Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE

Sclerosi multipla



Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Board Scientifico
Dott. Luigi Santoiemma

Direzione, redazione e pubblicità
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5
70125 Bari - Italia
Tel. 080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

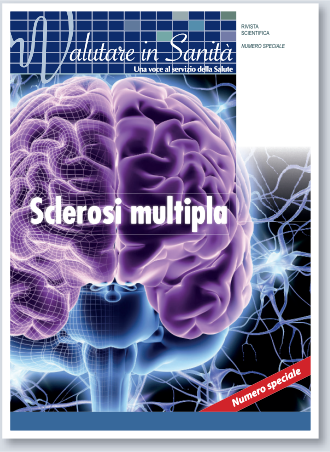
Editore
Meeting Planner s.r.l.
Via Alberotanza, 5 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
D.Lgs. n.196/2003 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento Meeting Planner s.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a Meeting Planner s.r.l.

Numero chiuso in redazione il 02/11/2015

Sommario



04 Sclerosi multipla e familiarità

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

06 Esperienza del Centro di Foggia con Natalizumab

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

08 Sclerosi multipla: nuovi trials terapeutici e targets emergenti

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

13 Patogenesi della Sclerosi multipla

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

15 Sclerosi multiple ed autoimmunità

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

16 SM ed Atrofia descrizione di un caso clinico

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

17 Sclerosi multiple e spasticità

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

18 Sclerosi multipla: Dolore e Fatica

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

Sclerosi multipla e familiarità

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La Sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale comportante una distruzione della guaina mielinica degli assoni centrali. Essa è su base autoimmunitaria coinvolgente primariamente i linfociti T che agiscono come "killer" sulla mielina.
È una malattia multigenica poiché sono interessati più geni ereditati separatamente. Tuttavia per l'estrinsecarsi della malattia intervengono molti altri fattori (ambientali, climatici, infettivi ecc) che ne favoriscono la genesi. Si parla allora di "rischio genetico" intendendo che la sola presenza di determinati geni induce solo un rischio aumentato nell'ambito di una stessa famiglia.
Il ruolo di fattori genetici predisponenti è confermato da molti studi familiari che dimostrano un aumentato rischio di sviluppare la malattia in relazione alla parentela tra i pazienti (massima tra gemelli monozigoti con un tasso del peso di ereditarietà del 30%, minima tra cugini): in generale si può affermare che il rischio di avere la SM per il fratello di un affetto è circa 20 volte maggiore rispetto alla popolazione normale.
Esistono tuttavia famiglie nelle quali la malattia si presenta con una frequenza inusuale ipotizzando un incremento dei geni predisponesti (se ne conoscono almeno 10) tale da indurre un rischio di malattia maggiore.
Nel nostro centro affluiscono circa 450 pazienti con diversi gradi di malattia: di essi quasi 250 sono in trattamento con terapie immunomodulante.
Tra di essi ci sono 36 che hanno un rapporto di parentela di fratelli o sorelle: per tutti questi la nostra esperienza è di un'espressione clinica diversa nel senso che c'è un paziente più grave e l'altro più benigno con un'evoluzione della malattia più favorevole e dal punto di vista clinico e dal punto di vista radiologico attraverso RNM encefalo e midollo seriate ogni 6 mesi. Anche la risposta alla terapia immunomodulante è diversa nel senso che per i pazienti meno attivi basta un immunomodulante a dose minore con minore frequenza di somministrazione.
Esistono poi 4 pazienti che, invece, hanno parenti affetti più lontani come zio e nipote: in questi, invece, l'evoluzione è per tutti grave con scarsi benefici dalle terapie oggi in uso.
Ci sono, infine, molti pazienti, affetti da SM, che hanno parenti con vario grado di parentela, solo da un lato, materno o paterno, affetti da altre patologie autoimmunitarie, soprattutto Diabete giovanile, Tiroidite autoimmune, Ileite di Chron, Colite ulcerosa.
Questa nostra piccola esperienza dimostra ancor più che la Sclerosi multipla è una malattia con una precisa predisposizione genetica che, talora, può estrinsecarsi con espressioni fenotipiche cliniche diverse.
PAN è, oggi, una giovane donna di 33 anni. Dall'anamnesi patologica remota non emergono patologie degne di nota (da un successivo colloquio emergeva che la paziente, due anni prima, aveva manifestato per alcuni giorni, sindrome ipoestesica-parestesica all'emilato sinistro) fino all'età di 29 anni allorquando insorgeva, improvvisamente, una sindrome vertiginosa soggettiva con impossibilità nella stazione eretta. All'ingresso della Struttura complessa di Neurologia degli OORR di Foggia la paziente presentava impossibilità nel mantenere autonomamente la stazione eretta e nistagmo bilaterale. Sottoposta a tutte le indagini del caso, tra cui una RMN encefalo e midollo (che evidenziava numerose lesioni di tipo demielinizzanti, alcune impregnanti il mezzo di contrasto) ed esame del liquor (con evidenza di 5 bande oligoclonali), la paziente veniva dimessa con diagnosi di Sclerosi multipla. Tre mesi dopo iniziava terapia con Glatiramer acetato. A tutt'oggi la paziente non ha più manifestato ricadute cliniche.
PMA è una donna di 29 anni: nulla da riferire fino all'età di 22 anni allorquando manifestò un primo episodio di parestesie subcontinue, per circa 6 giorni, all'emilato destro. A 29 anni ricovero nel nostro reparto per emicrania: sottoposta a vari accertamenti, tra cui un Ecodoppler transcranico (con assenza di shunt) e una RMN encefalo (suggestiva per malattia demielinizzante) la paziente veniva dimessa con diagnosi di Sclerosi multipla possibile (veniva rifiutata la rachicentesi). A tutt'oggi, tuttavia, non vi sono stati episodi clinici suggestivi.
PME è una giovane donna di 25 anni che, due anni orsono, ha eseguito una RMN encefalo su consiglio del proprio medico curante, per una

cefalea di tipo emicranico: l'esame era suggestivo per leucoencefalopatia multifocale di tipo demielinizzante ma la paziente rifiutava ogni altro approfondimento.
Le tre pazienti di cui sopra sono sorelle a conferma di una malattia demielinizzante familiare con diversa espressione clinica.

BIBLIOGRAFIA

Ransahoff R. M., Tuohy V., Lehamann P: The immunology of Multiple Sclerosis; new intricacies and new insights. Current Opin Neurol 7:242-249, 1994;

The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon 1B is effective in RR MS. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind placebo controlled trial. Neurology 43, 662-667, 1993.

Esperienza del Centro di Foggia con Natalizumab

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La Sclerosi multipla è una malattia infiammatoria e degenerativa del Sistema nervoso centrale che insorge generalmente, colpendo prevalentemente il sesso femminile, tra i 20 e i 40 anni con un quadro sintomatologico il più variabile possibile in dipendenza della sede di localizzazione delle lesioni. Essa può colpire all'esordio prevalentemente alcuni sistemi funzionali quali il piramidale ed il cerebellare oppure il nervo ottico, esistendo tuttavia alcune modalità d'insorgenza alquanto atipiche.

Tale malattia non ha una causa conosciuta e, pertanto, non vi è alcuna terapia eziologica: la patologia si estrinseca, comunque, con un danno autoimmunitario organo specifico contro la mielina. Dall'inizio degli '90, tuttavia, la storia naturale della malattia ha subito una sostanziale modificazione in relazione alla scoperta, e successiva commercializzazione, di farmaci immunomodulanti (beta-interferoni 1B e 1A e Glatiramer acetato) che, seppure non interagendo con la causa ultima, determinano una regolazione della funzionalità del sistema immunitario e riducendo, in maniera statisticamente significativa, e il numero di poussè e il progredire della disabilità nonché l'atrofia sia sottocorticale che corticale (riduzione complessiva quantificabile intorno al 35%).

Tali terapie spesso con il progredire degli anni tendono, talvolta, a ridurre la propria attività con ripresa della malattia e, in una buona percentuale di casi, virando in una forma evolutiva, chiamata Sclerosi multipla secondariamente progressiva.

C'è anche un'importante quota di pazienti che, per vari motivi (agofobia, effetti collaterali simil influenzali, inefficcacia per frequenti ricadute, etc) non può proseguire la terapia.

Per questi pazienti la ricerca ha messo, negli ultimi anni, a disposizione nuovi farmaci che, con meccanismo d'azione particolarmente selettivo, riescono a controllare la malattia in maniera ancora più importante.

Essi, il Natalizumab e il Fingolimod, sono da considerare farmaci di II scelta poiché potranno essere usati solo in quei casi in cui gli interferoni e/o il copolimero abbiano fallito.

In particolare il Natalizumab , anticorpo monoclonale, agisce inibendo il passaggio dei linfociti attivati dal comparto ematico all'interno del sistema nervoso centrale attraverso la barriera ematoencefalica con un'attività pari all'incirca il 70%. Esso viene iniettato per via endovenosa una volta al mese.

Tale farmaco, tuttavia, in una percentuale molto bassa dei casi, può attivare, nei pazienti portatori, un virus normalmente inattivo nel nostro organismo, il virus JCV provocando una grave infezione a livello cerebrale, la PML: tale rischio aumenta, in maniera statisticamente significativa, nei pazienti portatori del virus che abbiano sostenuto in passato terapie immunosoppressive (tipo il mitoxantrone) e che abbiano superato le 24 somministrazioni. In presenza di questa tripla positività (presenza del virus, precedente terapia immunosoppressiva e superamento delle 24 somministrazioni) è da riconsiderare, insieme al paziente, l'opportunità di proseguire con la terapia.

Negli ultimi anni è stato approntato un test, effettuato in Danimarca, chiamato Stratify test, che consente di valutare, attraverso la ricerca degli anticorpi specifici, la presenza del virus JCV: esso va effettuato ogni anno. Nella nostra esperienza la positività ha riguardato una percentuale del 40%. Più recentemente è possibile quantificare il titolo anticorpale: se esso è inferiore a 1.5 il rischio di PML è sostanzialmente sovrapponibile ai negativi.

Nel nostro Centro Sclerosi multipla, afferente alla SC ospedaliera di Neurologia dell'Az. "Ospedale-Università OORR" di Foggia, dall'aprile 2007 sono stati arruolati 90 pazienti: 58 provenivano da una precedente terapia interferonica, poi sospesa per inefficacia, e 2, invece, hanno cominciato da subito il Natalizumab per esordio polidistrettuale e con elevato carico lesionale alla RMN.

I pazienti selezionati avevano tutti un EDSS tra 1.5 e 4.5.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti allo Stratify test, con positività in 50 al primo anno cui se ne sono aggiunti altri 2 al secondo con complessive 53 positività (dieci di questi positivi hanno deciso di proseguire la terapia).

Tre pazienti non hanno mai iniziato senza apparente motivo, mentre hanno interrotto 1 paziente per motivi sconosciuti dopo 7 somministrazioni (paziente peraltro negativo al test), 2 per riferito scarso miglioramento delle proprie performance motorie, 1 paziente per grave reazione allergica alla prima somministrazione, 1 paziente per insorgenza di una neoplasia testicolare, 9 pazienti per Stratify test positivo mentre 1 paziente donna, di 35 anni, è deceduta per sospetta setticemia: ella aveva ricevuto 60 somministrazioni, era negativa allo Stratify test (eseguito per 2 anni consecutivi, il secondo 15 giorni prima del decesso), ed il proprio profilo ematologico ed immunitario era nella norma in esami eseguiti alcuni giorni prima del decesso.
Attualmente 39 proseguono la terapia, alcuni dei quali hanno superato le 60 somministrazioni.

Per tutti questi pazienti non vi è stata alcuna ricaduta clinica e i controlli RMN, eseguiti una volta all'anno, sia all'encefalo che al midollo, non hanno mai mostrato incremento del carico lesionale: l'EDSS è, pertanto, rimasto invariato mentre in 2 si è avuta una regressione d 3.5 a 2.5.
Si può, pertanto, concludere che, almeno nell'esperienza del Centro Sclerosi multipla della SC ospedaliera del Policlinico di Foggia, la somministrazione di Natalizumab ha rappresentato una svolta estremamente positiva in pazienti che avevano un decorso particolarmente grave della patologia modificando in maniera sostanziale la qualità di vita dei giovani affetti.

Sclerosi multipla: nuovi trials terapeutici e targets emergenti

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

Fingolimod

Il fingolimod rappresenta un promettente agente terapeutico orale, oggetto di studio, per le forme remittenti di SM. Esso è un analogo sintetico della sfingosina 1 fosfato(S1P) che modula i recettori S1P presenti sui timociti e linfociti, inibendo il loro ingresso nel SNC. In un recente trial di fase II effettuato da Kappos et al, fingolimod, somministrato una volta al giorno, ha dimostrato una significativa e rapida riduzione degli indici MRI di infiammazione e degli end points clinici legati alle ricadute nei pazienti con SM. In questo studio randomizzato "placebo-controllato" a doppio cieco, sono stati inclusi 281 pazienti con SM a ricadute che hanno ricevuto fingolimod (1.25mg o 5 mg al giorno) o placebo, con una iniziale valutazione delle lesioni captanti gadolinio ad intervalli mensili di 6 mesi. Il numero totale di lesioni captanti gadolinio si è rivelato più basso in entrambi i gruppi trattati (1.25mg: una lesione con P 0.001; 5mg: tre lesioni con P 0.006) rispetto al placebo (5 lesioni). Inoltre, il tasso annuale di ricadute è risultato essere di 0.77 nel gruppo al quale è stato somministrato placebo, di 0.35 (P:0.009) nel gruppo trattato con 1.25mg di fingolimod e di 0.036 (P:0.01) in quello trattato con 5mg. In seguito ad un'estensione dello studio, sia il numero di lesioni captanti gadolinio che gli indici di ricadute risultano inferiori nei gruppi trattati con fingolimod rispetto a quello con placebo ed entrambe le misure mostrano un decremento nei pazienti che passavano dal placebo al fingolimod.

Gli eventi avversi associati al trattamento con fingolimod includono nasofaringite, dispnea, cefalea, diarrea e nausea. Un caso di sindrome leucoencefalopatioca reversibile posteriore (PRES: posterior reversibile leukoencephalopathy sindrome) si è verificato nel gruppo di pazienti trattato con 5mg. Inoltre sono riportati linfopenia, aumento asintomatico dell' alanina aminotrasferasi epatica, bradicardia ed alterazione dei test di funzionalità polmonare. I risultati di questo studio sono incoraggianti e due più grandi fasi III di studio sono attualmente in preparazione, una delle quali include il confronto tra fingolimod e l'approvato DMT. Interessanti risultano alcuni studi sulle cellule in vitro, che hanno dimostrato come FTY720 possa incrementare le popolazioni sia mature che immature di oligodendrociti, suggerendo un potenziale ruolo sulla riemilinizzazione.

Acido fumarico

L'acido fumario è un immunomodulatore utilizzato nel trattamento della psoriasi. Recentemente sono stati messi a punto esteri dell'acico fumarico che presentano una migliore tollerabilità. Un derivato dell'acido fumario, BG00012, è attualmente studiato in 2 trial di fase III nei pazienti con RRMS. Gli studi in vitro dimostrano che l'acido fumario riduce le molecole di adesione proinfiammatorie e le citochine e che esercita effetti neuroprotettivi. Uno studio a doppio cieco placebo-controllo di II fase, di 24 settimane, ha comparato BG00012 (120, 360 o 720mg) e placebo, dimostrando una significativa riduzione delle lesioni captanti gadolinio nei gruppi a cui veniva somministrata la più elevata dose di BG00012. Inoltre, il gruppo trattato con BG00012 presenta un numero di lesioni del 48% più basso in T2 ed una riduzione del 53% di black-holes in T1 rispetto al gruppo con placebo (P=0.001). I più comuni effetti avversi includono cefalea, nasofaringite, nausea e flushing, senza significative differenze tra i pazienti trattati con farmaco e quelli con placebo. Un grande studio di fase III sull'acido fumario è attualmente in corso.

Cladribina

La cladribina è un analogo dei nucleotidi purinici resistente all'adenosina deaminasi che preferenzialmente riduce le sottopopolzioni di linfociti. Attualmente le sue indicazioni sono oncologiche e, specificatamente, nel trattamento della leucemia a cellule capellute e nel linfoma. Studi preliminari sull'utilizzo della cladribina parenterale nella SM hanno dimostrato una certa efficacia sia per quanto concerne i parametri clinici che quelli di RM, con un profilo di sicurezza simile al placebo, a dosi superiori a 2.1mg/Kg. Dosi tra 0.7 e 2.1 mg/Kg possono essere raggiunte con preparazioni orali; due studi attualmente in corso ne stanno esaminando sicurezza ed efficacia. Un trial randomizzato di fase III, placebo-controllato, della durata di 2 anni, che valuta l'uso della cladribina in monoterapia nei pazienti con RRMS ed EDSS tra 0-5.5, ha appena completato il processo di arruo-

lamento. Il primo indice da valutare è rappresentato dal tasso di ricadute ottenuto a 96 settimane, a partire da quello iniziale. È in corso un altro studio di fase II che combina INF-β-1a alla dose di 44µg, tre volte alla settimana con cladribina orale con obiettivo primario quello di valutare il numero di nuove lesioni captanti gadolinio dall'inizio dello studio a 96 settimane.

Teriflunomide

È un inibitore diedro-orotato deidrogenasi, con effetti immunomodulatori, inclusa la capacità di sopprimere sperimentalmente l'encefalite allergica. In un recente studio di fase II, valutante sicurezza ed efficacia del teriflunomide orale nelle forme remittenti di SM, è emerso che il farmaco è ben tollerato ed efficace nel ridurre il carico lesionale in RM (MRI). In questo studio randomizzato a doppio cieco, placebo-controllato, della durata di 36 settimane, sono stati arruolati 179 pazienti che hanno ricevuto placebo o teriflunomide alle dosi di 7 o 14mg/die. La RM dell'encefalo è stata eseguita ogni 6 settimane con l'obiettivo primario di valutare insieme le singole lesioni attive per scansione. Il secondo obiettivo ha incluso il calcolo del carico lesionale di malattia in RM, la frequenza di ricadute e la disabilità accumulata. Il numero medio di lesioni attive per scansione è risultato significativamente più basso nel gruppo di pazienti trattati: 0.5, 0.2 e 0.3 rispettivamente nel gruppo con placebo, con 7mg di teriflunomide (P 0.03 vs placebo) e con 14mg di farmaco (P 0.01 vs placebo). Inoltre, i pazienti trattati con teriflunomide hanno avuto un significativo più basso numero di lesioni captanti gadolinio in T1, di nuove o aumentate lesioni in T2 per scan e di nuove lesioni in T2, con un più marcata riduzione del carico lesionale in T2, nei pazienti trattati con le dosi maggiori. Inoltre, il guppo trattato con dosi maggiori ha presentato un minor indice di ricadute all'anno, così come un significativo più piccolo numero di soggetti ha dimostrato un increase in disability. Il trattatamento è stato ben tollerato, con un numero simile di eventi avversi in tutti i gruppi trattati. Due studi di fase III che valutano sicurezza ed efficacia della terilunomide in pazienti con CIS e RRMS sono attualmente in corso.

Inibitori HMG-CoA riduttasi, statine

L'utilizzo degli inbitori dell'HMG-CoA riduttasi, o statine, come potenziali agenti terapeutici nella SM è basato su molteplici studi sperimentali che hanno dimostrato un possibile ruolo anti-infiammatorio e neuroprotettore sulla malattia. Studi sull'encefalite autoimmune sperimentale ed osservazioni in vitro sulle cellule immunocompetenti suggerisce che le statine potrebbero espletare effetti immunomodulatori sia sulle cellule T che sui monociti. Un piccolo studio open label su 30 soggetti con RRMS trattati con simvastatina orale ha dimostrato un decremento del numero e del volume di lesioni captanti gadolinio del 44 e 41% rispettivamente. Questo è stato il primo studio a suggerire un potenziale ruolo delle statine nel trattamento della RRMS.
Studi che valutano efficacia e sicurezza delle statine sono attualmente in corso, ma gli effetti di una terapia combinata con l'interferone hanno dimostrato essere potenzialmente incompatibili, per effetto antagonista della combinazione. Studi in vitro suggeriscono che le statine potrebbero bloccare le vie di segnale dell'interferone, riducendone l'efficacia terapeutica. In uno studio a doppio cieco, placebo-controllato, di 24 pazienti che ricevevano atorvastatina (40mg o 80mg) in combinazione con INF-β-1a sottocutaneo, contro il placebo, si è verificato un incremento di ricadute o di lesioni captanti gadolinio o di entrambi in 10 di 15 pazienti riceventi trattamento combinato contro 1 paziente su 9 di quelli riceventi placebo. Tuttavia, un altro trial nel quale venivano somministrati solo 20 mg di atorvastatina non ha mostrato alcuna differenza con la terapia combinata. Inoltre anche lo studio SIMCOMBIN, che ha utilizzato 80mg di simvastatina o placebo combinati con INF-β-1a alla dose di 30µg intramuscolo una volta alla settimana, non ha mostrato l'esistenza di effetti antagonisti del trattamento combinato statine-interferone. Uno studio pilota su 12 pazienti con CIS trattati con placebo o simvastatina (80mg) combinati con INF-β-1a intramuscolo una volta alla settimana, ha dimostrato che la combinazione è sicura e ben tollerata. La sicurezza e l'efficacia delle statine in monoterapia nei pazienti con CIS sono attualmente oggetto di studio ed i risultati sono attesi per il prossimo anno.

Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali (mAbs) rappresentano un gruppo di agenti selettivi che legano specifiche molecole sulla superficie di cellule bersaglio, per esempio cellule T o B, entrambe le quali risultano svolgere un ruolo cardine nella patogenesi della malattia. Un certo numero di mAbs attualmente approvati, od oggetto di studio, sono considerati tra le più promettenti nuove terapie nella SM. Questi includono natalizumab, alemtuzumab, rituximab e daclizumab. Mentre molti di questi agenti terapeutici si sono dimostrati importanti promesse come targets immunoterapici, esistono tuttavia notevoli limitazioni che includono severi eventi avversi, reazioni associate all'infusione del farmaco e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti.

Natalizumab

Il natalizumab è un anticorpo monoclonaleche ha come target l'integrina -4α, una molecola di adesione sita sulla superficie dei linfociti, ed con l'ingresso delle cellule T attivate nel SNC. Riapprovato nel giugno 2006 dalla FDA dell'US e dalle autorità europee come monoterapia per il trattamento delle forme attive a ricadute di SM, il natalizumab è riservato ai quei pazienti che non hanno risposto o che non hanno tollerato i trattamenti convenzionali con DMTs (disease modifyng therapies). Nel novembre 2004, a seguito dei risultati di due studi di fase III, AFFERIM e SENTINEL, l'FDA aveva inizialmente approvato il trattamento con natalizumab. Sfortunatamente nel febbraio 2005, a circa 4 mesi dall'approvazione, il natalizumab fu rapidamente eliminato dal mercato, a seguito dello sviluppo, in 2 pazienti che erano stati trattati con esso in combinazione con INF-β-1a, di PML, un'infezione secondaria a riattivazione di un comune virus latente (John Cunningham virus). Inoltre, anche un paziente con morbo di Crohn trattato con natalizumab e a lungo con altri immunosoppressori, aveva sviluppato PLM. Per questo fu condotto un esaustivo studio su tutti i pazienti trattati con natalizumab, ma non fu identificato nessun altro caso di PLM in un periodo di 18 mesi, con conseguente riapprovazione del farmaco. Tuttavia fu aumentato il piano di sorveglianza per il rischio di PLM, come previsto nel programma TOUCH. Nonostante rimanga da chiarire se la riattivazione del virus John Cunningham derivi da un'immunosoppressione sistemica secondaria alla terapia combinata con interferone o se sia un effetto specifico del natalizumab, tuttavia ciò rappresenta un esempio eclatante dei rischi esistenti quando nuove terapie altamente efficaci, ma con incerti profili di sicurezza a lungo termine, vengono introdotte in uno schema terapeutico. Ad oggi 17000 o più pazienti in tutto il mondo sono sottoposti a trattamento con natalizumab con nessun nuovo caso riportato di PLM. Benché ciò sia estremamente incoraggiante, è importante sottolineare che tale "periodo di sicurezza" è di ancora meno di 2 anni, stesso periodo di tempo dopo il quale furono identificati i casi di PLM. Per questo appare ancora prematuro definire l'esatto rischio di sviluppo di PLM. Per cui, quando tale farmaco viene considerato come trattamento opzionale nei casi non rispondenti alle terapie convenzionali, il colloquio tra clinico e paziente deve informare circa il non noto rapporto tra rischi e benefici del natalizumab.

Alemtuzumab

Alemtuzumab rappresenta un mAbs umanizzato che lega gli antigeni CD52 sulla superficie dei timociti, cellule natural killer e cellule B. È stato approvato dalla FDA per il trattamento della leucemia linfatica cronica fludarabina resistente. Legando gli antigeni CD52 esso determina una lisi anticorpo mediata ed una rapida rimozione dei linfociti T dal sangue, dal midollo osseo e dagli organi. Questa deplezione di cellule T dura per un periodo di tempo di circa 16 mesi. Uno studio di Coles e colleghi ha testato l'efficacia di alemtuzumab, sui casi di SM attiva in fase precoce, ed ha dimostrato una riduzione dell'indice di ricadute del 91% così come un miglioramento dell'EDSS ad un anno. Sulla base di questi risultati è stato intrapreso il trial CAMMS223, dove sono stati reclutati pazienti con RRMS i quali hanno ricevuto 44µg di INF-β-1a s.c. 3 volte a settimane oppure alemtuzumab. Lo studio è stato interrotto nel 2005, a seguito di 3 inaspettati casi di porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), inclusi due casi fatali. Oltre alla ITP, si sono verificati casi di tiroidite autoimmune. Dopo la sospensione del farmaco sono stati inoltre identificati, e trattati con successo, altri 3 casi di ITP. Uno studio di 2 anni presentato nel AAN Annual Meeting del 2007 ha segnalato, nel gruppo trattato con alemtuzumab, una riduzione del 75% o più del rischio di ricadute (P=000328) e del 65% del rischio di accumulo di disabilità in un periodo di tempo di 6 mesi, comparato con l'INF. Risultati a tre anni sono stati presentati nell'ottobre 2007 ad ECTRIMS. È stato evidenziato come nei pazienti trattati con il farmaco vi sia una riduzione del 73% di ricadute dopo 3 anni, comparato con i pazienti trattati con INF. Inoltre è stato visto come vi sia un decremento del 70% circa del rischio di progressione verso una disabilità clinicamente significativa, comparato con l'INF. Sono attesi i risultati a 4 anni del 2008.
Nonostante la sua efficacia, potenziali, severi effetti avversi possono verificarsi anche a distanza di molti mesi o anni, in particolare un rischio del 20% per la tiroidite autoimmune e del 2% di IPT. Con un attento controllo di entrambe le due patologie sopraripportate, lo studio suggerisce che una precoce diagnosi potrebbe portare ad un'ottima riuscita del trattamento. Sono attualmente in corso 2 trial di fase III che confrontano alemtuzumab ed interferone, l'uno in DMT naive patients, l'altro in pazienti non rispondenti ad un adeguato trial con DMT.

Rituximab e ruolo delle cellule b

Un numero sempre maggiore di evidenze indicano il ruolo dei linfociti B nell'immunopatogenesi della SM. Benché l'esatto meccanismo rimanga sconosciuto, le molte plausibili possibilità includono il danno della mielina determinato da un processo infiammatorio immuno-mediato, la distruzione tissutale mediata dai linfociti T ed un ruolo della neurodegenerazione. Per questo, un agente target B cellulare si offre come un logico approccio alla terapia della SM. Il rituximab è un mAbs (IgG1) chiemerico

murino/umano, che ha come target l'antgene CD20 presente sulla superficie dei linfociti pre-B e sui linfociti β maturi; tuttavia esso non è stato rilevato sulle cellule staminali ematopoietiche, sulle cellule del plasma o nei tessuti. L'esatta funzione del CD20 non è conosciuta. Il rituximab elimina rapidamente le cellule B dal circolo dopo un solo ciclo di terapia. La rapida risposta in RM dopo 24 settimane, senza significative modifiche dei livelle di IgG, suggerisce che piuttosto che agire sulle cellule B del plasma e sulla produzione di Ig, il rituximab potrebbe invece inibire citochine collegate alle cellule B (IL-6 e TNF-α) o antigeni presentati alle cellule T. Poichè le cellule B rappresentano un reservoir per le infezioni virali (EBV), tale approccio potrebbe teoricamente ridurre la presentazione di epitomi virali che agiscono con un meccanismo di mimetismo molecolare per la MBP. Il farmaco è attualmente approvato della FDA per il trattamento dei linfomi non Hodgkin, dell'artrite reumatoide refrattaria e sul linfoma a cellule B diffuso.

I risultati di uno studio di fase III placebo-controllato su 104 pazienti con RRMS che ricevevano rituximab alla dose di 1000mg e.v. 2 volte alla settimana o placebo ha dimostrato una riduzione complessiva del 91% di lesioni captanti gadolinio nei pazienti trattati rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo (P 0.0001). Tale riduzione è stata raggiunta in 12 settimane e mantenuta per tutta la durata dello studio. Hanno subito un decremento anche il numero di nuove lesioni captanti gadolinio ed il volume delle lesioni presenti in T2. Inoltre, è emersa una riduzione del tasso di ricadute all'anno, divenuta significativa dopo 24 settimane, ma non valutata a 48 settimane. Il rituximab si è rivelato ben tollerato con simili e moderati eventi avversi nei 2 gruppi, benché vi sia stata una più alta incidenza di reazioni da infusione nei gruppi trattati.

La presenza di strutture follicolo-simili di cellule B nelle meningi cerebrali di 2 su 3 pazienti con SM secondariamente progressiva suggerisce che un meccanismo umorale di tipo autoimmune potrebbe giocare un ruolo nelle forme progressive di malattia. Uno studio preliminare su rituximab in pazienti con SM primariamente progressiva (PPMS) ne ha evidenziato un effetto limitato sulle cellule B del liquido cerebrospinale. Un nuovo studio di fase II in soggetti con PPMS è attualmente in corso ed i risultati dovrebbero essere disponibili quest'anno. Il rituximab appare inoltre una promettente opzione di trattamento per i pazienti con neuromielite ottica (NMO), una malattia demielinizzante immuno-mediata che colpisce preferenzialmente il midollo spinale ed i nervi ottici. In uno studio open label di Cree et al è emersa un riduzione del tasso di ricadute ed una riduzione del grado di disabilità nei pazienti con NMO che non avevano risposto alle terapie con altri immunosoppressori.

Nel 2007, la FDA ha riportato che 2 su 10000 pazienti con lupus eritematoso sistemico (SLE), che erano stati sottoposti a terapia con rituximab, hanno sviluppato PLM. È da notare che questi pazienti erano stati precedentemente trattati con altri agenti immunosoppressivi e che la PLM era stata rilevata anche in altri soggetti con SLE non sottoposti a trattamento con rituximab. Per questo motivo non può essere stabilita una sicura relazione tra rituximab e PLM. Pazienti e clinici dovrebbero essere consapevoli di tale rischio quando il rituximab viene considerato come trattamento opzionale a precedenti terapie con immunosoppressive.

Daclizumab

Daclizumab, un farmaco approvato dalla FDA per il trattamento preventivo della graft versus host disease in pazienti sottoposti a trapianto renale, è un mAbs umanizzato che lega il CD25, la catena α dei recettori dell'interluchina (IL)-2, determinando una inibizione della stimolazione IL-2 mediata delle cellule T. Studi preliminari hanno valutato gli effetti della combinazione di daclizumab con INF-β; in uno studio open-label su 10 pazienti affetti da SM con elevata attività di malattia sia clinica che in RM, si è verificata una riduzione del 78% delle lesioni captanti gadolinio. Montalban et al hanno presentato i risultati di un recente studio di fase II nell'incontro ECTRIMS del 2007. In tale studio (CHOICE) , 230 pazienti in fase attiva di SM remittente, in trattamento con INF, hanno ricevuto daclizumab (1mg/Kg o 2mg/Kg s.c.) ogni 2 settimane per 24 settimane oppure il placebo. Nei pazienti trattati con 2mg si è verificata, ad 8-24 settimane, una riduzione del 72% nel numero medio di nuove lesioni o nell'aumento di dimensioni delle lesioni captanti gadolinio, rispetto al placebo (P 0.004). Inoltre è stata vista una riduzione del 25% delle lesioni captanti gadolinio anche nei pazienti trattati con dosi più basse, benchè non statisticamente significativa. In più, nei pazienti trattati con alte dosi è emersa una riduzione del 33% del tasso di ricadute, non statisticamente significativa; tuttavia lo studio non è designato a valutare i tassi di ricadute. Gli effetti collaterali includono infezioni urinarie ed eventi cutanei. Infezioni gravi sono risultate più comuni in soggetti sottoposti alle dosi più alte.

Mabs anti-il-12/23(catena p40)

Ha mostrato efficacia nella psoriasi. L'IL-12 è una potente citochina Th1-mediata, prodotta dai monociti e dai detriti cellulari. Dati di laboratorio supportano il suo ruolo nelle malattie mediate dai Th1. Il distinto uso della catena P40 per IL-12 ed IL-23 (implicata nell'autoimmunità sulle cellule ThIL-17), ne fa un in-

teressante target nella SM. Tuttavia la sua specificità potrebbe rappresentare ancora un problema in quanto i Th1 ed i ThIL-17 sono necessari per combattere le infezioni.
Ad oggi non ci sono dati per quanto concerne la SM, ma sono stati intrapresi vari studi.

Immunoterapia basata su antigeni – mbp8298/vaccinazione a dna – bht3009

L'immunoterapia basata su antigeni rappresenta un interessante approccio alla terapia delle malattie autoimmuni. La tolleranza verso specifici antigeni può essere indotta attraverso agenti orali, per esempio la proteina basica della mielina (MBP), determinando la produzione di specifici antigeni che esercitano una regolazione sui linfociti T in periferia. Ciò innesca una soppressione dopo il riconoscimento degli antigeni attraverso gli organi bersaglio. Sono stati condotti diversi studi, sia sperimentali che clinici, con l'obiettivo di implementare una terapia antigene specifica, ma tutti hanno ottenuto uno scarso successo sull'uomo. Trial sulla mielina orale e su peptidi ligandi alterati, derivati dal peptide immunodominante della MBP, si sono rivelati deludenti. Un approccio che ha mostrato una qualche promessa è stata l'applicazione ripetuta di MBR8298, un peptide derivato dall'MBP con residui che rappresentano l'epitopo minimo necessario alla risposta degli anticorpi nel CFS dei pazienti con SM. Sulla base dei dati derivanti da uno studio open label sulla terapia con MBP8298 nelle forme croniche, progressive di SM, una dose di 500mg ha indotto una duratura tolleranza immunologia in pazienti con specifici aplotipi HLA-DR: DR2, DR4, DR7. Uno studio di fase II sulla SM CRONICA progressiva ha dimostrato che un più piccolo numero di soggetti riceventi il trattamento ha subito una progressione di malattia, valutata in base all'EDSS, comparati con i soggetti riceventi placebo, con maggiori effetti in pazienti con aplotipo HLA-DR2 o DR4, o in entrambi. Uno studio di 2 anni di fase II/III attualmente in corso, sta valutando la terapia con MBP8298 nelle forme SPMS con aplotipi HLA-DR2/4.
L'immunizzazione a DNA potrebbe aumentare l'efficacia della tolleranza indotta da antigeni. Un esempio è rappresentato dal BHT-3009, un "vaccino plasmide a DNA" che codifica la MBP nella sua interezza. In uno studio di fase III condotto da Garren et al, 289 pazienti hanno ricevuto placebo, 0.5mg di BHT-3009 o 3mgdi BHT-3009. Il tasso medio di sviluppo di lesioni captanti gadolinio tra 24 e 28 settimane ha subito un decremento del 50% in pazienti trattati con 0.5mg, senza significative differenze rispetto ai soggetti trattati con dosi di 1.5mg. Non si sono evidenziati effetti rilevanti sul tasso di ricadute o sui focolai di malattia in T2.

Patogenesi della Sclerosi multipla

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La Sclerosi multipla è una complessa malattia infiammatoria cronica del Sistema nervoso centrale.
Essa colpisce prevalentemente la sostanza bianca ma può coinvolgere anche la sostanza grigia, come dimostrato da recenti studi istopatologici.
Per sistema nervoso centrale si intendono il cervello, il Tronco encefalico ed il midollo spinale, tutti protetti, dall'alto verso il basso, dalla scatola cranica e dalla colonna vertebrale. In esso distinguiamo una parte più superficiale, la sostanza nera, formata dai corpi cellulari dei neuroni nonché delle cellule di supporto chiamate cellule gliali, e la parte più profonda, formata dai prolungamenti cellulari, gli assoni, che garantiscono la comunicazione tra i neuroni dei vari distretti cerebrali e/o spinali.
Tali assoni non sono "nudi" ma protetti da una guaina, prodotta da particolari cellule, chiamate oligondrendrociti, che ha la funzione di rivestimento e di isolante in modo che l'impulso nervoso viaggi ad alta velocità (poco più di 400 km/ora). Tale guaina ha una consistenza di tipo gelatinoso e di colore bianco: per tale motivo la sostanza bianca è chiamata in tal modo.
Nella Sclerosi multipla vi è, in tempi diversi ed in maniera imprevedibile, un attacco autoimmunitario verso la mielina in determinati distretti con conseguente sintomo clinico, come si vedrà nell'apposito capitolo.
Le malattie autoimmunitarie sono patologie nelle quali, per motivi spesso sconosciuti, il sistema immunitario, in particolare i linfociti, cellule particolari della classe dei globuli bianchi, non riconoscono più componenti del proprio organismo attaccandolo come se fosse un estraneo, come avviene, per es., nell'artrite reumatoide, Lupus eritematoso sistemico, diabete giovanile ed altre malattie.
In conclusione possiamo dunque affermare che la Sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica autoimmunitaria, caratterizzata da lesioni demielinizzanti diffuse in varie aree del sistema nervoso centrale, con andamento clinico imprevedibile caratterizzato da quadri clinici i più diversi, in relazione alle aree colpite (vedi quadri clinici). Essa colpisce soprattutto il sesso femminile (il doppio rispetto ai maschi) in un'età prevalentemente compresa tra i 20 e i 45 anni potendo tuttavia colpire anche le altre età (sempre più numerose sono le segnalazioni di casi infantili).
Le aree di demielinizzazione vengono anche definite "placche" che, nelle fasi di guarigione assumono gli stessi aspetti delle cicatrici, da cui la dizione di Sclerosi multipla o Sclerosi a placche.
La causa della Sclerosi multipla è sconosciuta ma, forse, più che parlare di causa unica bisogna parlare di un "concorso" di cause essendo l'eziologia di tipo multifattoriale.
Esiste infatti un'intereazione tra predisposizione genetica, probabili agenti infettivi, fattori ambientali ed abitudini di vita.
Che vi sia una predispone genetica lo dimostra il fatto che non tutte le popolazioni sviluppano la malattia. Nel mondo si calcola che vi siano più di 3 milioni di affetti: in Italia si calcolano circa 60000 pazienti con circa 100 casi nuovi all'anno. Essa è praticamente sconosciuta tra gli esquimesi, rara tra i neri africani e gli asiatici mentre è prevalente tra i popoli di razza bianca, di origine caucasica. Accanto a questa predisposizione razziale, gli studi sui gemelli omozigoti indicano che vi è un rischio aumentato valutabile nella misura del 25-30% mentre nei gemelli eterozigoti è minore del 5%.
Gli studi su famiglie con più soggetti affetti dimostrano che vi sono vari geni implicati nella genesi della malattia, disseminati in vari cromosomi e che, però, per un particolare fenomeno genetico, possono essere trasmessi tutti insieme: tali geni non sono tutti conosciuti, e tra questi fortemente coinvolti sono quelli del sistema HLA.
Non si può tuttavia affermare che la malattia sia ereditaria, potendo parlare solo di una generica predisposizione: come già detto, tra i gemelli monozigoti il rischio di ammalarsi è intorno al 25-30%. Ciò significa che, oltre alla predisposizione genetica, è necessario che intervengano altri fattori, ambientali o infettivi che siano.
Vari sono gli agenti infettivi che negli anni sono stati chiamati in causa: il virus di Epstein-Barr, l'herpes virus, il virus del morbillo, della varicella e della mononucleosi infettiva: si ipotizza per essi che, dopo aver dato la prima infezione, possano nascondersi nell'organismo riattivandosi, per i più svariati motivi anni dopo, dando luogo alla Sclerosi multipla.

È solo una delle tante ipotesi, non suffragate da dati certi.
Tra gli agenti ambientali, molta importanza ha assunto negli ultimi anni l'ipovitaminosi D.
La vitamina D, oltre agli effetti sul metabolismo del calcio, sembra che abbia un effetto regolatore sul sistema immunitario, in particolare sui linfociti T che, come vedremo appresso, hanno un ruolo patogenetico chiave nell'insorgenza e nel mantenimento della malattia. La sintesi di tale vitamina è strettamente correlata all'esposizione alla luce solare, in particolare ai raggi UV. Nei paesi nordici, dove è scarsa per lunghi periodi dell'anno l'esposizione al sole, la malattia presenta, come vedremo, la maggiore prevalenza.
Negli ultimi anni ha assunto un ruolo come possibile fattore di rischio il tabagismo: sembra che i fumatori abbiano un rischio doppio rispetto ai non fumatori ma non è chiaro il meccanismo che, peraltro, esclude un diretto coinvolgimento della nicotina.
In conclusione si può affermare che non esiste finora l'identificazione di una causa ultima ma possiamo affermare che la malattia è il frutto di un'intereazione tra cause genetiche, ambientali ed autoimmunitarie.

Come già detto, la malattia è la conseguenza di un attacco autoimmunitario. Nella famiglia dei globuli bianchi esistono varie cellule con funzioni diverse: tra queste particolare importanza hanno i linfociti, divisi in due sottogruppi, i linfociti T e i linfociti B.
Mentre i linfociti B, attraverso la trasformazione in plasmacellule sono le cellule produttrici degli anticorpi, i linfociti T sono implicati nell'immunità cosiddetta "cellula-mediata" cioè agiscono interagendo con un antigene che viene presentato sulla superficie della cellula bersaglio.
Quando, per motivi non noti, vi è un'attivazione nel sangue di questi linfociti, diventando "cattivi", essi riescono a trasferirsi dal comparto ematico all'interno del sistema nervoso riuscendo ad attraversare la barriera ematoencefalica.
Quest'ultima è una particolare struttura anatomo-funzionale costituita dalle cellule endoteliali della parete dei piccoli capillari rinforzate dai prolungamenti di cellule gliali, gli astrociti. Il compito di tale barriera è quello di proteggere il sistema nervoso centrale dall'invasione di cellule e/o sostanza tossiche.

Ebbene, nel caso della Sclerosi multipla, come detto, i linfociti , attivati, cioè diventati "cattivi" riescono ad attraversare tale barriera. Una volta all'interno i linfociti T si attaccano ad un componente strutturale della mielina, che funge da antigene, distruggendola e con liberazione di sostanze chimiche, chiamate citochine, anch'esse con effetto tossico mentre i linfociti B, trasformandosi in plasmacellule, producono anticorpi. Si innesca dunque una reazione a cascata di tipo infiammatorio cui cercano di opporsi gli oligondendrociti che, come abbiamo visto, tendono alla riparazione della mielina sebbene essi stessi siano tenuti sotto attacco dal processo infiammatorio. Alla fine del processo, la guarigione porta ad un processo fibrotico con la formazione delle cosiddette placche.

Come detto in precedenza, questa malattia ha un'alta prevalenza nei paesi nordici sia dell'Europa che del nord-America: tale prevalenza di riduce in maniera progressiva avvicinandosi ai paesi più caldi essendo presente in maniera poco significativa nelle popolazioni di razza nera. Ciò fa pensare che il clima e la scarsa esposizione al sole siano fattori predisponenti. Se, tuttavia, un bambino di razza nera, prima dei 15 anni, emigra in un paese nordico, assumerà lo stesso rischio di quella popolazione; se invece emigra dopo i 15 anni conserverà lo stesso rischio del paese d'origine. Ciò fa supporre che intorno ai 15 anni vi sia la completa maturazione del sistema immunitario.
Anche nei paesi orientali tale malattia è quasi assente ma non certo in Nuova Zelanda, nell'Australia del sud, in America del sud e in Sud Africa, paesi in gran parte abitati da popolazioni originariamente caucasiche.
Nel mondo ci sono complessivamente quasi 3 milioni di persone affette, di cui quasi mezzo milione in Europa, soprattutto nei paesi nordici.
In Italia la prevalenza è relativamente alta con quasi 60.000 affetti. Esiste, tuttavia, in Italia il caso della regione Sardegna dove si calcola 1 affetto ogni 700 abitante.
Tutti questi dati confermano che la Sclerosi multipla è il risultato dell'intereazione di molteplici fattori razziali, genetici ed ambientali.

Sclerosi multipla ed autoimmunità

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La Sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale comportante una distruzione della guaina mielinica degli assoni centrali. Essa è su base autoimmunitaria coinvolgente primariamente i linfociti T che agiscono come "killer" sulla mielina.
È una malattia multigenica poiché sono interessati più geni ereditati separatamente. Tuttavia per l'estrinsecarsi della malattia intervengono molti altri fattori (ambientali, climatici, infettivi ecc) che ne favoriscono la genesi. Si parla allora di "rischio genetico" intendendo che la sola presenza di determinati geni induce solo un rischio aumentato nell'ambito di una stessa famiglia.
Il ruolo di fattori genetici predisponenti è confermato da molti studi familiari che dimostrano un aumentato rischio di sviluppare la malattia in relazione alla parentela tra i pazienti (massima tra gemelli monozigoti con un tasso del peso di ereditarietà del 30%, minima tra cugini): in generale si può affermare che il rischio di avere la SM per il fratello di un affetto è circa 20 volte maggiore rispetto alla popolazione normale.
Esistono tuttavia famiglie nelle quali la malattia si presenta con una frequenza inusuale ipotizzando un incremento dei geni predisponenti (se ne conoscono almeno 10) tale da indurre un rischio di malattia maggiore.

Nel nostro centro affluiscono circa 350 pazienti con diversi gradi di malattia: di essi quasi 200 sono in trattamento con terapie immunomodulanti.
Tra di essi ci sono 36 che hanno un rapporto di parentela di fratelli o sorelle: per tutti questi la nostra esperienza è di un'espressione clinica diversa nel senso che c'è un paziente più grave e l'altro più benigno con un'evoluzione della malattia più favorevole e dal punto di vista clinico e dal punto di vista radiologico attraverso RNM encefalo e midollo seriate ogni 6 mesi. Anche la risposta alla terapia immunomodulante è diversa nel senso che per i pazienti meno attivi basta un immunomodulante a dose minore con minore frequenza di somministrazione.
Esistono poi 4 pazienti che, invece, hanno parenti affetti più lontani come zio e nipote: in questi, invece, l'evoluzione è per tutti grave con scarsi benefici dalle terapie oggi in uso.
Ci sono, infine, molti pazienti, affetti da SM, che hanno parenti con vario grado di parentela, solo da un lato, materno o paterno, affetti da altre patologie autoimmunitarie, soprattutto Diabete giovanile, Tiroidite autoimmune, Ileite di Chron, Colite ulcerosa.
Questa nostra piccola esperienza dimostra ancor più che la Sclerosi multipla è una malattia con una precisa predisposizione genetica che, talora, può estrinsecarsi con espressioni fenotipiche cliniche diverse.

Sclerosi multipla ed atrofia. Descrizione di un caso clinico

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La Sclerosi multipla è una grave malattia infiammatoria cronica e degenerativa del Sistema nervoso centrale. Essa colpisce prevalentemente le donne tra i 20 e i 30 anni, potendo comunque colpire i due sessi tra i 15 e i 50 anni. In Italia si contano oggi circa 54.000 malati con una stima di 1800 nuovi casi ogni anno.

La malattia è caratterizzata dalla localizzazione di focolai infiammatori demielinizzanti in ogni possibile area del SNC condizionando, quindi, una sintomatologia clinica la più varia possibile. Non si conosce l'eziopatogenesi finale ma, tuttavia, si sa che essa è conseguente ad un processo autoimmunitario verso la mielina. Ma la malattia, nel suo progredire, determina un'atrofia delle fibre nervose.

Negli ultimi anni sono state dimostrate anche alterazioni degenerative con perdita assonale non solo nei focolai infiammatori ma anche nella sostanza bianca apparentemente normale e nella sostanza grigia. Ciò è stato dimostrato soprattutto attraverso studi di RMN che hanno evidenziato come la progressione della malattia dipenda, in ultima analisi, dal danno assonale che si correla all'atrofia cerebrale..

Gli studi di Risonanza hanno definitivamente dimostrato una forte correlazione tra atrofia cerebrale e carico lesionale. D'altra parte è esperienza comune che il 50% di pazienti, dopo circa 10-12 anni di malattia, sviluppino un deficit cognitivo con disturbi soprattutto della memoria recente, dell'attenzione e delle abilità visuo-spaziali.

Recenti studi della Irvine's school of Medicine della California hanno dimostrato che durante gli attacchi acuti di Sclerosi multipla i linfociti B attivati inibiscono la produzione di energia nei neuroni favorendone la degenerazione e, quindi, la morte con conseguente atrofia. La degenerazione assonale e l'atrofia delle fibre nervose sono, dunque, le principali cause della disabilità neurologica nelle fasi più avanzate della malattia, anche in assenza di un processo infiammatorio acuto: ciò suggerisce che la progressione può essere sostenuta macanza di fattori trofici oppure dell'anomala espressione dei canali del sodio.

Recenti trials internazionali hanno dimostrato che la somministrazione di beta-interferone 1B e di beta-interferone 1A riesce a ridurre in maniera statisticamente significativa l'atrofia cerebrale sia attraverso le valutazioni cliniche che, soprattutto, radiologiche con studi seriati di RMN.

Caso clinico

FA è oggi un uomo di 58 anni. All'età di 32 anni viene diagnosticata una Sclerosi multipla, di tipo "relapsing-remitting", in relazione ad un episodio infiammatorio acuto del nervo ottico destro (neurite ottica retrobulbare). Per circa 10 anni veniva seguito dal proprio medico curante: non vengono più riferiti episodi acuti.

A 45 anni il paziente giungeva alla nostra osservazione: clinicamente presentava disturbi piramidali e cerebellari con EDSS:4.0. Il paziente presentava anche disturbi mnesici, soprattutto della memoria recente, episodi confusionali e disorientamento temporo-spaziale, facile irritabilità, atteggiamento fatuo e apparentemente disinteressato del proprio stato di malattia.

Sottoposto ad esame neuropsicologico con batterie di tests per la Depressione e le funzioni cognitive emergeva un quadro di Depressione involutiva con importante calo dell'attenzione e deficit mnesici da inquadrare in uno stato di iniziale deterioramento intellettivo.

Il paziente appariva quindi destinato ad un peggioramento progressivamente ingravescente che avrebbe comportato un quadro di vera e propria Demenza. Veniva comunque iniziato un trattamento con Beta-interferone 1 A valutando il paziente ogni 6 mesi con esame neurologico, neuropsicologico e RMN.

In tutti questi anni, contrariamente alle proiezioni iniziali che prevedevano un significativo peggioramento delle funzioni corticali superiori, il paziente è rimasto stabile sotto ogni punto di vista avvalorando, quindi, l'osservazione che il trattamento, soprattutto precoce, con Beta-interferone1 A riduce l'atrofia e, quindi, la disabilità e i deficit delle funzioni intellettive superiori.

Bibliografia essenziale

Frank JA et al. Neurology 2004, 62: 719-725;

Hardmeier M et al, Neurology 2005; 65: 236-240;

Benedict RHB, Fisher JS, Archibald CJ et al. « Prediction of neuropsycological impairement in MS : comparision of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden » Arch Neurol 2004; 61:226-230;

De Stefano et al "Evidence ofearly cortical atrophy in MS. Rlevance to white matter changes and disability" Neurology 2003; 60:1157-1162.

Sclerosi multipla e spasticità

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La Sclerosi multipla, malattia infiammatoria cronica del Sistema nervoso centrale su base autoimmunitaria, presenta una notevole variabilità sintomatologica in relazione alle molteplici localizzazioni demielinizzanti.
Nelle fasi più avanzate della malattia, allorquando si raggiunga un elevato grado di disabilità, il paziente presenta spesso una importante spasticità.
La spasticità viene definita, da un gruppo di lavoro europeo EUSPAM, come "un disturbo nel controllo moto sensoriale derivante da una lesione del motoneurone superiore che causa un'attivazione involontaria intermittente o continua dei muscoli".
Nei pazienti sopradescritti essa presenta una prevalenza del 75% ed è caratterizzata da rigidità, aumentata resistenza alla mobilizzazione, aumento dei riflessi oste tendinei, cloni e grave ipostenia: tali segni sono derivanti da incremento del tono muscolare per lesione delle vie piramidali(da alterazione delle influenze inibitorie discendenti).
La spasticità si complica spesso con spasmi dolorosi sia in flessione che in estensione e da dolori da posture scorrette. Essa viene spesso scatenata da esacerbazioni della malattia e/o da modificazioni terapeutiche.
Da uno studio americano di circa 10 anni fa si evince che il 31% dei pazienti affetti da SM presenta un minimo grado di spasticità, il 19% lieve, il 17% moderata, il 13% grave ed un 4% con impossibilità di espletare le attività quotidiane.
I sintomi più frequenti della spasticità sono debolezza muscolare, difficoltà deambulatorie e dell'articolazione della parola, ipertono muscolare, spasmi dolorosi non controllabili, disfunzioni vescicali, disturbi del sonno, cloni e intenso dolore.
In sintesi possiamo dire che i sintomi associati alla spasticità sono molto comuni, che essi interferiscono grandemente con una normale vita quotidiana e che le attuali terapie non sono in grado di consentire un adeguato controllo. Essi, peraltro, incidono sui costi della malattia sia come costi diretti che indiretti.
La spasicità viene valutata con specifiche scale: la "Ashworth Scale, la Multiple Sclerosis Spasticity Scale, la Daily mean spasms score e la Numerical Rating Scale (NRS): quest'ultima è quella più frequentemente usata.
Essa è composta da 11 punti (0: nessuna spasticità, 10: la peggiore spasticità possibile) e misura la gravità in modo veloce ed affidabile presentando un elevato livello di concordanza con le altre scale.
Come detto, non esistono terapie risolutive e gli obiettivi si propongono di migliorare la mobilità, ridurre gli spasmi dolorosi, prevenire le complicanza e facilitare il nursing.
Esiste poi, per le forme di spasticità localizzata, una possibile terapia con tossina botulinica che si propone di correggere le posture abnormi, gli spasmi dolorosi facilitando l'igiene e il lavoro di nursing.
Oggi abbiamo a disposizione i Cannabinoidi per il trattamento della spasticità: il sistema cannabinoide è un complesso sistema endogeno formato da recettori e dai loro ligandi endogeni. Essi sono altamente espressi nel cervello nella variante CB1 che sono tuttavia ubiquitari in vari altri distretti dell'organismo. Essi, nel sistema nervoso centrale sono associati al controllo del movimento, del dolore, della memoria, dell'emozione, dell'appetito. I recettori sono anche coinvolti nella regolazione del rilascio delle citochine da cellule immunitarie e nella riduzione, dunque, dell'infiammazione e di alcune tipologie di dolore.
In conclusione i Cannabinoidi presentano un'attività antiemetica, analgesica, miorilassante, psicoattiva e neuro protettiva costituendo, pertanto una nuova frontiera nel trattamento della spasticità e delle complicanze ad essa connesse.

Sclerosi multipla: dolore e fatica

Dott. Gianfranco Costantino - Dirigente Medico Divisione di Neurologia - Azienda Ospedaliera-Universitaria OO.RR. - Foggia

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria cronica del Sistema nervoso centrale che colpisce sia la sostanza bianca che quella grigia. Essa si manifesta con un corredo sintomatologico estremamente poliedrico in relazione alle localizzazioni dei processi infiammatori demielinizzanti.
Esistono, tuttavia, sintomi legati alla malattia che non dipendono da recidive infiammatorie. Tra queste la fatica è senza alcun dubbio il sintomo più invalidante avendo, peraltro, una prevalenza molto alta tra il 76 e il 92%. Essa è considerata il peggior sintomo dal 20% dei pazienti e uno dei sintomi più disabilitanti dal 60-70%.
Essa è costituita da un opprimente senso di stanchezza, astenia, sfinimento: peggiora sensibilmente con il caldo mentre migliora con il freddo, determina un peggioramento degli altri sintomi e dei deficit cognitivi. È più frequente nei pazienti a decorso progressivo sebbene non via sia necessariamente correlazione con il grado di disabilità.
Per quantificare il grado di severità esiste la "Fatigue Severity Scale" con valutazioni da 1 a 7 da parte del paziente verso determinate domande (l'esercizio fisico mi fa peggiorare, interferisce con le funzioni psichiche e fisiche, con l'attività lavorativa ecc.).
Per la valutazione della fatica ci si basa sull'anamnesi, sui sintomi correlati, sulla eventuale concomitante assunzione di altri farmaci, sull'esame obiettivo con presenza o no di nuovi segni neurologici, sullo stato mentale e sulla valutazione della scala FFS: ovviamente non si può prescindere dagli esami di laboratorio e da una valutazione psichiatrica.
La terapia della fatica può essere non farmacologica con un eventuale training aerobico, con esercizio fisico graduale, con un'opportuna terapia comportamentale e con il raffeddamento (per es. in piscina).
I farmaci più impiegati sono gli stimolanti come la Pemolina, i Dopaminergici come l'Amantadina, gli antidepressivi come gli SSRI e la 4-aminopiridina.
Un altro sintomo, presente nel 30% dei pazienti, è il tremore, conseguente a lesioni cerebellari di tipo intenzionale e/o attitudinale mentre è raro quello a riposo: da un punto di vista terapeutico si possono usare i beta-bloccanti, la carbamazepina e il clonazepam.
La depressione è presente in almeno il 50% dei pazienti e spesso è una depressione maggiore con aumento del rischio suicidario: è, tuttavia, sempre presente un equivalente depressivo reattivo all'inizio della malattia, in concomitanza della comunicazione della diagnosi.
Frequenti sono i disturbi sessuali con una prevalenza del 50%: da un punto di vista patogenetico essi derivano da fattori psicologici in primo luogo ma, anche, soprattutto nei maschi, da ipostenia e spasticità. Nell'uomo si manifesta con disfunzione erettile, eiaculatoria, anorgasmia e diminuizione della libido mentre nelle donne con secchezza vaginale altre ad anorgasmia e diminuita libido. Il trattamento può essere, se possibile, psicoterapico o, nei maschi, con Sildefanil e/o papaverina con iniezioni intracavernose.
Il Dolore è un altro sintomo estremamente frequente. Esso può essere direttamente collegato alla malattia per lesioni delle fibre che conducono la sensibilità nocicettiva, indirettamente per eventuali farmaci assunti o per la spasticità o altri sintomi legati alla malatia oppure, infine, il dolore non è correlato alla SM ma dovuto a patologie concomitanti. Il Dolore disestesico cronico è un dolore urente continuo spesso localizzato agli arti inferiori con esacerbazioni notturne: per esso si usano gli antidepressivi triciclici e gli anticonvulsivanti.

www.valutareinsanita.it