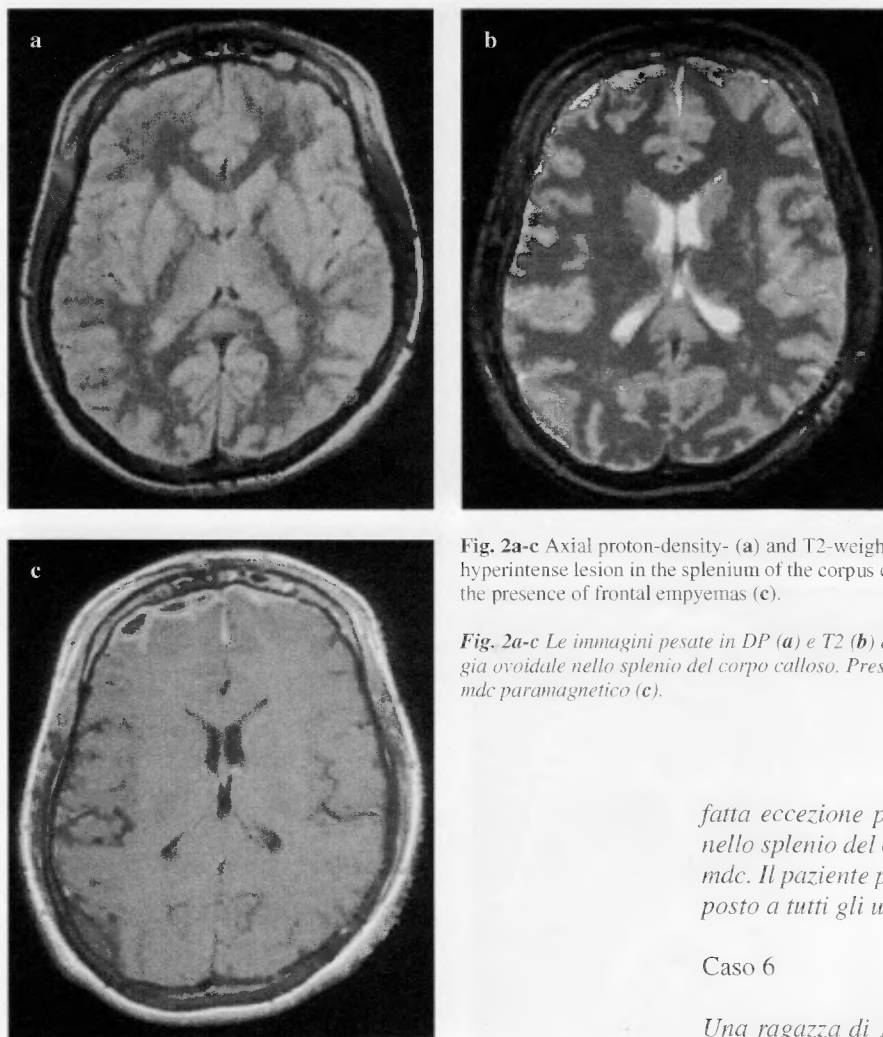


Fig. 2a-c Axial proton-density- (a) and T2-weighted (b) magnetic resonance image shows a focal oval hyperintense lesion in the splenium of the corpus callosum. Paramagnetic contrast agent injection shows the presence of frontal empyemas (c).

Fig. 2a-c Le immagini pesate in DP (a) e T2 (b) evidenziano una lesione focale iperintensa a morfologia ovoidale nello splenio del corpo calloso. Presenza di empiemi in regione frontale dopo iniezione di mdc paramagnetico (c).

fatta eccezione per un'area di alterato segnale localizzata nello splenio del corpo calloso, priva di impregnazione dopo mdc. Il paziente prosegue quindi il ricovero per essere sottoposto a tutti gli ulteriori accertamenti diagnostici del caso.

Caso 6

Una ragazza di 17 anni, con storia di appendicite operata, lamenta da un mese deficit visivi, parestesie agli arti superiori, localizzate prevalentemente a destra e associate a cefalea. Dopo aver eseguito una TC, risultata negativa, è stata sottoposta a RM dell'encefalo che metteva in evidenza come unico reperto significativo una lesione focale nello splenio del corpo calloso (Fig. 3). La paziente è stata dunque ricoverata per ulteriori accertamenti.

Case 6

A 17-year-old girl with a clinical history of surgery for appendicitis presented with a 1-month history of visual deficiency, upper limb paraesthesia – particularly on the right side – associated with headache. After a negative CT scan, she underwent MRI that demonstrated only a focal lesion in the splenium of the CC (Fig. 3). She was then hospitalised for further clinical investigations.

Results

In all patients, the lesions detected in the splenium of the CC were transient, focal and with no contrast enhancement. Clinical data were analysed retrospectively with special at-

Risultati

In tutti i pazienti le lesioni individuate a livello dello splenio del corpo calloso si sono rivelate focali, prive di enhancement dopo Mdc e reversibili. I dati clinici sono stati analizzati retrospettivamente con particolare attenzione ai risultati laboratoristici e alla terapia medica effettuata da ogni singolo paziente al fine di cercare di determinare l'eziologia delle lesioni. Nessun paziente riportava precedenti di trattamento con farmaci antiepilettici. In 4 pazienti le lesioni sono scomparse congiuntamente alla remissione completa della patologia di base, mentre in due pazienti le lesioni sono perdurate fino a 6 e 9 mesi di distanza dal primo rilievo. In 4 pazienti, i valori medi del coefficiente apparente di diffusione (ADC) misurati a livello della lesione sono risultati di

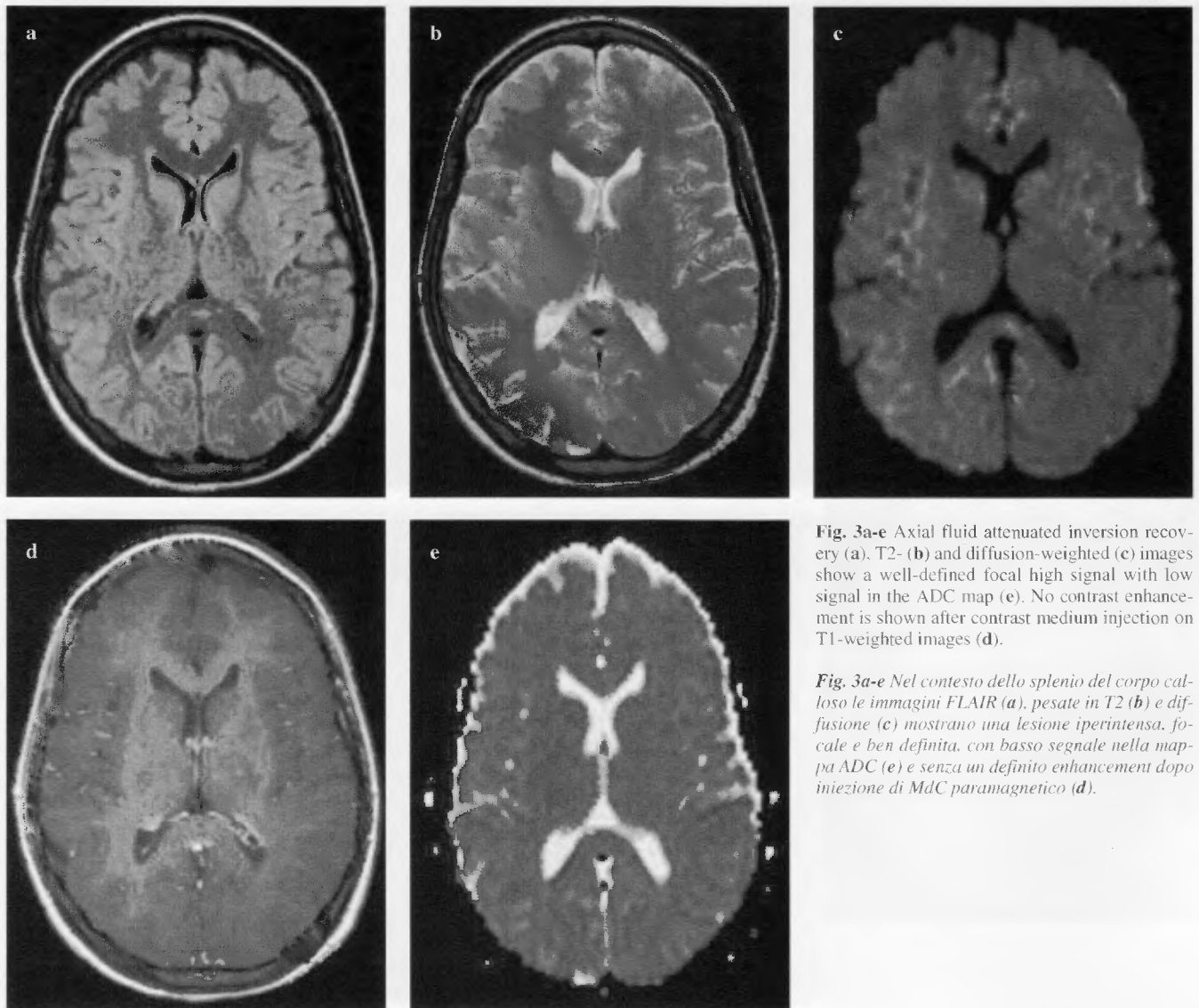


Fig. 3a-e Axial fluid attenuated inversion recovery (a), T2- (b) and diffusion-weighted (c) images show a well-defined focal high signal with low signal in the ADC map (e). No contrast enhancement is shown after contrast medium injection on T1-weighted images (d).

Fig. 3a-e Nel contesto dello splenio del corpo calloso le immagini FLAIR (a), pesate in T2 (b) e diffusione (c) mostrano una lesione iperintensa, focale e ben definita, con basso segnale nella mappa ADC (e) e senza un definito enhancement dopo iniezione di MdC paramagnetico (d).

attention to the laboratory findings and type of medical treatment received with the aim of identifying the aetiology of such lesions. None of our patients had a history of treatment with antiepileptic drugs. In four patients, the lesions disappeared when the presenting symptoms regressed, whereas in two patients, they persisted for 6 and 9 months after initial detection. In four patients, mean apparent diffusion coefficient (ADC) values detected within the splenial lesion were $0.38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, lower if compared with ADC values of frontal grey matter ($0.98 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), frontal white matter ADC ($0.90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) and CSF ($3.44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). During follow-up, complete resolution of the splenial lesion corresponded to an increase in ADC values to those of the frontal white matter ($0.86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (Table 1).

Case 1

The patient was admitted to the infectious disease ward and

$0.38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, inferiori se confrontati ai valori ADC della sostanza grigia ($0.98 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$), della sostanza bianca ($0.90 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) frontali e del liquor ($3.44 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$). Nei controlli effettuati a distanza si evidenziava un recupero dei valori ADC comparabili con quelli della sostanza bianca frontale ($0.86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) (Tabella 1).

Caso 1

Il paziente, ricoverato presso il reparto di Malattie Infettive, viene sottoposto a terapia con Lovirax per circa una settimana. La sintomatologia regredisce gradualmente fino alla completa remissione con normalizzazione del quadro elettroencefalografico e laboratoristico. Dimesso con diagnosi di encefalite virale, dopo circa 4 settimane ripete l'esame RM dell'encefalo. L'iperintensità di segnale precedentemente segnalata non risulta più evidenziabile nelle immagini a TR lungo, con aspetto del tutto normale dello splenio del

Table 1 Magnetic resonance imaging features of the central splenial lesions

Patient	Lesion	T ₂	FLAIR	Gd	DWI – ADC pre	DWI – ADC post
1	SCC	H	H	No	H – L	I – I
2	SCC	H	H	No	NE	–
3	SCC	H	H	No	H – L	I – I
4	SCC	H	H	No	H – L	I – I
5	SCC	H	H	No	NE	–
6	SCC	H	H	No	H – L	I – I
Mean values	–	–	–	–	$0.38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	$0.86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$

SCC, splenium of the corpus callosum; H, high intensity; L, low intensity; I, isointensity; NE, not examined; Gd, gadolinium enhancement; DWI, diffusion-weighted imaging; ADC, apparent diffusion coefficient

Tabella 1 Caratteristiche RM delle lesioni dello splenio del corpo calloso

Paziente	Lesione	T ₂	FLAIR	Gd	DWI – ADC pre	DWI – ADC post
1	SCC	H	H	No	H – L	I – I
2	SCC	H	H	No	NE	–
3	SCC	H	H	No	H – L	I – I
4	SCC	H	H	No	H – L	I – I
5	SCC	H	H	No	NE	–
6	SCC	H	H	No	H – L	I – I
Valori medi	–	–	–	–	$0,38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	$0,86 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$

SCC, splenio del corpo calloso; H, iperintensità; L, ipointensità; I, isointensità; NE, non esaminato; Gd, enhancement dopo mdc; DWI, immagini pesate in diffusione; ADC, coefficiente apparente di diffusione

treated with loviraX for 1 week. Symptoms gradually regressed until the clinical, EEG and laboratory picture returned to normal. He was discharged with a final diagnosis of viral encephalitis and underwent a second MRI scan after 4 weeks. There was no longer any evidence of signal alteration in the area that had previously appeared hyperintense on long TR sequences, and the splenium of the CC seemed to be completely normal even upon subsequent examinations after 8 and 12 weeks (Fig. 4).

Case 2

The patient was treated with diuretic and antidepressive drugs combined with potassium and iron supplements. The symptoms gradually regressed to complete remission. The first MRI scan after 4 weeks demonstrated full normalisation of the splenium of the CC, a finding that was also confirmed by subsequent examinations after 8 and 12 weeks.

Case 3

One day after the MRI examination, the patient suffered two generalised seizures and was therefore sent to the intensive care unit. At that time, antibiotics and barbiturates were added to the initial treatment plan, and respiratory assistance was given to control the seizures and relieve the fever. Results of a second CT scan were virtually identical to those of the previous one. Over the course of the following days, the lower limb recovered full function and the patient was able

corpo calloso, confermandosi tale anche ai successivi controlli RM a 8 e 12 settimane di distanza (Fig. 4).

Caso 2

La paziente è trattata con diuretici e antidepressivi associati a integratori del potassio e a ferro. La sintomatologia regredisce gradualmente fino alla scomparsa. A distanza di 4 settimane viene nuovamente eseguita una RM dell'encefalo nella quale non appare più evidente l'area descritta a livello dello splenio del corpo calloso, quadro poi confermato anche nei successivi controlli a 8 e 12 settimane.

Caso 3

Il giorno successivo all'indagine RM il paziente manifesta due episodi convulsivi generalizzati; viene quindi trasferito nel Reparto di Rianimazione dove la terapia di base viene integrata con antibiotici aggiuntivi e barbiturici e al paziente è praticata assistenza sotto il profilo respiratorio con controllo delle crisi immediato e remissione dello stato febbrile. Il paziente è quindi sottoposto nuovamente a una TC dell'encefalo che si dimostra immo-dificata rispetto alla precedente. Nei giorni seguenti si assiste a un progressivo recupero della forza a carico dell'arto inferiore sinistro e alla ripresa della deambulazione. A 4 settimane di distanza la persistenza di alterazioni di lato a un esame EEG suggerisce l'esecuzione di una indagine RM dell'encefalo in cui, accanto a un residuo ascessuale in sede frontale destra, è apprezzabile

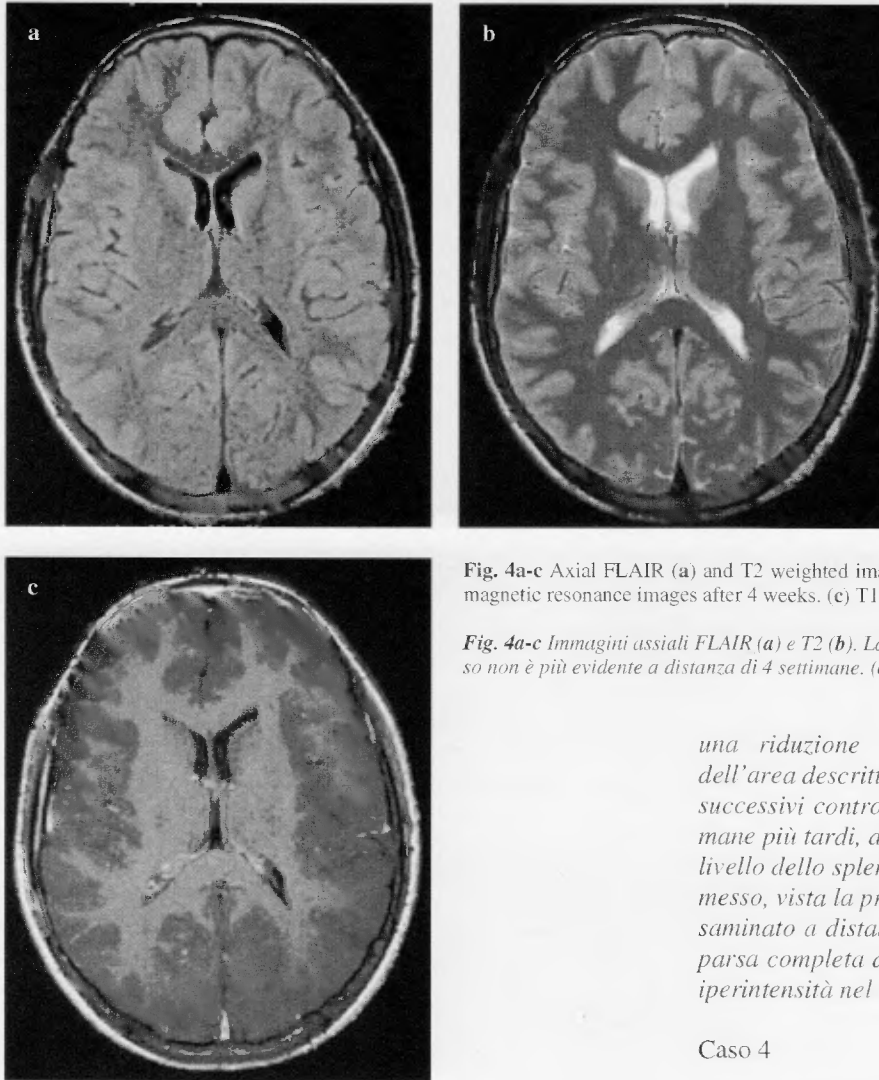


Fig. 4a-c Axial FLAIR (a) and T2 weighted images (b). No lesion is seen in the corpus callosum on magnetic resonance images after 4 weeks. (c) T1-weighted contrast enhanced image.

Fig. 4a-c Immagini assiali FLAIR (a) e T2 (b). La lesione precedentemente riscontrata nel corpo calloso non è più evidente a distanza di 4 settimane. (c) Immagine in T1 dopo iniezione di MdC.

to regain the ability to walk. Four weeks later, the persistence of side alterations observed during an EEG prompted the performance of a second MRI scan, which showed a residual abscess in the right frontal region associated with a reduction in size and conspicuity of the focal area in the splenium of the CC. Further examinations at 8 and 12 weeks demonstrated the persistence of the splenial alteration. The patient was nevertheless discharged due to the progressive regression of his symptoms. An MRI performed a few months later demonstrated the absence of the previous findings, including the hyperintensity of the splenium of the CC (Fig. 5).

Case 4

After a brief stay in the neurology department, the patient was discharged due to rapid improvement of her symptoms. MRI scans performed 4, 8 and 12 weeks after discharge were largely negative, with the exception of persistency of the splenium

una riduzione dimensionale con aspetto più sfumato dell'area descritta a livello dello splenio del corpo calloso. I successivi controlli RM dell'encefalo, eseguiti 8 e 12 settimane più tardi, dimostrano la persistenza dell'alterazione a livello dello splenio (Fig. 5). Il paziente viene comunque dimesso, vista la progressiva regressione sintomatologia. Riesaminato a distanza di qualche mese, si evidenzia la scomparsa completa delle lesioni ascessuali nonché dell'area di iperintensità nel corpo calloso.

Caso 4

Nel corso di un breve ricovero presso l'Istituto di Clinica Neurologica la paziente va incontro rapidamente a progressivo miglioramento della sintomatologia, per cui viene dimessa dopo qualche giorno. A distanza di 4, 8 e 12 settimane la ripetizione dell'indagine RM mostra un quadro sostanzialmente negativo, fatta eccezione per l'area di alterato segnale evidenziata alla prima osservazione, che permane invariata. Un ulteriore controllo a 3 mesi dall'ultima osservazione (6 mesi dall'esordio) evidenzia la scomparsa della lesione callosa.

Caso 5

Durante il ricovero si rileva una leucocitosi neutrofila all'esame emocromocitometrico; l'esame del liquor non evidenzia parametri al di fuori della norma. Sottoposto a terapia antibiotica e monitoraggio clinico, il paziente viene dimesso dopo due settimane durante le quali si è assistito a una regressione graduale della sintomatologia. Gli esami RM dell'encefalo ripetuti a 4, 8 e 12 settimane, in linea con il dato clinico, danno esito negativo, evidenziando peraltro anche la scomparsa dell'area focale di iperintensità localizzata nello splenio del corpo calloso.

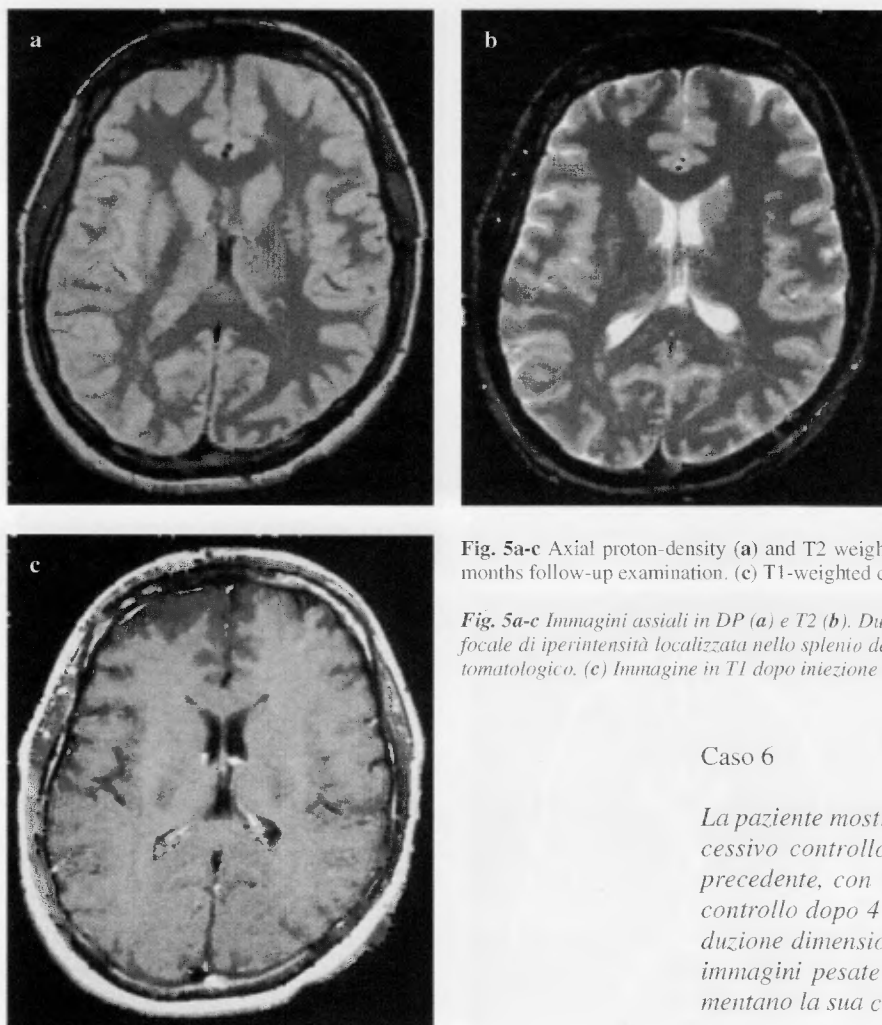


Fig. 5a-c Axial proton-density (a) and T2 weighted images (b) show disappearing of the lesion on 9 months follow-up examination. (c) T1-weighted contrast enhanced image.

Fig. 5a-c Immagini assiali in DP (a) e T2 (b). Durante il follow-up si evidenzia la scomparsa dell'area focale di iperintensità localizzata nello splenio del corpo calloso a distanza di 9 mesi dall'esordio sintomatologico. (c) Immagine in T1 dopo iniezione di MdC.

lesion, which appeared to be unchanged compared to the initial examination. After a further 3 months (6 months after symptom onset), another MRI was performed, which demonstrated the complete disappearance of the splenial lesion.

Case 5

During hospitalisation, the patient's blood tests revealed the presence of a neutrophil leucocytosis, but CSF analysis was negative for pathogens. After 2 weeks of antibiotic treatment and clinical monitoring, the patient made a full recovery and was discharged. MRI scans performed 4, 8 and 12 weeks later were consistent with the clinical findings and presented no abnormalities, confirming normalisation of the focal area located in the splenium of the CC.

Case 6

The patient had a rapid clinical improvement, and the following MRI scan was almost superimposable to the previous

Caso 6

La paziente mostra un rapido miglioramento clinico e il successivo controllo RM risulta pressoché sovrapponibile al precedente, con lesione dello splenio rimasta invariata. Al controllo dopo 4 settimane la lesione mostra una grossa riduzione dimensionale non risultando più apprezzabile nelle immagini pesate in diffusione. I successivi controlli documentano la sua completa remissione (Fig. 6).

Discussione

Il corpo calloso è il tratto più rilevante di sostanza bianca che attraversa la scissura interemisferica. È infatti costituito approssimativamente da 200 milioni di fibre interemisferiche, molte delle quali connettono regioni omologhe della corteccia cerebrale [11]. La conoscenza degli aspetti macroscopici e microscopici può risultare fondamentale per discriminare le diverse patologie che colpiscono questa importante struttura della sostanza bianca. Diverse condizioni patologiche quali neoplasie, ischemie, leucodistrofie, encefalopatie HIV correlate e la malattia di Marchiafava-Bignami possono coinvolgere il corpo calloso [12-15]. Tuttavia i reperti RM relativi a queste condizioni sembrano apparire differenti da quelli descritti nei nostri pazienti e in letteratura. Questi ultimi infatti presentano delle importanti caratteristiche comuni che ne rendono il riscontro peculiare, la principale delle quali è la reversibilità nel tempo. A tale proposito risulterebbe opportuna qualche considerazione.

Secondo quanto riportato da alcuni autori, la completa remissione clinica delle patologie di base conduce a una totale scomparsa delle lesioni [4, 16]; altri correlano tale evenienza a una modificazione del trattamento farmacologico,

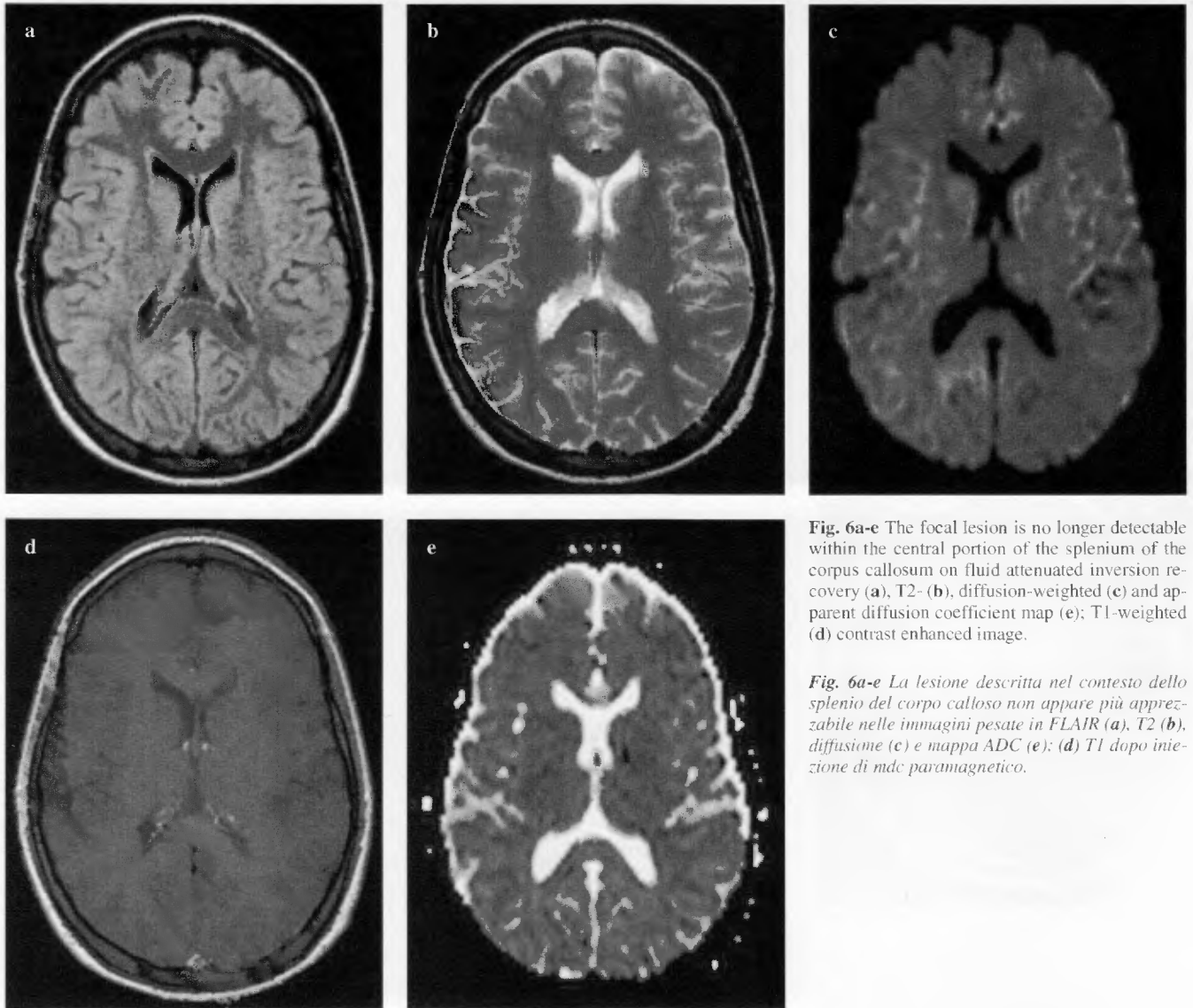


Fig. 6a-e The focal lesion is no longer detectable within the central portion of the splenium of the corpus callosum on fluid attenuated inversion recovery (a), T2- (b), diffusion-weighted (c) and apparent diffusion coefficient map (e); T1-weighted (d) contrast enhanced image.

Fig. 6a-e La lesione descritta nel contesto dello splenio del corpo calloso non appare più apprezzabile nelle immagini pesate in FLAIR (a), T2 (b), diffusione (c) e mappa ADC (e); (d) T1 dopo iniezione di mdc paramagnetico.

one with persistence of the splenial lesion. At 4 weeks, the lesion appeared smaller and was no longer detectable on DW images. Further examinations demonstrated complete remission (Fig. 6).

Discussion

The CC is the major white matter tract that crosses the interhemispheric fissure in the human brain. It consists of approximately 200 million interhemispheric fibres, most of which connect homologous regions of the cerebral cortex [11]. Knowledge of both gross and microscopic aspects is essential when differentiating the various diseases affecting this important white matter region. Several pathological conditions such as tumours, ischaemia, leukodystrophy, multiple sclerosis, HIV-related encephalopathy and Marchiafava-Big-

specialmente nei pazienti epilettici, sia che questa si traduca in una interruzione definitiva del farmaco, sia che il farmaco stesso venga sospeso temporaneamente [1-3, 17]. Nella nostra esperienza, i pazienti studiati non avevano precedenti di trattamento con farmaci antiepilettici, e, in due casi, le lesioni non sono scomparse congiuntamente alla remissione della sintomatologia. Rimane dunque aperta la discussione su quanto tale reversibilità possa essere correlata a queste condizioni.

Altra importante caratteristica è rappresentata dall'assenza di definite manifestazioni neurologiche correlabili alle lesioni, aspetto questo tuttavia non ancora del tutto chiarito. Si suppone infatti che tali alterazioni non inducano, di per sé, alcuna sintomatologia. Questa ipotesi viene supportata dal fatto che sia nei nostri pazienti, sia in altri studi [17, 18], le lesioni focali perduravano anche a remissione clinica completa, tale che i pazienti sottoposti a controlli nel tempo si dimostravano assolutamente asintomatici. Takanashi et al.

nami disease may affect the CC [12–15]. However, MRI findings associated with these conditions appear to be different from those described in our patients or reported in literature, which present some major common features that make their detection peculiar, the most important of which is their particular transient nature.

According to some authors, complete clinical regression of the underlying condition leads to the disappearance of these lesions [4, 16]; others correlate this event with changes in pharmacological treatment (both temporary and permanent interruption of drug administration), especially in epileptic patients [1–3, 17]. In our experience, none of the patients had ever received antiepileptic drugs and, in two cases, the lesions did not disappear when the symptoms regressed, making the correlation between reversibility and symptom relief controversial.

Another important feature is represented by the lack of specific neurological symptoms related to the lesions, even if this aspect is still not completely clear. It is in fact thought that the lesions themselves do not cause any symptoms. This hypothesis is supported by the fact that both in our patients and in the cases reported in the literature [17, 18], the focal lesion persisted even after full clinical remission when, during follow-up examinations, patients appeared to be asymptomatic. However, Takanashi et al. [16] postulated that whereas in these patients multiple foci of parenchymal signal alteration on T2 and DW could have indeed been responsible for clinical manifestations, it is possible that such alterations had completely regressed before an MRI scan could be performed, making their detection elusive. Even if this theory cannot be completely discounted, it appears to be very speculative and not sufficiently compelling without further evidence to support its validity.

A lack of related symptoms is more likely, as it is based on empirical data coming from different studies. If confirmed, however, this characteristic would raise further questions. Several authors suggest that, in order to demonstrate symptom disappearance, therapy ought to be changed in all patients presenting these lesions on MRI scans. However, it is debatable whether the patient would benefit more from the maintenance of a treatment protocol targeting the underlying pathology or from therapy conversion aimed solely at improving MRI findings, which are not connected with any symptom. We believe that the disappearance of the lesions is not directly connected to any clinical change, especially considering the remission of symptoms. However, a change in pharmacological treatment could have repercussions on the underlying disease that led to the MRI examination.

In addition to reversibility and accompanying lack of symptoms, these lesions share further features: their focal shape and lack of contrast enhancement after injection of paramagnetic contrast medium. There is stronger agreement on the latter characteristics in the literature. To date, there are no reports describing nonenhancing transient and focal lesions in the splenium of the CC unassociated with other abnormalities either in the white or in the grey matter. Our experience is in line with the literature reports in that none of our patients displayed lesions showing definite enhancement. The aetiopathogenesis of these peculiar lesions is the

[16] tuttavia ipotizzano che nei pazienti possano essere presenti foci multipli di alterazione del segnale nel parenchima cerebrale, in T2 e in diffusione, responsabili delle manifestazioni cliniche, ma che questi possano essere andati comunque incontro a remissione completa nel periodo antecedente l'esecuzione dell'indagine RM non risultando pertanto documentabili. Questa teoria, benché non possa venir esclusa completamente, parrebbe essere molto speculativa e non convincente se non supportata da maggiori elementi che ne confermino la validità.

L'assenza di sintomatologia rimane dunque più verosimile fondandosi su dati oggettivi provenienti da studi differenti. Questo dato tuttavia, se confermato, creerebbe alcuni interrogativi. Diversi autori infatti propongono, per poterne documentare la scomparsa, una modifica del regime terapeutico in tutti i pazienti che presentano tali reperti all'imaging RM. Tuttavia rimane da stabilire se il beneficio maggiore per il paziente sia quello di mantenere una terapia farmacologica rivolta a curare una patologia di base, interromperla o, ancora, variarla al fine di migliorare un quadro RM che non è correlabile ad alcun aspetto sintomatologico. A nostro avviso, infatti, la scomparsa delle lesioni non corrisponde ad alcuna modificazione nella clinica dei pazienti, peraltro già asintomatici, mentre una variazione nel trattamento farmacologico potrebbe avere ripercussioni sull'andamento della patologia di base per la quale i pazienti con tali lesioni sono giunti allo studio RM.

Oltre alla reversibilità e alla presunta asintomaticità, queste lesioni sono accomunate dall'aspetto focale e dall'assenza di enhancement dopo somministrazione di MdC. Su queste due caratteristiche gli autori appaiono più concordi. Non sono infatti riportati lavori in letteratura con descrizione di lesioni focali dello splenio del corpo calloso con carattere di reversibilità, associate ad altre aree di alterato segnale sia nella sostanza bianca che nella sostanza grigia e con assenza di enhancement dopo somministrazione di MdC paramagnetico. Nella nostra esperienza, in nessuno dei pazienti studiati è stato riscontrato un definito enhancement, in linea dunque con i dati riportati attualmente in letteratura. Più vivace, invece, sembra essere la querelle sulle ipotesi eziopatogenetiche e fisiopatologiche di queste particolari alterazioni. È utile ricordare in primo luogo le varie patologie con le quali tali aspetti possono entrare in diagnosi differenziale: SM, neoplasie, infarto, leucodistrofia ed encefalopatia HIV-correlata possono presentare reperti simili all'indagine RM, ma non mostrano quella reversibilità e quell'assenza di enhancement caratteristiche invece dei quadri da noi descritti. L'ADEM risulta piuttosto multicentrica, bilaterale, e alcuni foci possono assumere il mezzo di contrasto più o meno diffusamente in funzione del loro stato di attività. Nella sindrome di Marchiafava-Bignami le lesioni encefaliche divengono reversibili e scompaiono solo se si interviene con un corretto controllo metabolico associato alla specifica terapia vitaminica. Le lesioni di tipo vascolare ischemico possono avere inizialmente gli aspetti citati, ma lasciano sempre esiti apprezzabili nelle sedi colpite.

Diverse sono quindi le ipotesi formulate per spiegare l'origine delle alterazioni. In uno dei primi studi riportati in letteratura Kim et al. [2] attribuiscono ai farmaci un ruolo

subject of intense discussion. It is useful to recall the diverse conditions that these lesions could mimic: multiple sclerosis, tumours, infarction, leukodystrophy and HIV-related encephalopathy could all yield similar findings on an MRI scan but would not show reversibility or lack of contrast enhancement. Acute disseminated encephalomyelitis is more likely to be multicentric and bilateral, and some foci may show a diffuse or weak uptake of contrast depending on the grade of activity. In Marchiafava-Bignami syndrome, the lesions become transient and disappear only after accurate metabolic control and appropriate specific vitamin therapy. Early stage vascular ischaemic lesions may appear similar, but they always leave their mark on the affected brain tissue.

As stated, several hypotheses have been put forth to explain the genesis of such abnormalities. In one of the first relevant studies, Kim et al. attributed a fundamental role to medication, although they recognised that the exact mechanisms through which the lesions are actually formed remain unclear. According to the authors, these focal areas could be an expression of transient demyelination, presumably induced by the toxic effects associated with some antiepileptic drugs. According to their findings, Dilantin induces organic cerebellar damage and a distal axonopathy with secondary demyelination in the sural nerve [19, 20]. In addition, Dilantin may interfere with the intestinal absorption of dietary folate, causing a deficiency that has been linked to encephalopathy, cerebellar atrophy, myelopathy and peripheral neuropathy [21]. According to experimental studies, long-term administration of Vigabatrin is responsible for white matter intramyelinic oedema, reversible within a few weeks of drug discontinuation without residual effects [21–24]. Chason et al. [1] described a postcritical focal oedema featuring transhemispheric propagation through the CC that might be associated with the detection of splenial lesions. Tada et al. [4] supposed that intramyelinic oedema or macromolecular or phlogistic cell infiltration may cause similar alterations in a particular region of the brain, namely, in the CC. They further suggested that axonal receptors might have a specific affinity for viral agents. In this phenomenon, an increase in central nervous system (CNS) inflammatory cytokines, such as interleukin-6, may play an important role with regard to the pathogenesis leading to mitochondrial dysfunction with lactic acidosis in the CC [25]. Nevertheless, all these theories require further clarification that, according to the authors, could be provided by future studies utilising MR spectroscopy techniques.

A different hypothesis has been put forward by Mirsattari et al. [26]. They postulate that the lesions could be caused by cytotoxic oedema brought on by transient ischaemia related to cessation of long-term antiepileptic drug therapy. According to their view, such an abrupt withdrawal of pharmaceutical treatment could generate a hydric imbalance linked to alteration of the arginine-vasopressin (AVP) system. It has been demonstrated that the AVP system mediates regional cerebral flow [27], affects brain hydric content and possibly plays a role in generating oedema [28, 29]. Several antiepileptic drugs interfere with the AVP system [30]. Carbamazepine may potentiate AVP antidiuretic effects [31,

fondamentale nella genesi di tali lesioni, pur riconoscendo che il meccanismo attraverso il quale queste vengono a formarsi è ancora poco chiaro. Secondo gli autori, le aree focali di alterazione deriverebbero da una demielinizzazione transitoria, presumibilmente riconducibile a effetti tossici indotti da alcuni farmaci antiepilettici. Secondo quanto riportato, la dilantina indurrebbe un danno cerebellare organico e un'assonopatia distale con demielinizzazione secondaria del nervo [19, 20]. Inoltre il farmaco potrebbe interferire con l'assorbimento intestinale di folati, il cui deficit è stato collegato a encefalopatia, atrofia cerebellare, mielopatia e neuropatia periferica [21]. Secondo studi sperimentali, nei trattamenti a lungo termine anche la vigabatrina sarebbe responsabile di un edema intramielinico della sostanza bianca, reversibile in poche settimane dopo la sospensione del farmaco senza effetti residui [22–24]. Secondo Chason et al. [1] un edema focale transitorio postcritico associato alla propagazione interemisferica delle crisi attraverso il corpo calloso potrebbe creare le condizioni per il riscontro RM della lesione callosa. Tada et al. [4] suppongono che un edema intramielinico o un infiltrato flogistico di cellule infiammatorie e macromolecole possano produrre questo tipo di lesione in un'area preferenziale dell'encefalo, identificata per l'appunto nello splenio del corpo calloso, ipotizzando una specifica affinità dei recettori degli assoni dello splenio per antigeni virali. In tale meccanismo sembra possa giocare un ruolo l'aumento delle citochine infiammatorie del SNC (IL-6) che producono una disfunzione mitocondriale con conseguente acidosi lattica a livello dello splenio [25]. Tutte queste ipotesi necessitano tuttavia di maggiori approfondimenti e chiarimenti che gli autori auspicano possano essere forniti da studi mediante Spettroscopia RM.

Mirsattari et al. [26], per contro, propendono per una condizione di ischemia transitoria con un conseguente edema citotossico. Ciò verrebbe indotto attraverso un meccanismo di adattamento organico a seguito di una prolungata terapia con farmaci antiepilettici, la cui brusca interruzione provocherebbe degli squilibri nel bilancio idrico dovuti ad alterazioni nel sistema vasopressina-angiotensina (AVP). È stato dimostrato che il sistema AVP regola il flusso cerebrale regionale [27], influenza il contenuto di acqua nell'encefalo e può contribuire alla formazione dell'edema [28, 29]. Diversi farmaci antiepilettici interagiscono con il sistema AVP [30]. La carbamazepina, infatti, può aumentare l'effetto antidiuretico dell'AVP [31, 32]. La riduzione dei livelli serici di carbamazepina dopo prolungati trattamenti potrebbe dunque essere interpretato come una reazione di adattamento dell'equilibrio idrico alla terapia. La brusca riduzione dei farmaci antiepilettici, secondo Mirsattari et al. [26], potrebbe indurre un aumento dei livelli serici dell'AVP con una conseguente alterazione dell'equilibrio idrico encefalico che provocherebbe un edema citotossico in una regione vulnerabile come lo splenio del corpo calloso vascolarizzato solamente da rami terminali delle arterie cerebrali posteriori. Sembrairebbe pertanto che la linea generale di pensiero sia orientata verso l'attribuzione ai farmaci antiepilettici di un ruolo eziopatogenetico predominante. Come abbiamo già avuto modo di sottolineare, nella nostra esperienza nessun paziente prima di giungere alla nostra osservazione aveva assunto tali farmaci, e

32]. Its serum level reduction after prolonged treatment could thus be interpreted as an adaptation of the hydric balance system to therapy. According to Mirsattari et al. [26], sudden suspension of antiepileptic drugs may lead to an increase in AVP serum levels, resulting in a hydric brain imbalance. This alteration would in turn induce cytotoxic oedema in a vulnerable region like the splenium of the CC, which is supported only by the terminal branches of posterior cerebral arteries. Therefore, it is clear that the majority of authors believe that antiepileptic drugs play a prevailing aetiopathogenetic role in these cases. As previously noted, none of our patients were treated with such medications, and only one out of five received Gardenal.

Hackett et al. report similar alterations to those described in our cases in patients affected by high-altitude cerebral oedema [10]. According to the authors, the reversible T2 signal hyperintensity of the white matter without simultaneous grey matter involvement strongly suggests that vasogenic oedema may precipitate such lesions [33]. In fact, white matter, which has a lower fibre density, offers weaker resistance to oedema compared with grey matter, which is conversely more sensitive to the imbalance between energy demand and relative response and is more likely to be affected by cytotoxic oedema shown on T1-weighted sequences [34]. Further evidence of this theory is provided by the fact that cytotoxic oedema does not respond to steroid therapy as does vasogenic oedema [35], which leaves the brain tissue unaffected after resolution. An explanation for this pathogenic mechanism may be a blood-brain barrier alteration due to a cerebral capillary hydrostatic pressure increase, which is commonly observed in conditions such as hypertensive encephalopathy, preeclampsia, seizures, acute intermittent porphyria, toxic effects of cyclosporine, and migraine [36–38]. Several factors may interfere with the complex balance of the blood-brain barrier, such as neurotransmitters and neuromodulators, cyclic nucleotides, nitric oxide, histamine, and cytokines and other factors released by the interaction of white cells and endothelium [39–41]. Some of these might be altered as a result of a hypoxemic condition [42], and others, such as atrial natriuretic peptide, may be affected by acute mountain sickness [43, 44].

Among the different pathogenetic explanations, those postulated by Hackett et al. [10] most closely resemble our own view, namely that transient focal lesions in the splenium of the CC described in our five patients may be related to vasogenic oedema which, albeit through complex and diverse mechanisms, represents the final common denominator among several pathological conditions. To validate this theory, in four patients, we detected low mean ADC values within the splenial lesion, lower if compared with ADC values of frontal grey matter, frontal white matter and CSF. Mean ADC increased to normal values on subsequent examinations (Table 1).

Conclusions

Transient signal alterations in the splenium of the CC detect-

solo uno su cinque è stato trattato con Gardenal.

Hackett et al. [10] descrivono la presenza di lesioni focali transitorie nello splenio del corpo calloso con le medesime caratteristiche RM da noi descritte in pazienti con edema cerebrale da altitudine. Secondo gli autori la reversibile iperintensità di segnale in T2 della sostanza bianca senza contemporaneo coinvolgimento della sostanza grigia, suggerisce fortemente che l'edema vasogenico sia il fattore alla base di tali lesioni [33]. La sostanza bianca infatti, avendo una minor densità di fibre, offre una minore resistenza all'edema di quanta ne esprima la sostanza grigia, che invece si dimostra più sensibile allo squilibrio tra richiesta di energia cellulare e relativo apporto, andando quindi incontro più facilmente all'edema citotossico maggiormente apprezzabile su sequenze T1 pesate [34]. Un'ulteriore evidenza di quanto descritto è fornita dal fatto che l'edema citotossico non risponde alla terapia steroidea, a differenza di quello vasogenico [35] che tende inoltre a lasciare integro, senza reliquati, il parenchima encefalico dopo il suo riassorbimento. La spiegazione di tale meccanismo patogenetico potrebbe essere ricercata in un'alterazione della barriera ematoencefalica per aumento della pressione idrostatica capillare a livello cerebrale, come è osservabile in condizioni quali l'encefalopatia ipertensiva, la tossiemia in gravidanza, le crisi epilettiche, la porfiria acuta intermittente o gli stati tossici da ciclosporine [36–38]. Il complesso equilibrio della BEE può essere influenzato da diversi fattori quali neurotrasmettitori e neuromodulatori, ossido nitrico, istamina, citochine e altri, rilasciati dall'interazione tra globuli bianchi ed endotelio [39–41]. Alcuni tra questi risultano alterati nelle condizioni di ipossia [42] mentre altri, quali l'ormone natriuretico atriale, possono risultare in corso di malessere acuto da altitudine [43, 44].

Tra tutte le ipotesi eziopatogenetiche formulate, quelle proposte da Hackett et al. [10] sembrano coincidere maggiormente con la nostra linea di pensiero, secondo la quale le lesioni focali transitorie dello splenio descritte nei 6 pazienti possono essere ricondotte a una condizione di edema vasogenico che, attraverso i più svariati e complessi meccanismi, potrebbe rappresentare l'espressione ultima comune di condizioni patologiche differenti. A supporto di tale ipotesi vi è il rilievo, in 4 pazienti, a livello della lesione, di bassi valori di ADC, inferiori sia a quelli della sostanza grigia che della sostanza bianca frontali e del liquor, e la loro successiva normalizzazione nei controlli a distanza (Tabella 1).

Conclusioni

Le alterazioni transitorie del segnale nello splenio del corpo calloso in corso di esami RM dell'encefalo sono divenute, nell'ultimo decennio, un reperto sempre più frequentemente descritto da numerosi autori. Ciò che nella letteratura stessa appare ancora estremamente variabile è la formulazione univoca di un'ipotesi di natura, date le molteplici condizioni patologiche nel corso delle quali tali alterazioni vengono riscontrate. L'eziopatogenesi risulta pertanto essere ancora oggetto di discussione. Secondo quanto riportato nella gran maggioranza dei report, tra le diverse ipotesi formulate tro-

ed on MRI examinations have been increasingly frequently described by several authors over the last decade. However, no unequivocal hypothesis has been formulated regarding the nature of the lesions, given that they have been observed in numerous clinical conditions. The aetiopathogenesis is therefore still debated. The most frequently cited theory is based on the implication of the action of antiepileptic drugs in the aetiology of these lesions. However, none of the patients in our study had undergone antiepileptic treatment, and similar lesions have been detected in patients affected by a wide spectrum of substantially different diseases. Further research is therefore needed to identify common pathophysiological mechanisms.

It seems reasonable to believe that through multiple and complex mechanisms, a number of pathological conditions can create a particular organic situation responsible for the imaging findings, which amount to the final common expression of different pathogenetic factors. As described, seizures, antiepileptic drugs, cerebral infections or high-altitude sickness all interfere with the function of the AVP system, leading to vasogenic oedema characterised by an MRI signal alteration in the splenium of the CC. This view explains the lesions' transience, as the interruption of the *noxa patogena* (seizures, antiepileptic drugs, infection) leads to the progressive reduction and ultimate disappearance of the abnormal finding. In our opinion, this aetiopathogenetic explanation also better accounts for other features, such as the lack of symptoms, the focal shape of the lesions and the absence of contrast enhancement.

The area in which such lesions have been typically found may be linked to the anisotropic diffusion in the CC, which, as reported by Neeraj et al. [45], could be ascribed to a combination of several factors, such as tighter packing of axons, less-permeable myelin sheaths, fewer obliquely oriented axons, altered radius of individual axons and the presence (or absence) of collagenous perivascular alae. This occurs mostly in the anterior and central regions, making the splenium more permeable.

In conclusion, we believe that the transient focal lesions in the splenium of the CC are an expression of a common aetiopathogenetic denominator, namely, vasogenic oedema induced by multiple pathological conditions through a mechanism involving and affecting the blood-brain barrier.

va maggior convergenza d'opinione quella che fa riferimento all'azione di alcuni farmaci antiepilettici. Nella nostra esperienza tuttavia nessuno dei pazienti giunti all'osservazione era stato sottoposto a trattamento con tale tipologia di farmaci. Oltretutto, lesioni con le medesime caratteristiche sono state rilevate sia da noi che da altri autori nelle più svariate condizioni patologiche. È piuttosto arduo ritenere di per sé alla base di una stessa lesione differenti fattori eziologici.

Sembrirebbe quindi opportuno rivolgere particolare attenzione alla ricerca di meccanismi fisiopatogenetici comuni. È più ragionevole ritenere, infatti, che una serie più o meno ampia di condizioni patologiche contribuisca, attraverso i più svariati e complessi meccanismi, a creare una particolare situazione organica responsabile della comparsa delle alterazioni descritte quale espressione ultima e comune di differenti fattori eziopatogenetici. Come descritto in precedenza, le crisi epilettiche, i farmaci antiepilettici, le infezioni cerebrali o l'altitudine vanno tutti a interagire con il sistema AVP, inducendo un edema vasogenico che si esprime in un'alterazione del segnale RM nello splenio del corpo calloso. Ciò spiega la reversibilità nel tempo delle lesioni, visto che al cessare della noxa patogena (crisi, farmaco, infezione) la lesione tende progressivamente a ridursi divenendo sempre meno apprezzabile per poi infine scomparire. Anche altre caratteristiche rappresentate dalla focalità, dall'asintomaticità e dall'assenza di enhancement si identificano meglio, a nostro avviso, con questa ipotesi eziopatogenetica.

La sede tipica in cui vengono riscontrate potrebbe essere messa in relazione all'anisotropia della diffusione nel corpo calloso che può essere spiegata, come riportato da Chepur et al. [45], dalla combinazione di diversi fattori quali giunzioni assionali più strette, guaine mieliniche meno permeabili o più grosse, minore quantità di assoni orientati obliquamente o presenza nel corpo calloso di strutture diverse dalle guaine mieliniche. Ciò si verifica maggiormente nelle regioni centrali e anteriori rendendo lo splenio più permeabile.

In conclusione, riteniamo che le lesioni focali transitorie dello splenio del corpo calloso siano espressione di un comune denominatore eziopatogenetico, ossia dall'edema vasogenico indotto da differenti condizioni patologiche attraverso un meccanismo d'azione che comporta alterazioni a livello della barriera ematoencefalica.

References/Bibliografia

1. Chason DP, Fleckenstein JL, Ginsburg ML et al. (1996) Transient splenial edema in epilepsy: MR imaging evaluation. Presented at the annual meeting of the American Society of Neuroradiology; June 21–27, 1996; Seattle, WA
2. Kim SS, Chang K-H, Kim ST et al (1999) Focal lesion in the splenium of the corpus callosum in epileptic patients: antiepileptic drug toxicity? *AJNR* 20:125–129
3. Behrens S, Pohlmann-Eden B (2001) Reversible phenytoin-induced extrapontine myelinolysis. *Nervenarzt* 72:453–455
4. Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ et al (2004) Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 63:1854–1858
5. Kobata R, Tsukahara H, Nakai A et al (2002) Transient MR signal changes in the splenium of the corpus callosum in rotavirus encephalopathy: value of diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 26:825–828
6. Kato Z, Kozawa R, Hashimoto K, Kondo N (2003) Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in acute cerebellitis. *J Child Neurol* 18:291–292

7. Assencio-Ferreira VJ, Lucci Mussi M, Monteiro de Paula Guirado V, Esteves Veiga JC (2005) Lesão transitória no esplênio do corpo caloso em criança epilética com glioma cerebral de baixo grau. *Arq Neuro-Psiquiatr* 63:171–172
8. Ogura H, Takaoka M, Kishi M et al (1998) Reversible MR findings of hemolytic uremic syndrome with mild encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 19:1144–1145
9. Kobuchi N, Tsukahara H, Kawamura Y, et al (2003) Reversible diffusion weighted MR findings of *Salmonella* enteritidis associated encephalopathy. *Eur Neurol* 49:182–188
10. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R et al (1998) High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging. *JAMA* 280:1920–1925
11. Biegon A, Eberling JL, Richardson BC et al (1994) Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging* 15:393–397
12. Georgy BA, Hesselink JR, Jernigan TL (1993) MR imaging of the corpus callosum. *AJR Am J Roentgenol* 160:949–955
13. Kieburtz KD, Ketonen L, Zettelmaier AE et al (1990) MRI findings in HIV cognitive impairment. *Arch Neurol* 47:643–645
14. Chang KH, Cha SH, Han MH et al (1992) Marchiafava–Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. *Neuroradiology* 34:480–482
15. Tobita M, Mochizuki H, Takahashi S et al (1997) A case of Marchiafava–Bignami disease with complete recovery: sequential imaging documenting improvement of callosal lesions. *Tohoku J Exp Med* 182:175–179
16. Takanashi J, Barkovich AJ, Yamaguchi K, Kohno T. Influenza-associated encephalitis/encephalopathy with a reversible lesion in the splenium of the corpus callosum: a case report and literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:798–802
17. Polster T, Hoppe M, Ebner A (2001) Transient lesion in the splenium of the corpus callosum: three further cases in epileptic patients and a pathophysiological hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:459–463
18. Cohen-Gadol AA, Britton JW, Jack CR Jr et al (2002) Transient postictal magnetic resonance imaging abnormality of the corpus callosum in a patient with epilepsy. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 97:714–717
19. Ziegler DK (1978) Toxicity to the nervous system of diphenylhydantoin: a review. *Int J Neurol* 11:383–400
20. Ramirez JA, Mendell JR, Warmolts JR, Griggs RC (1986) Phenytoin neuropathy: structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol* 19:162–167
21. Graham DI, Lantos PL (1997) Greenfield's *Neuropathology*, 6th ed. Arnold, London
22. Butler WH, Ford GP, Newberne JW (1987) A study of the effects of vigabatrin on the central nervous system and retina of Sprague Dawley and Lister-Hooded rats. *Toxicol Pathol* 15:143–148
23. Graham D (1989) Neuropathology of vigabatrin. *Br J Clin Pharmacol* 27(Suppl 1):43S–45S
24. Gibson JP, Yarrington JT, Loudy DE et al (1990) Chronic toxicity studies with vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor. *Toxicol Pathol* 18:225–238
25. Shiihara T, Kato M, Hayasaka K (2005) Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Neurology* 64:1487
26. Mirsattari SM, Lee DH, Jones MW, Blume WT (2003) Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in an epileptic patient. *Neurology* 60:1838–1841
27. Tsugane S, Suzuki Y, Takayasu M et al (1994) Effects of vasopressin on regional cerebral blood flow in dogs. *J Auton Nerv Sys* 49:S133–S136
28. Doczi T, Szerdahelyi P, Gulya K et al (1982) Brain water accumulation after central administration of vasopressin. *Neurosurgery* 11:402–407
29. Raichle ME, Grubb RL (1978) Regulation of brain water permeability by centrally-released vasopressin. *Brain Res* 143:191–194
30. Krause KH, Rascher W, Berlit P (1983) Plasma arginine vasopressin concentrations in epileptics under monotherapy. *J Neurol* 230:193–196
31. Stephens WP, Coe JY, Baylis PH (1978) Plasma arginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. *BMJ* i:1445–1447
32. Soelberg Sørensen P, Hammer M (1984) Effects of long-term carbamazepine treatment on water metabolism and plasma vasopressin concentration. *Eur J Clin Pharmacol* 26:719–722
33. Bradley WB (1987) Pathophysiologic correlates of signal alteration. In: Brant-Zawadzki M, Norman D (eds) *Magnetic Resonance Imaging of the central nervous system*. Raven Press, New York, NY pp 29–33
34. Simmonson TM, Yuh WTC (1996) Stroke and cerebral ischemia. In: Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR (eds) *Clinical Magnetic Resonance Imaging*, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, PA, pp 767–773
35. Fishman RA (1975) Brain edema. *N Engl J Med* 293:706–711
36. Hauser RA, Lacey DM, Knight MR (1988) Hypertensive encephalopathy: magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 45:1078–1083
37. Raroque HG, Orrison WW, Rosemberg GA (1990) Neurologic involvement in toxemia of pregnancy: reversible MRI lesions. *Neurology* 40:167–169
38. Yaffe K, Ferriero D, Barkovich J, Rowley H (1995) Reversible MRI abnormalities following seizures. *Neurology* 45:104–108
39. Krasney J (1997) Cerebral hemodynamics and high altitude cerebral edema. In: Houston C, Coates G (eds) *Hypoxia: women at altitude*. Queen City Press, Burlington, VT, pp 254–268
40. Joo F, Klatzo I (1989) Role of cerebral endothelium in brain oedema. *Neurol Res* 11:67–75
41. Schilling L, Wahl M (1997) Brain edema: pathogenesis and therapy. *Kidney Int* 51[Suppl 59]:s69–s75
42. Plateel M, Dehouck M-P, Torpier G, Cecchelli R, Tessier E (1995) Hypoxia increases the susceptibility to oxidant stress and the permeability of the blood-brain-barrier endothelial cell monolayer. *J Neuro-Chem*. 65:2138–2145
43. Bartsch P, Shaw S, Francioli M, Gnadinger MP, Weidmann P (1988) Atrial natriuretic peptide in acute mountain sickness. *J Appl Physiol*. 65:1929–1937
44. Richalet JP, Hormych A, Rathat C, Aumont J, Larmignant P, Remy P (1991) Plasma prostaglandins leukotrienes and thromboxane in acute high altitude hypoxia. *Respir Physiol* 85:205–215
45. Neeraj B, Chepuri, Yi-Fen Yen, Jonathan H. Burdette, Hong Li, Dixon M. Moody, and Joseph A. Maldjian (2002) Diffusion Anisotropy in the Corpus Callosum *AJNR Am J Neuroradiol* 23:803–808