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 23/12/2015

Sommario



04 La medicina centrata sul paziente e sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

07 La relazione medico-paziente nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

11 Diagnosi differenziale della sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

18 I disturbi cognitivi nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

22 I disturbi urinari nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti
Ospedale San salvatore - L'Aquila

La medicina centrata sul paziente e sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

Due paradigmi a confronto

La medicina moderna è dominata da due paradigmi culturali teorici ovvero il modello della medicina basata sull'evidenza (*evidence-based medicine*) e quello della medicina centrata sul paziente (*patient-centered medicine*). Sebbene entrambi siano generalmente considerati dei riferimenti validi per la condotta professionale del medico, ad un esame più approfondito, risulta chiaro come non solo siano fondati su presupposti differenti ma spesso siano in contrasto l'uno con l'altro. Il concetto di medicina basata sull'evidenza risale a tempi piuttosto recenti e si fonda su una prospettiva positivista dove la scelta del trattamento più adeguato viene fatta sulla base della migliore evidenza scientifica disponibile. Al contrario la medicina centrata sul paziente si rifa ad un modello umanistico, biopsicosociale incentrato sui bisogni ed aspettative del paziente, sulla manifestazione di emozioni e sentimenti e sulla partecipazione attiva dello stesso agli algoritmi decisionali. A questo punto è giusto chiedersi: come coniugare due approcci così distanti? Qual è il giusto compromesso tra la conoscenza scientifica della patologia e l'esperienza soggettiva della malattia? Tra curare il paziente ed aver cura del paziente? Tentare di colmare il gap tra modelli così distanti diventa un obiettivo prioritario per preservare il lato umano della medicina del nuovo millennio.

Medicina basata sull'evidenza

Secondo la medicina tradizionale l'oggetto della medicina è la malattia, intesa come patologia (*disease*), sottesa da specifici elementi eziopatogenetici. Il medico, in quanto esperto della patologia, diventa la figura centrale nell'assistenza medica. Il medico sulla base delle competenze professionali e conoscenze scientifiche, ricerca i segni e i sintomi della malattia, li conferma con indagini diagnostiche ed imposta il programma terapeutico. Il paziente riveste un ruolo marginale in quanto portatore della malattia e depositario di informazioni diventando pertanto ricettore passivo delle decisioni prese dal medico.

Anche nella fase del resoconto anamnestico, il medico seleziona solo le informazioni che si collegano a un danno biologico, eliminando a priori, come poco significative, tutte le informazioni che non si ricollegano direttamente al concetto biologico di malattia. La prospettiva del paziente e il vissuto personale di malattia sono svuotati di importanza e considerati un impedimento al processo diagnostico.

Tale è il presupposto fondamentale di una medicina centrata sulla malattia (*disease-centered*) e di un modello incentrato sul medico (*doctor centered*). Recentemente tale concetto ha portato allo sviluppo della cosiddetta medicina basata sull'evidenza (*Evidence based medicine: EBM*) il cui principio cardine è l'integrazione dell'esperienza clinica con i migliori risultati derivanti dalla ricerca scientifica. Se l'EBM deve la sua crescente popolarità all'ideale capacità di coniugare le esperienze cliniche individuali con le evidenze scientifiche rappresenta un tipo di approccio ben lontanto dalla medicina centrata sul paziente. E ciò per due motivi principali:

1. L'EBM utilizza come gold standard evidenze derivate da trial clinici randomizzati controllati, (RCT) metanalisi e review dove i pazienti vengono arruolati all'interno di rigidi criteri di inclusione ed esclusione, minimizzando le differenze derivanti da caratteristiche individuali al fine di ottenere gruppi il più possibile omogenei. La stessa procedura di randomizzazione è progettata per garantire che i pazienti siano distribuiti uniformemente all'interno dei gruppi per evitare le influenze dei fattori "disturbanti "individuali. È tuttavia esperienza comune assistere pazienti con caratteristiche uniche che non si sposano perfettamente con quelle dei pazienti arruolati negli RCT , pertanto i trattamenti di comprovata efficacia nei trial clinici potrebbero non essere adeguati per i pazienti che abbiamo di fronte.
2. La medicina evidence based è basata sull'interpretazione del medico delle evidenze scientifiche il che implica la limitazione del ruolo del paziente dal rapporto professionale ed il ridimensionamento della relazione medico-paziente.

Inoltre le principali critiche mosse alla medicina disease-oriented sono riconducibili al rischio di:

1. Ipermedicalizzazione: ovvero la lettura in chiave biologica di fenomeni non biologici. Una malattia è biologica o non è una malattia.
2. Parcellizzazione ed iperspecializzazione dei medici: ogni specialista è esperto nella cura di una parte del malato.
3. Disumanizzazione: l'uomo perde la sua unità come persona mentre il corpo umano è scomposto in singole parti che possono essere aggiustate indipendentemente l'una dall'altra.

Medicina centrata sul paziente

La medicina centrata sul paziente rappresenta un approccio differente dove l'attenzione medica è focalizzata sui bisogni e preoccupazioni del paziente, piuttosto che su quelli del medico. Nella medicina patient-centered si attesta pari dignità alla patologia, intesa in senso biologico, ed al vissuto di malattia, ovvero il significato soggettivo della malattia dal punto di vista del malato. In tale contesto il perno dell'attività assistenziale è incentrato sulla comunicazione medico-paziente al fine di stabilire una "alleanza terapeutica". Il fine principale del medico non è più limitato alla formulazione di diagnosi, prognosi e trattamento, ma deve comprendere la capacità di confrontarsi con il vissuto di malattia (*illness*) al fine di integrare attivamente il paziente in un percorso assistenziale condiviso. Il rapporto medico-paziente da mero strumento per formulare una diagnosi diventa l'atto principale della presa in carico del paziente. La medicina centrata sul paziente impone il riconoscimento e la valorizzazione del valore umano non solo del paziente come persona ma anche dei medici, infermieri e delle altre figure sanitarie coinvolte. La psicoanalista inglese Enid Balint fu la prima a parlare di approccio centrato sulla persona nel 1969 affermando l'importanza cruciale della relazione medico-paziente, in quanto essa stessa riveste un ruolo terapeutico ("il farmaco più usato in medicina è il medico stesso, e cioè non è soltanto la bottiglia di medicina o la scatola di pillole che contano, ma anche il modo in cui il medico le offre al suo paziente"). Se Balint iniziò per prima a teorizzare un approccio differente da quello della medicina tradizionale, molti altri dopo di lei hanno contribuito a questo cambiamento di panorama dalla definizione di Engel di modello biopsicosociale (1977) alla formulazione dei concetti di *disease* (intesa come patologia) ed *illness* (vissuto soggettivo di malattia) da parte di Kleinman. Glass in un recente editoriale del Journal of the American Medical Association scrive: " i medici dovrebbero basarsi sulle migliori evidenze scientifiche disponibili senza mai dimenticare i problemi psico-sociali e l'unicità del paziente come persona". In altri termini conoscere la malattia del paziente è altrettanto importante che conoscere il paziente che ha la malattia. In questo modo il medico non solo è l'esperto della patologia (*disease*) ma entra in contatto con il vissuto di malattia (*illness*) al fine di conoscere ed esplorare i bisogni del paziente, secondo un modello biopsicosociale. Alcuni studi dimostrano inoltre come il grado di soddisfazione dei pazienti per le cure ricevute aumenti quando il medico presti attenzione anche agli aspetti non prettamente medici della malattia.

I medici spesso, intenzionalmente od inconsciamente, non sono disposti a negoziare con il paziente l'utilità di certi interventi diagnostici o terapeutici e pertanto ricorrono alle opinioni delle associazioni professionali codificate sottoforma di linee guida e protocolli. In questo modo la responsabilità di una decisione viene trasferita da un piano personale a un orientamento di condotta professionale. In aggiunta il timore dei medici per il crescente numero di azioni legali rappresenta il substrato favorevole per lo sviluppo di una medicina difensiva dove il ricorso a parametri standard di riferimento, se da un lato tutela i pazienti nei confronti di interventi inappropriati, dall'altra minaccia il ruolo centrale del paziente nelle decisioni che lo riguardano. La medicina rischia in questo modo di perdere il suo lato umano lasciando il paziente abbandonato a se stesso tra evidenze scientifiche, significatività statistiche e protocolli terapeutici.

Al contrario, nella medicina centrata sulla persona è il paziente stesso giudice ultimo delle scelte che lo coinvolgono; è suo diritto avere l'ultima parola sul suo futuro in termini di interventi terapeutici o diagnostici ("*no decisions about me without me*"). Il ruolo del medico, nel modello deliberativo di rapporto medico-paziente, è di fornire al paziente tutte le informazioni sulla sua malattia al fine di metterlo in condizione di fare una scelta consapevole a riguardo. D'altro canto il principio di autodeterminazione è stato sancito già dal 1960 dal movimento per i diritti dei pazienti e da allora è codificato dal sistema legislativo di molti paesi occidentali.

La difesa strenua del diritto del paziente a compiere le proprie scelte in relativa autonomia e la crescente domanda di qualità e sicurezza dell'assistenza sanitaria ha dato anche origine, in alcuni contesti, ad un'attitudine del paziente come "consumatore" di prestazioni sanitarie. Il "consumerismo" rappresenta l'estremo opposto rispetto ad una logica paternalistica medico-centrica. Se il paziente diventa consumatore si affacciano nuove priorità da considerare nello svolgimento della professione medica: la soddisfazione del consumatore, la messa a punto di un'ampia gamma di alternative, e l'accesso illimitato ai beni e servizi sanitari. È evidente come un approccio simile non sia sostenibile da un punto di vista economico, assistenziale ed etico. Il medico ed il paziente si devono incontrare alla pari apportando ognuno nel rapporto il proprio bagaglio di esperienze ed aspettative senza che però nessuno dei due assurga un ruolo di centralità rispetto all'altro. Se l'ottica paternalistica della medicina centrata sul medico sembra ormai superata, il giusto equilibrio deve derivare da un bilanciamento delle parti. Prendendo a prestito una metafora, è necessario passare da un approccio tolemaico doctor-centered ad una prospettiva copernicana patient-centered.

D'altro canto la centralità del paziente come attore attivo del percorso assistenziale non può prescindere da una valutazione preliminare relativa al paziente stesso. Il rapporto medico-paziente va sempre modellato sulla base delle caratteristiche individuali del malato, tenuto conto delle preferenze personali. Se alcuni pazienti rivendicano il diritto di un ruolo attivo nelle scelte terapeutiche, altri prediligono un ruolo più passivo, ripo-

nendo nelle mani del medico la facoltà decisionale in merito alle cure più appropriate per loro. Pertanto la scelta della condotta professionale da tenere non può essere standardizzata, ma va modellata (*taylored medicine*) sulla base dei singoli casi e situazioni.

L'approccio centrato sul paziente nella medicina basata sull'evidenza: quali soluzioni?

Se la medicina basata sull'evidenza e quella centrata sul paziente sono due modelli auspicabili ma non sempre sovrapponibili nella pratica clinica, il medico si trova spesso di fronte alla difficoltà pratica di coniugare due approcci apparentemente così distanti. La soluzione resta tutt'oggi la costruzione di un' alleanza terapeutica tra medico e paziente attraverso la via maestra del dialogo. Il metodo migliore per conoscere il punto di vista del paziente è in primo luogo quello di sapere ascoltare le sue paure, preoccupazione, aspettative e programmi. Ultimamente è stato introdotto il concetto di agenda, mutuato dal vocabolario anglosassone, ad indicare tutto ciò che caratterizza il paziente in termini di vissuto di malattia, sintomi, aspettative ed emozioni, ed il medico in termini di responsabilità, attese personali e professionali e aspettative terapeutiche sul paziente. Il concetto di integrazione delle "agende" (*agenda* intesa come programma e prospettiva individuale) presuppone il tentativo di allineamento tra le aspettative del medico e del suo assistito in un percorso che sia quanto più possibile condiviso.

Non ci sono strumenti teorici per prevedere in anticipo quelli che sono i bisogni e preferenze di ogni paziente, perciò la comunicazione è fondamentale per stabilire una strategia condivisa. La gestione di un'impostazione patient-centered implica inoltre il possesso, da parte del medico, di abilità comunicative, empatia e capacità di relazione. Numerosi studi hanno altresì dimostrato la possibilità di apprendimento e allenamento di simili capacità e attitudini che andrebbero integrate nel curriculum di formazione professionale del medico. La formazione medica dovrebbe comprendere nei suoi obiettivi la formulazione di linee di condotta per un buon colloquio medico, creando opportunità per apprendere, verificare e correggere la propria tecnica comunicativa. Una visita incentrata sul paziente presuppone quindi la capacità di individuare e trattare la patologia, ma non di meno l'abilità di integrare l'agenda del paziente. Una comunicazione efficace va attuata sollecitando un flusso comunicativo bidirezionale, invitando il paziente ad esprime le sue idee, accertando le aspettative e riconoscendo le sue emozioni e sentimenti. Il medico deve sviluppare anzitutto la capacità di chiedere le informazioni. La strategia più efficace per l'impostazione delle domande sembra quella di una struttura a "cono": nella prima parte del resoconto anamnestico è consigliabile porre domande aperte per facilitare l'espressione spontanea delle problematiche e, solo successivamente, restringere il campo di interesse ponendo domande chiuse (focalizzate) che prevedono risposte affermative o negative. La capacità di ascoltare è *conditio sine qua non* del colloquio con il paziente. Epstein nel 1993 affermava: "In qualità di medici abbiamo la necessità di ascoltare con entrambe le orecchie, cioè destinare simbolicamente un orecchio alla raccolta di informazioni biomediche, dedicando l'altro agli aspetti psico-sociali". Infine il medico deve possedere la facoltà di restituire le informazioni, dimostrando di aver compreso l'agenda del paziente e di saperla integrare nel proprio programma assistenziale.

Conclusioni

Il paradosso della medicina moderna consiste nel fatto che sono stati compiuti negli ultimi anni enormi progressi in termini di potenzialità terapeutiche, appropriatezza delle cure e sistemi di controllo qualità degli interventi grazie ad un approccio basato sull'evidenza. Tuttavia proprio questo modello disease-centered è oggetto di critiche crescenti per il derivante impoverimento della dimensione umana del rapporto medico-paziente e degli aspetti biopsicosociali connessi all'esperienza della malattia. Da qui nasce la necessità di integrazione di modelli differenti nella pratica clinica dove né il paziente né il medico devono rivendicare una posizione di centralità ma devono perseguire un obiettivo comune con il fine ultimo del benessere del paziente. L'elemento chiave per mediare istanze diverse è la comunicazione che diventa strumento indispensabile tanto quanto l'esame obiettivo e le indagini diagnostiche. Solo una comunicazione efficace potrà colmare il gap tra un approccio impersonale basato sulle milgiori evidenze scientifiche e la necessità di una medicina più umana che tenga altresì conto degli aspetti biopsicosociali e dell'unicità del paziente come persona.

Bibliografia e Sitografia

Pagliaro L, Medicina basata sulle evidenze e CENTRATA SUL PAZIENTE. Il Pensiero Scientifico Editore.

Coppola R, La personalizzazione della terapia nella sclerosi multipla. http://www.fondazioneserono.org.

Politi P, Abbamonte M, Psicologia Medica, Corso integrato di Metodologia e Propedeutica Clinica. http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/politi/Psicologiamedica.pdf.

Bardes CL, Defining "Patient-Centered Medicine". NEJM 2012, 366: 782-783.

Bensing J, Bridging the gap.The separate worlds of evidence-based medicine and patient-centered medicine. Patient Education and Counseling 39 (2000) 17–25.

La relazione medico-paziente nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

Il nuovo approccio della medicina centrata sul paziente

Il mondo dell'assistenza sanitaria è stato oggetto, negli ultimi decenni, di una profonda trasformazione che ha visto non solo un notevole progresso scientifico e tecnologico, ma anche una profonda rivoluzione degli aspetti etici della pratica medica e del rapporto medico-paziente.

Parallelamente al miglioramento del contesto socio-culturale di riferimento del paziente ed ai progressi della medicina moderna si è passati da un approccio centrato sul medico (*physician centered*) ad una medicina centrata sul paziente (*patient-centered*) ovvero un approccio assistenziale che sia quanto più possibile rispondente ai desideri, necessità e preferenze del paziente. L'evidenza più tangibile di tale cambiamento è testimoniata dalla crescente rivendicazione del diritto del paziente di essere informato ed essere coinvolto attivamente nelle scelte terapeutiche che lo riguardano.

Ai tempi dell'antica Grecia Ippocrate, universalmente considerato il padre della medicina moderna, riteneva che al medico avesse il diritto di non rivelare nulla al paziente circa le sue condizioni di salute, laddove solo il medico conosce quale sia il bene del paziente e come perseguirlo con impegno e dedizione. Ovviamente una simile concezione paternalistica ha dovuto necessariamente evolversi secondo un modello etico più adeguato al principio di autonomia ed autodeterminazione del paziente. L'importanza e la necessità di una relazione medico-paziente quanto più possibile paritaria e simmetrica emerge ancor più nella gestione delle malattie croniche ed invalidanti come la sclerosi multipla al fine di garantire un percorso assistenziale che accompagni il paziente durante tutta la storia naturale di malattia.

Rapporto medico-paziente

Uno studio di E.J. Emanuel e L.L. Emanuel ha indagato le caratteristiche ideali del rapporto medico-paziente identificando quattro modelli principali: il modello paternalistico, informativo, interpretativo e deliberativo.

La storia della medicina in passato è stata largamente dominata da un modello di tipo paternalistico (*genitoriale o sacerdotale*) dove il medico è depositario delle conoscenze scientifiche e competenze professionali ed è pertanto detentore unico del potere decisionale finalizzato a promuovere il benessere del paziente, a prescindere dalle sue preferenze. Il medico si pone pertanto nella posizione di tutore o garante della salute del paziente in nome della quale è autorizzato ad agire senza coinvolgere il paziente nel processo decisionale. Tale modello, sebbene giustificato nelle situazioni di emergenza, presuppone una relazione profondamente asimmetrica dove si esclude completamente il paziente dalle scelte assistenziali che lo riguardano. Per tale motivo l'approccio paternalistico va evitato o relegato soltanto in condizioni di emergenza.

Nel modello informativo (*scientifico, ingegneristico o dell'utente*) invece il medico, in quanto detentore di conoscenze tecniche e scientifiche, fornisce al paziente tutte le informazioni rilevanti e necessarie affinché egli stesso possa compiere la scelta più conforme ai suoi bisogni e desideri in completa autonomia. Il modello informativo presuppone una netta distinzione tra l'oggettività scientifica e il sistema di valori del paziente. Il paziente conosce il suo sistema di valori (inteso come scale di priorità), il compito del medico è mettere a sua disposizione le evidenze scientifiche e prospettare le alternative relative alla sua condizione. Il modello informativo si pone in posizione antitetica rispetto al modello paternalistico, ma allo stesso modo, è inadeguato a soddisfare i requisiti essenziali del rapporto medico-paziente che deve essere prima di tutto un approccio assistenziale (*caring approach*). Tale modello presuppone che il paziente possieda un sistema di valori noti e ben definiti e relega il medico nella posizione di mero dispensatore di informazioni tecniche e evidenze scientifiche. Il medico si limita ad implementare la competenza del paziente evitando così di farsi carico della comprensione dei valori che spingono il paziente a fare una scelta piuttosto che un'altra. Il paziente d'altro canto può percepire la posizione del medico come una scelta di disinteresse o di abbandono nei suoi confronti.

Nel modello interpretativo il medico agisce come un consulente il cui scopo è quello di aiutare il paziente a riflettere sui valori e a dare un significato alle proprie scelte oltre che ad informarlo sui rischi e sui benefici

di un eventuale intervento. In tale contesto il medico aiuta il paziente a mettere in luce i suoi valori e priorità e a mettere in atto il percorso più opportuno per perseguirli. Il medico pertanto agisce come un consigliere al fine di comprendere le posizioni del paziente ed informarlo per poi attuare gli interventi scelti. Il limite pratico a quello tipo di approccio è in parte legato alla necessità di tempi, risorse, abilità comunicative ed interpretative non sempre adeguati ed inoltre alla possibilità di sovraimporre involontariamente i propri valori a quelli del paziente, guidando pertanto le sue scelte.
Nel modello deliberativo invece il medico si pone nella posizione di amico o insegnante che aiuta il paziente a focalizzare e scegliere l'opzione migliore relativa alla sua condizione e lo guida nell'attuazione della stessa. In questo caso il medico elucida le varie opzioni e aiuta il paziente a comprendere a fondo i valori rappresentati da ciascuna di esse. In quest'ultimo tipo di relazione il medico discute solo i valori relativi alla salute-benessere del paziente, riconoscendo la presenza di altri elementi di ordine morale che non sono connessi con la patologia del paziente e la cui valutazione va oltre le competenze della relazione professionale. La principale critica mossa al modello deliberativo è l'impossibilità da parte del medico di conoscere le priorità che hanno i diversi valori ed inoltre la dubbia legittimità nel promuovere determinati valori non strettamente correlati allo stato di salute dell'individuo.
Ognuno dei quattro modelli proposti presenta degli elementi di criticità ma tutti possono trovare spazio in funzione della fase del percorso assistenziale e del tipo di paziente coinvolto. Ciononostante il modello deliberativo sembra meglio adatto a rispondere alle caratteristiche ideali del rapporto tra medico e assistito in primo luogo perché pone al centro il principio etico di autonomia del paziente, intesa come capacità di valutazione critica dei propri valori e preferenze.
Uno studio del 2003 ha indagato gli aspetti cruciali di un'efficace comunicazione medico-paziente, identificando quattro punti chiave:

1. La necessità di un accesso adeguato alle evidenze scientifiche: questo rappresenta un bisogno condiviso da parte dei medici (che hanno talora bisogno di riferimenti per selezionare ed analizzare in maniera critica le informazioni disponibili) e da parte dei pazienti. È inoltre compito del medico indirizzare i pazienti verso una fonte di informazioni chiara ed attendibile (opuscoli, siti internet, associazionismo, etc.).
2. La costruzione di un buon rapporto medico-paziente non può prescindere da fiducia, rispetto ed onestà reciproci. A tal fine sono necessarie da parte del medico capacità comunicative e relazionali adeguate. L'abilità di ascoltare é fondamentale per valutare le aspettative, supposizioni, considerazioni, valori e convincimenti del paziente, ma anche per comprendere e stabilire il livello comunicativo ed informativo del colloquio e indagare in che misura il paziente desideri essere coinvolto nel processo decisionale.
3. *Shared-decision-making*: il paziente deve avere facoltà e diritto di essere partecipe nel processo che porterà alla decisione finale sulle sue cure. È altresì importante fornire al paziente un tempo dedicato alla riflessione sulle decisioni da prendere. Può essere pertanto utile posticipare la decisione ad un secondo incontro con il medico al fine di assicurare il tempo di riflessione sull'impatto delle opzioni alternative.
4. Un setting temporale adeguato permette alle figure coinvolte il tempo necessario per valutare e discutere le evidenze scientifiche, per una comunicazione bidirezionale e per mettere alla luce eventuali dubbi e perplessità.

Rapporto medico-paziente nella sclerosi multipla: comunicazione della diagnosi

Nonostante i notevoli progressi in merito ad una diagnosi sempre più precoce e all'enorme sviluppo di nuovi orizzonti terapeutici nel corso degli ultimi decenni, la comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla continua a rappresentare un momento molto delicato che necessita di competenze specifiche, abilità comunicative ed empatia. La comunicazione della diagnosi di malattie croniche determina un coinvolgimento emotivo molto intenso soprattutto nel caso della sclerosi multipla in virtù della giovane età dei pazienti, della natura potenzialmente disabilitante e della imprevedibilità del decorso di malattia. Non di rado è lo stesso medico ad interrogarsi sugli aspetti e modalità ottimali della comunicazione della diagnosi. Si tratta di un momento estremamente delicato in cui l'impatto emotivo della diagnosi, insieme ad una gestione non ottimale del rapporto tra medico e paziente può influenzare negativamente il grado di soddisfazione di quest'ultimo ed eventualmente interrompere, in ultima istanza, il rapporto assistenziale. Pertanto, al fine di instaurare un'efficace alleanza terapeutica, bisogna tenere conto di fattori fondamentali quali lo stato emotivo e cognitivo del paziente, il contesto socio-familiare e culturale, evitando ogni tipo di approccio standardizzato. Uno studio ha dimostrato come, in una coorte di pazienti svedesi, la maggior parte dei pazienti non fosse soddisfatta dalle modalità di comunicazione della diagnosi, a testimonianza del influenza fondamentale di questo momento nella costruzione di un rapporto di fiducia e stima reciproca tra medico e paziente.
Nell'ambito del progetto internazionale "A structured informartion interview for people with newly diagnosed multiple sclerosis" sono stati indagati gli aspetti cruciali e le modalità più idonee per la comunicazione della diagnosi attraverso dei focus group composti da pazienti con sclerosi multipla. I risultati dello studio

hanno messo in luce gli elementi e contenuti più rilevanti al fine di una comunicazione efficace con il paziente:

1. La prassi va individualizzata (*tailored*) e le informazioni fornite devono essere "su misura" del paziente, tenuto conto della sua storia personale, percorso di malattia, contesto socio-familiare, sistema di valori e progetti di vita. È a questo fine indispensabile conoscere la persona con la malattia prima ancora della malattia e conoscere il background personale in anticipo.
2. È utile fornire un inquadramento generale sulla malattia, seguito da informazioni più dettagliate circa aspetti relativi ai meccanismi patologici, ai sintomi, alle varie forme cliniche ed alla impossibilità di fornire una prognosi anticipata in relazione alla imprevedibilità del decorso clinico.
3. Utilizzare un linguaggio semplice, chiaro, diretto ed adatto alla situazione evitando tecnicismi, eufemismi o sinonimi che generano solo confusione ed apprensione nel paziente.
4. Garantire un flusso di informazioni bidirezionale. È importante in tal senso sollecitare ed incoraggiare il paziente a porre domande e chiedere ulteriori chiarimenti durante il colloquio e verificare in più occasioni che le informazioni fornite siano state correttamente acquisite. In questa fase è altrettanto importante per il medico fornire informazioni quanto essere pronto ad interrompersi per ascoltare il paziente.
5. Ritornare più volte sui punti cruciali del colloquio, verificando che siano stati adeguatamente compresi e sollecitando eventuali richieste di chiarimenti da parte del paziente.
6. Evitare pessimismo e fornire sempre spunti di speranza, fornendo in ogni caso informazioni realistiche. Una comunicazione chiara e precisa della condizione del paziente può in parte mitigare la preoccupazione ed ansia per una prognosi incerta.
7. Un particolare rilievo è attribuito al *setting* del colloquio, ovvero la situazione pratica in cui avviene lo stesso. È necessario uno spazio e dei tempi adeguati alla delicatezza della situazione affinchè siano garantiti riservatezza, tranquillità ed eventuale supporto di altre figure professionali, se necessario.
8. Il momento della comunicazione della diagnosi non rappresenta un evento a sé stante ma va integrato in un percorso assistenziale continuativo.

Al fine di una comunicazione ideale è altresì importante rivolgersi sempre direttamente al paziente avendo tuttavia cura di garantire, laddove possibile, un adeguato supporto familiare. Ciò diventa indispensabile nei casi in cui siano coinvolti pazienti minorenni, emotivamente instabili o in uno stato psico-fisico di necessità. Inoltre, a fronte di un accesso pressochè ubiquitario alla rete internet, è importante assicurare ai pazienti i mezzi per accedere ad informazioni attendibili e di qualità attraverso una rassegna delle fonti disponibili.

Il momento della diagnosi rappresenta spesso un vero shock per il paziente determinando reazioni emotive molto intense. La comunicazione di una malattia cronica, potenzialmente disabilitante e per la quale, al momento, non esiste una cura definitiva può determinare un crollo emotivo e l'abbandono a sentimenti di paura, sconforto, rabbia e frustrazione. L'entità di tali reazioni possono condizionare il grado di accettazione della malattia e l'atteggiamento del paziente nei confronti delle scelte terapeutiche da assumere. Generalmente il paziente, attraverso un graduale processo di rielaborazione cognitiva ed emotiva, va incontro ad un progressivo adattamento e accettazione della sua condizione, anche in funzione dell'abitudine alle manifestazioni della malattia, ai controlli presso il centro di riferimento e alle risorse personali e sociali di cui dispone il paziente. Nella risposta di reazione ad uno shock emotivo intenso intervengono diverse fasi la cui comprensione è importante al fine di accompagnare il paziente nel processo di rielaborazione dello stesso. Inizialmente l'impatto sulla sfera emotiva è talmente traumatico da rendere necessari dei meccanismi di difesa psicologici per attenuarlo, come ad esempio la negazione di malattia. Successivamente interviene la fase di reazione in cui il paziente può inconsapevolmente mettere in atto risposte ipomaniacali, meccanismi proiettivi (attribuendo a fattori esterni la sua condizione) o regressivi al fine di contenere questa "tempesta emotiva". La fase di elaborazione è quella in cui subentra il rapporto con una nuova quotidianità fatta anche di controlli presso il centro e assunzione della terapia. Infine la fase di riorientamento è quella successiva ad ogni controllo in cui si ripropongono le problematiche precedenti. È solo dopo una rielaborazione e metabolizzazione della diagnosi che il paziente può integrare la sua condizione nella nuova immagine di sé e attuare un riassetto dei suoi valori esistenziali.

Partecipazione del paziente al processo decisionale sulle scelte terapeutiche

A fronte del progressivo cambiamento del modello medico assistenziale e del rapporto medico-paziente, i pazienti sono sempre di più chiamati ad essere coinvolti attivamente nel processo decisionale secondo un approccio conosciuto come *shared decision-making*. La sclerosi multipla d'altro canto rappresenta una condizione paradigmatica per attuare questo modello. In primo luogo la sclerosi multipla colpisce prevalentemente giovani adulti, all'apice del loro percorso professionale e vita relazionale e tale gruppo di pazienti spesso necessita di un ruolo attivo nelle scelte terapeutiche che lo riguardano. In secondo luogo l'efficacia marginale dei trattamenti di prima linea, in aggiunta alla crescente disponibilità di farmaci di maggior impatto clinico

ma con effetti avversi potenzialmente fatali, impone un ruolo di partecipazione attiva del paziente nella scelta del trattamento più adeguato.
Il modello dello *shared decision-making* (SDM) si pone a metà strada da un'etica medica paternalistica (*physician centered*) e un approccio informativo (consumerismo) dove il paziente, sulla base delle informazioni fornite, è libero di formulare le sue scelte in modo del tutto autonomo. Il principio dello *shared decision-making* riconosce e coniuga le competenze specifiche del medico, ovvero le conoscenze scientifiche sulla malattia intesa come *disease*, e quelle del paziente, intese come esperienza della sua condizione (malattia come *illness*) ed il suo sistema di valori e priorità. Pertanto il medico e il paziente instaurano un'alleanza terapeutica sulla base delle informazioni scientifiche derivanti dalla medicina basata sull'evidenza, discutono le opzioni terapeutiche ed i potenziali rischi e benefici. L'approccio SDM risponde alle spinte sempre più pressanti di un'assistenza medica che sta cambiando dove i pazienti hanno diritto all'ultima parola nelle scelte che li riguardano e laddove il principio del *'no decision about me, without me'* rappresenta il modello dominante. Inoltre fornire ai pazienti la possibilità di partecipare alle decisioni terapeutiche garantisce una stima più accurata dei rischi e benefici, rassicura i pazienti nelle loro scelte, permette una ripartizione delle responsabilità tra medico e paziente ed inoltre esercita un marcato impatto sulla compliance dello stesso. Èstato infatti dimostrato che i pazienti sono più propensi all'aderenza alle cure se comprendono le motivazioni e i ragionamenti che stanno alla base delle stesse. Il modello SDM è un processo continuo che va intrapreso in tutte le fasi del rapporto medico-paziente ed inserito in un percorso assistenziale che lo accompagna lungo tutta la storia naturale di malattia. Pertanto lo SDM è appropriato per tutte le scelte ed interventi sanitari quando siano disponibili diverse opzioni e alternative, come ad esempio quando è necessario:

- sottoporsi ad un test diagnostico o di screening;
- scegliere tra multiple opzioni terapeutiche;
- scegliere interventi di supporto psicologico;
- effettuare un cambiamento nello stile di vita.

Il coinvolgimento diretto nelle scelte terapeutiche può tuttavia non essere adeguato in tutte le condizioni, come quelle che pongono a serio rischio la salute del paziente o quando lo stesso non ha le facoltà necessarie per prendere delle decisioni consapevoli. Inoltre ci sono alcuni pazienti che nonostante tutto preferiscono un ruolo differente dove è il medico ad indicargli la scelta più adeguata alla loro condizione.
Il processo SDM può essere schematicamente suddiviso in diverse fasi: inizialmente il paziente viene edotto sulla situazione generale e sulla presenza di diverse opzioni disponibili (*choice talk*); successivamente il medico descrive le alternative in termini di potenziali benefici, rischi e coneguenze (*option talk*); ed infine aiuta il paziente a esplorare le opzioni disponibili e a prendere una decisione sulla base delle informazioni ricevute (*decision talk*).
È, in ogni caso, indispensabile considerare il grado specifico di coinvolgimento che il paziente intende ritagliarsi nel processo di cura. A tal proposito negli ultimi anni numerosi studi hanno valutato e comparato le preferenze di ruolo dei pazienti con sclerosi multipla anche in relazione al diverso contesto socio-culturale di partenza. Nello specifico il progetto internazionale Auto-MS ha comparato le aspettative di ruolo di pazienti provenienti da nazioni diverse utilizzando uno strumento di valutazione standardizzato (Control Preference Scale, CPS). I risultati emersi da questo studio hanno evidenziato una maggior propensione nei paesi come la Germania verso un ruolo proattivo mentre al contrario in Italia i pazienti prediligono un ruolo più collaborativo con il medico. Altri studi hanno dimostrato come il livello di estrazione culturale dei pazienti correli direttamente con la preferenza verso un ruolo più attivo nelle scelte terapeutiche. Peraltro in Germania un programma ormai decennale di promozione di una maggior partecipazione del cittadino e paziente nelle scelte di politica sanitaria potrebbe rendere ragione delle differenze emerse nelle preferenze dei pazienti.
Ciononostante è ormai chiaro che molto sta cambiando e molto deve ancora cambiare nel rapporto medico-paziente. Sempre di più saremo partecipi di un rapporto di medici esperti con pazienti esperti e solo una valutazione attenta delle preferenze dei pazienti in termini di ruolo e SDM potrà implementare tale alleanza terapeutica.

Bibliografia e Sitografia

Patti F, Il rapporto medico-paziente nella comunicazione della diagnosi e impatto della sclerosi multipla sulla qualità di vita Il rapporto medico-paziente nella comunicazione della diagnosi e impatto della sclerosi multipla sulla qualità di vita (2014) http://www.fondazioneserono.org.

Ford S, Schofield T, Hope T, What are the ingredients for a successful evidence-based patient choice consultation?: A qualitative study Social Science & Medicine 56 (2003) 589–602.

Emanuel EJ, Emanuel LL, Four models of the physician-patient relationship. JAMA. 1992;267(16):2221-2226.

Acquarone N, «Lei ha la sclerosi multipla»: i medici imparano a dirlo. http://www.partecipasalute.it.

Giordano A, Mattarozzi K, Pucci E, Leone M, Casini F, Collimedaglia L, Solari A, Participation in medical decision-making: Attitudes of Italians with multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 275 (2008) 86–91.

Sclerosi multipla: che ruolo vogliono le persone con SM nei processi decisionali che riguardano la propria salute? (2013) http://www.aism.it.

Heesen C, Köpke S, Richter T, Kasper J, Shared decision making and self-management in multiple sclerosis – a consequence of evidence. J Neurol (2007) 254 [Suppl 2]: II/116–II/121.

Laine C, Davidoff F, Patient-Centered Medicine, JAMA. 1996; Vol 275, No.2

Diagnosi differenziale della sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

I criteri diagnostici per la sclerosi multipla (MS) si sono evoluti nel corso degli ultimi 50 anni. Sebbene le diverse revisioni abbiano avuto tra loro un differente rilievo, tutte richiedono come due criteri fondamentali la diffusione della malattia nello spazio e nel tempo, documentati attraverso criteri clinici, paraclinici e di laboratorio. Inoltre, i criteri diagnostici hanno sottolineato l'importanza di escludere forme con presentazione clinica simile prima di porre diagnosi di MS[1-4]. I più recenti criteri di McDonald integrano i dati di risonanza magnetica (MRI) e pongono attenzione alla diagnosi precoce di pazienti che presentano una sindrome clinicamente isolata (CIS) suggestiva di sclerosi multipla (per esempio, neurite ottica unilaterale, oftalmoplegia internucleare, mielopatia parziale)[3,4]. Poiché la maggior parte di questi pazienti svilupperà un secondo evento nel corso di mesi o anni, questi criteri diagnostici sono stati percepiti come fattori prognostici per la successiva attività di malattia piuttosto che fattori diagnostici (uno strumento per differenziare MS da altre malattie). Ad una prima valutazione i pazienti con sospetta MS possono presentarsi con forme clinicamente monofocali (assenza di diffusione nello spazio, per i quali una singola lesione del SNC è in grado di spiegare i segni e sintomi), multifocali (diffusione nello spazio, per i quali i sintomi e segni possono essere spiegati attraverso almeno due lesioni in parti separate del SNC) e che hanno avuto nel tempo evoluzione monofasica (un singolo evento), multipasica (recidivante), o progressiva. Presentazioni cliniche simili possono verificarsi in pazienti con malattie infettive, neoplastiche, congenite, metaboliche o vascolari, o con malattia demielinizzante infiammatoria idiopatica (IIDD). Altre IIDDs si manifestano con sintomi che possono essere simili a quelli osservati nella MS (per esempio, neuromielite optica [NMO], MS ottico-spinale in popolazioni asiatiche [OSMS], encefalomielite acuta disseminata [ADEM]), ma differiscono in evoluzione, fisiopatologia, trattamento e prognosi. La capacità di effettuare una diagnosi precisa il prima possibile è importante per la gestione, la fisiopatologia e la terapia ottimale dei pazienti. Non esiste al momento uno schema concettuale per la diagnosi differenziale di MS. Il gruppo europeo MAGNIMS ha definito, nel sospetto clinico di sclerosi multipla, delle "red flags" in RM che indicano la probabilità di una diagnosi alternativa alla MS[5], in assenza però di altri esami clinici o di laboratorio fortemente indicativi di tale malattia.

Esclusione di probabili alternative ad una diagnosi di sclerosi multipla

Gli schemi di diagnosi differenziale hanno prestato poca attenzione a quei pazienti con lesioni del SNC con presentazione clinica simile alla MS, ma che non sviluppano MS. Tali pazienti includono quelli con disordini vascolari o infettivi. Le strategie di valutazione diagnostica vengono applicate a pazienti con:

1. evidenze cliniche, di laboratorio e di imaging classiche per MS e dove nessun elemento suggerisce una diagnosi alternativa. La MS è probabile. Non sono probabilmente necessari in questo casi tests o valutazioni aggiuntivi a quelli che soddisfano i criteri di McDonald.
2. presenza di dati compatibili con MS ma con coesistente presenza di altri elementi (red flags) che indicano una possibile diagnosi alternativa. La diagnosi di MS può essere fatta solo dopo altri test che escludano diagnosi alternative. In caso di situazioni dubbie è consigliabile ripetere i test dopo un periodo di osservazione prima di formulare una diagnosi conclusiva.
3. red flags cliniche e/o paracliniche che depongono per l'esclusione della diagnosi di MS. La MS è improbabile. Gli sforzi dovrebbero essere diretti a definire le diagnosi alternative, soprattutto quando trattabili.
4. dati clinici e/o paraclinici che suggeriscono la diagnosi di MS associata alla presenza di un'altra patologia. Dovrebbero in questo caso essere effettuati esami strumentali e di laboratorio volti ad accertare la coesistenza di entrambi tali disturbi.

Diagnosi differenziale con presentazione clinica isolata iniziale

Ad una prima valutazione clinica un paziente con probabile MS potrebbe già avere una storia di più di ricadute o di evoluzione progressiva della malattia.

Tuttavia molti dei pazienti con diagnosi di MS si presentano con un isolato episodio clinico acuto che riflette un danno della sostanza bianca a livello del SNC, generalmente detto CIS. Poiché tale condizione si verifica frequentemente e l'assenza di disseminazione temporale preclude la diagnosi di

MS, la nostra attenzione verrà focalizzata sulla diagnosi differenziale delle sindromi isolate.

Definizione e classificazione delle CIS

La più comune presentazione clinica delle CIS è rappresentata dall'interessamento del nervo ottico, del midollo spinale o del tronco cerebrale, sebbene possano verificarsi altri tipi di manifestazioni cliniche come un interessamento isolato degli emisferi cerebrali (per esempio emianopisia). Sebbene ampiamente utilizzato per indicare la prima manifestazione clinica della malattia demielinizzante, il termine CIS è inadeguato: esso è stato variamente applicato a pazienti con: 1) un evento clinico isolato e segni che indicano una singola lesione (come malattia isolata nello spazio e nel tempo); 2) episodi ricorrenti in una stessa unica localizzione (come malattia isolata nello spazio ma non nel tempo, ad esempio la neurite ottica) [10]; 3) singolo evento clinico con sintomi e/o valutazione neurologica che indicano la presenza di 2 o più lesioni in differenti localizzazioni (come malattia isolata nel tempo ma non nello spazio).
Diverse sperimentazioni cliniche su pazienti con CIS, volte a determinare il ruolo dell'INF-beta nel ritardare l'evoluzione della stessa in MS clinicamente definita, hanno incluso pazienti con presentazione clinica monofasica ma polisintomatici e pazienti con segni multifocali a carico del SNC (per esempio paziente con neurite ottica e Lhermitte positivo o con neurite ottica e riflesso plantare in estensione). In uno studio effettuato sulle CIS, il 48% dei pazienti con CIS aveva evidenze di malattia multifocale. [11]. Le varie strategie sono state indirizzate verso la riduzione della variabilità nell'interpretazione dei risultati clinici, distinguendo le forme con esordio monofocale da quelle multifocali e stratificando conseguentemente l'arroulamento [8]. Inoltre, il CIS termine non include le forme di malattia che non si manifestano a livello clinico, ma che possono essere individuate con i risultati di laboratorio e paraclinici [12], e non discrimina, tra i pazienti che hanno un'unica manifestazione clinica, quelli con o senza ulteriori lesioni sintomatiche evidenziabili in MRI, due entità che hanno prognosi differente [13-16]. A causa di queste ambiguità di interpretazione e l'importanza della CIS nella diagnosi differenziale, il Panel ha ritenuto importante definire meglio il termine. Abbiamo convenuto che una CIS deve essere definita come una presentazione clinica monofasica con sospetta patologia infiammatoria demielinizzante. Il termine di "presentazione monofase" implica un singolo episodio clinico alla prima presentazione con esordio relativamente rapido. Presentazioni cliniche / paracliniche simultanee multiple (che rappresentano la disseminazione nello spazio) sono possibili, sebbene la disseminazione nel tempo non dovrebbe essere evidente. Possono essere definite quattro classi di CIS in base al fatto che la presentazione monofasica abbia caratteristiche mono- o multifocali alla valutazione clinica ed in RMN; tipi CIS 1-4). Infine, dovrebbe ovviamente essere fondato il sospetto di malattia infiammatoria demielinizzante come patologia alla base.
La RM è dirimente per comprendere se la manifestazione clinica sia dovuta a lesioni monofocali o multifocali ed influenzare la diagnosi definitiva di MS. I pazienti con almeno una caratteristica lesione asintomatica di demielinizzazione in RM hanno una elevata probabilità di soddisfare successivamente i criteri per la diagnosi di MS (CIS tipo 1 e 2); la prognosi varia, ma non è così fortemente correlata al numero e la localizzazione delle lesioni [13,14]. I pazienti con presentazioni cliniche monofocali e senza lesioni demielinizzanti asintomatiche hanno un rischio relativamente basso di sviluppare la MS (CIS Tipo 3) [16]. Una presentazione clinica multifocale senza evidenza di lesioni asintomatiche in MRI è probabile sono probabilmente rare (CIS Tipo 4) e questi pazienti richiedono un ulteriore follow-up per determinare se essi risultano affetti da MS o da un'altra condizione morbosa.
Anche se i sintomi e segni di malattia monofasica sono stati un prerequisito essenziale per la diagnosi di CIS, vi è uno "scenario particolare" che il Panel classifica come CIS tipo 5: i pazienti che non hanno sintomi o che presentano solo sintomi non specifici (ad esempio, mal di testa, vertigini), ma che presentano lesioni multifocali demielinizzanti in RMN. La maggior parte di tali pazienti sono identificati mediante l'esecuzione di RM per le diverse cause (ad esempio, cefalea), soprattutto con i magneti ad elevato campo che hanno con una maggiore sensibilità per tali lesioni [17]. Gli attuali criteri precludono una diagnosi di MS in assenza di un' obiettività clinica di lesione nel SNC; per tali soggetti si rende necessario il ricorso a studi prospettici al fine di definire una diagnosi certa e stabilire la storia naturale della malattia. [18]

Diagnosi differenziale delle CIS che interessano i nervi ottici, tronco encefalico e del midollo spinale

Nella definizione CIS possono essere incluse una vasta gamma di sindromi isolate del CNS che sono state rilevate in un work-up diagnostico sulla diagnosi di MS. Come osservato, alcune sono più fortemente predittive di una eventuale diagnosi di MS rispetto ad altre in base alle caratteristiche di imaging, ma anche le stesse manifestazioni cliniche all'esordio possono fornire utili indizi sulla probabilità di una eventuale diagnosi MS. Le presentazioni cliniche delle CIS nei pazienti probabilmente affetti da MS possono essere classificate in: a) forme tipiche in

pazienti con diagnosi finale di MS; b) forme meno comuni ma che comunque possono rappresentare una manifestazione iniziale di MS o che potrebbe indicare un'altra malattia; c) forme atipiche e che suggeriscono una diagnosi alternativa. Forse le 3 forme più comuni di CIS correlate alla successiva diagnosi di MS quelle che interessano il nervo ottico, il tronco cerebrale ed il midollo spinale.

Diagnosi differenziale della MS e IIDD: nosologia e classificazione

Sebbene la MS rappresenti la diagnosi finale più frequente in un paziente che presenta IIDD, dati clinici, radiologici, e biomarcatori immunologici che persistono nel tempo possono aiutare a distinguere e definire i sottogruppi di IIDD dalla MS. Ci siamo concentrati su due delle più comuni diagnosi differenziali per IIDD: NMO e ADEM. Il Panel ha considerato i criteri recentemente proposti per la NMO che hanno una sensibilità e specificità pari al 90% [19,20]. Tuttavia, i criteri per la diagnosi di ADEM non sono ancora ben validati e circa il 30% dei pazienti che soddisfano inizialmente i criteri per la diagnosi di ADEM ricevono successivamente una diagnosi di MS [21-24]. Il tasso di conversione da ADEM a MS è maggiore negli adulti (nei quali l'ADEM è meno frequente) che nei bambini, tra i quali casi circa il 20% di quelli inizialmente diagnosticati come ADEM alla fine verranno diagnosticati come MS.

Definizione e diagnosi differenziale di NMO

La NMO è forse la più comune presentazione clinica di IIDD non-MS [25,26]. Tale forma clinica è stata differenziata in passato dalla MS a causa delle limitate manifestazioni della neurite ottica e mielite nonché dalla sua monofasicità, dall'assenza di recidive e dalla sua evoluzione. Tuttavia, gli attuali studi suggeriscono che NMO rappresenta generalmente la recidiva di una IIDD, facendo sfumare una così netta differenziazione tra NMO e MS [27-31]. Di notevole aiuto nella distinzione tra NMO e MS è l'assenza di lesioni cerebrali alle neuroimmagini e la presenza di lesioni longitudinali del midollo spinale nel caso di mielite acuta. Recentemente sono stati scoperti alcuni biomarcatori sierici, NMO-IgG, moderatamente sensibili ed altamente specifici nella diagnosi di NMO [32,33]. Nella distinzione tra NMO da MS, il sottogruppo ha convenuto che:

1) la NMO dovrebbe essere distinta dalla MS a causa delle sue diverse evoluzione e prognosi [28,31], e a causa delle differenze putative in risposta alla terapia immunomodulante [34-36];
2) la NMO è più frequentemente un disturbo recidivante, e quindi questa caratteristica non è utile per distinguerla dalla sclerosi multipla;
3) le principali caratteristiche cliniche che distinguono la NMO dalla MS sono rappresentate dalla predilezione della NMO per gravi episodi di mielite (che spesso, ma non sempre, si manifestano come una mielite trasversa completa), e per i severi episodi di neurite ottica, (che spesso, ma non sempre, evolvono in un recupero solo parziale del deficit). La mielite, a differenza di ciò che accade nella MS, è di solito accompagnata nella fase acuta da una lesione T2-pesata a livello del midollo spinale che si estende su tre o più segmenti spinali (mielite trasversa estesa longitudinalmente, LETM), che può essere ipointensa nelle sequenze T1 pesate di RM e può essere anche associata a vari gradi di enhancement del gadolinio;
4) il coinvolgimento cerebrale dell'encefalo in corso di NMO è raro e la RM cerebrale è spesso normale [27,37], in particolare all'inizio della malattia [38,39]. Quando presenti, le lesioni cerebrali in genere non rispondono ai tipici criteri di diffusione nello spazio di Barkhof/Tintore [40,41]. Le lesioni cerebrali nella NMO hanno generalmente una predilezione per le regioni ad alta espressione di aquaporina-4, inclusi ipotalamo, midollo, ed altre aree del tronco cerebrale [41,42];
5) bande oligoclonali o elevato indice di IgG nel liquido cerebrospinale possono essere rilevati nel 10-20% dei pazienti affetti da neuromielite ottica rispetto al 70-90% dei pazienti con MS [28,43].

Alcuni soggetti con IIDD ricorrenti presentano o solo mielite trasversa, associata ad estese lesioni del midollo spinale, o solo neurite ottica ricorrente e sono sieropositivi per NMO-IgG. Anche se molti medici ritengono che questi pazienti dovrebbero essere trattati come se avessero NMO [26,44,45], fino a quando il rapporto tra mielite trasversa ricorrente o neurite ottica ricorrente e NMO non sia meglio chiarito, il Panel ha concluso che queste sindromi spazialmente limitate non dovrebbero essere considerate NMO, anche in presenza di positivtà di NMO-IgG. Il successivo sviluppo di neurite ottica in un paziente con mielite o viceversa può consentire una diagnosi successiva di NMO.

L'evidenza bioptica di sarcoidosi o di vasculiti che possono talvolta causare neurite ottica e mielite, esclude l'NMO. I pazienti con neurite ottica, mielite o entrambi, verificatisi in presenza di preesistente o successivo sviluppo di LES o sindrome di Sjögren (evento non infrequente nella pratica clinica), presentano una sieropositività per NMO-IgG con in percentuale non dissimile da quella dei casi di "NMO non complicata" e possono essere affetti sia da MNO che da malattie autoimmuni organo-specifiche o non-organo specifiche [46]. Tuttavia, il Panel ha concluso che, in attesa di ulteriori approfondimenti, l'evidenza clinica di lupus eritematoso sistemico o di

Sjögren dovrebbero escludere una diagnosi di NMO. La sieropositività per gli anticorpi antinucleo (ANA) o di Sjögren (SSA / SSB), che è comune nella valutazione dei pazienti per NMO, non esclude la diagnosi di NMO quando manca un'evidenza clinica di lupus eritematosomato o sindrome di Sjögren.
Forme asiatiche di MS ottico-spinale (OSMS) possono essere confuse con neuromielite ottica. Non è chiaro se le differenze tra OSMS e NMO in Asia e nei paesi occidentali siano dovute a differenze biologiche o di nomenclatura. In Asia, i pazienti con neurite ottica e mielite, indipendentemente dall'estensione della lesione del midollo spinale, sono classificati come OSMS, considerando che tali casi senza lesioni di LETM sarebbero nella maggior parte dei casi classificati come tipiche MS nei paesi occidentali. Inoltre, in presenza di manifestazioni cliniche o radiologiche cerebrali (ad eccezione delle localizzazione a livello del tronco encefalico o all'ipotalamo), in Asia viene posta diagnosi di MS [47,48], mentre in occidente i pazienti che rispondono agli altri criteri di NMO sono diagnosticati come NMO. Saranno necessari ulteriori studi sulla storia naturale della malattia per verificare quale sia l'approccio diagnostico migliore (asiatico o occidentale) per la valutazione dei vari fenotipi clinici e delle risposte alla terapia.

Definizione e diagnosi differenziale di ADEM

L'ADEM è storicamente riconosciuta come forma clinica distinta dalla MS in base al suo decorso monofasico e alla presenza di encefalopatia o coma in associazione a sintomi multifocali (ad esempio, segni cerebellari, motori o sensoriali, neurite ottica o mielite) caratteristici di un IIDD, e spesso si sviluppa a seguito di una malattia infettiva. La RM mostra generalmente le tipiche lesioni cerebrali multifocali simmetriche o diffuse [49]. Anche quando attentamente definita attraverso la presenza di encefalopatia, una prima diagnosi di ADEM può essere spesso convertita in MS quando sia presente un'attività continua di malattia indicativa, appunto, di MS [50]. Di recente è stato proposto che l'obbligo di un decorso monofasico nell'ADEM potrebbe essere troppo limitativo e che alcuni pazienti presentano recidiva in corso di ADEM con ricomparsa in RM delle medesime lesioni presenti all'esordio (ADEM) [21-24]. Anche se caratteristiche come l'encefalopatia multifocale con sintomi tipici di IIDD sono più tipici in corso di ADEM che di MS, non esistono affidabili criteri clinici, paraclinici, o di imaging che consentano di distinguere episodi iniziali fulminanti di MS dalle forme di ADEM [51].
Recentemente sono state proposte definizioni per distinguere la MS pediatrica dall'ADEM al fine di minimizzare le sovrapposizioni tra le due patologie dove l'encefalopatia è il criterio essenziale per la definizione di ADEM [52]. Sebbene questi criteri siano basati su studi di coorte pediatrici, è ragionevole proporre il loro uso nella popolazione adulta e, in attesa di un'ulteriore valutazione delle differenze tra ADEM nei bambini e negli adulti. Questi criteri enfatizzano la specificità del concetto di encefalopatia nell'ADEM anche se non distinguono tra i gradi di encefalopatia, che può variare da irritabilità al coma; l'encefalopatia grave è più specifica di diagnosi di ADEM rispetto alle forme lievi di encefalopatia. Il gruppo di Panel ha proposto che la diagnosi di ADEM dovrebbe essere formulata nei pazienti con un primo evento di malattia demielinizzante ad esordio acuto o subacuto (più giorni o settimane) e con un decorso stabile o discontinuo ma solo quando siano presenti altre caratteristiche cliniche. Requisito fondamentale è la presenza di encefalopatia, che si può manifestare con alterazione dello stato di coscienza, cambiamenti comportamentali, o alterazione della funzione cognitiva. Sintomi aggiuntivi possono manifestarsi fino a 3 mesi dopo l'esordio senza che vi sia una remissione (ma non oltre 3 mesi). Tuttavia, se si verifica una remissione dei sintomi iniziali con la comparsa di nuovi sintomi dopo un intervallo di 1 mese, è più probabile la diagnosi di MS che di ADEM.
Sebbene la RM non sia specifica per la diagnosi ADEM, sono caratteristici la presenza di lesioni multiple sovra-o infra-tentoriali in associazione con le lesioni dei nuclei grigi profondi e almeno una lesione maggiore di 1-2 cm di diametro. Le lesioni del midollo spinale possono essere presenti o assenti, ma quando presenti, tendono ad essere estese longitudinalmente. I pazienti con ricorrenza di sintomi e segni clinici iniziali dopo 3 mesi senza sviluppo di nuove lesioni sono molto rari, sebbene le lesioni preesistenti possano aumentare di dimensioni o assumere mezzo di contrasto [52,53] ed avere, in altre parole, un decorso ricorrente diverso da un decorso multifasico con nuovi sintomi e nuove lesioni. La diagnosi di recidiva è giustificata allorquando nessun altra diagnosi appare possibile dopo attenta ed appropriata valutazione diagnostica. Tuttavia, l'emergere di nuove lesioni con sintomi diversi dopo un intervallo di 3 mesi dall'esordio è indicativa di MS indipendentemente dalle specifiche caratteristiche cliniche. Il Panel non ha accettato la diagnosi di " ADEM multifasico " con sviluppo di nuove lesioni e sintomi nel tempo[52,53], a causa della incapacità di distinguere tali presentazioni dalla MS ed inoltre a causa del fatto che una tale diagnosi può comportare un ritardo nell'utilizzo di immunoterapie specifiche nella MS. Il Panel ha concluso che la maggior parte dei pazienti continuerà a manfestare l'attività infiammatoria della malattia che è caratteristica della MS.

Una classificazione di mlattia infiammatoria demielinizzante idiopatica

È stata sviluppata una classificazione per le forme di IIDDs, al fine di differenziare la MS dalle forme di NMO, di ADEM e dalle loro varianti. La MS viene diagnosticata quando vengono soddisfatti i criteri di disseminazione spaziale e temporale di McDonald [3,4] e le diverse forme comprendono quelle ad evoluzione recidivante-remittente, progressiva secondaria, primaria progressiva e progressiva recidivante [54].
I soggetti che presentano sindromi IIDD atipiche, come la variante di Marburg [55,56], la sclerosi concentrica di Balo [57], e altre forme tumefattive (tumefactive)" di malattia demielinizzante ([58,59] sono considerate "non classificabili" all'esordio, benché la diagnosi di MS possa essere considerata qualora vengano soddisfatti i criteri per di diffusione spaziale e temporale, a dispetto di una presentazione atipica iniziale o successiva. Diagnosi alternative come il linfoma cerebrale, gliomatosis cerebri, o vasculite dovrebbero essere fortemente considerate nella diagnosi differenziale.
Alcune presentazioni multiepisodiche e recidivanti, come la mielite trasversa recidivante, possono anche essere, al momento della presentazione, non classificabili come probabili MS qualora non ci siano né evidenze cliniche né di MRI di diffusione della malattia nello spazio.
La NMO and l'ADEM sono condizioni cliniche distinte nella categoria di IIDDs e si possono manifestare sia nelle forme monofasiche che nelle forme ricorrenti.
Alcune presentazioni iniziali di CIS sono condizioni infiammatorie demielinizzanti realmente monofasiche, ma molti pazienti con sindromi CIS, se non la maggior parte, svilupperà la MS.
Il gruppo di esperti ha delineato due grandi categorie di malattie che devono essere considerate nella diagnosi differenziale delle malattia del SNC indicativo di sclerosi multipla: non IIDDs con sintomi e segni che possono mimare IIDDs (tra cui MS) e non-MS IIDDs, alcuni dei quali possono essere anche recidivanti e remittenti. Abbiamo proposto una classificazione delle presentazioni cliniche in quelli che sono tipiche e suggestive per la SM e quelli che sono atipiche per MS e sono state descritte una serie di red flags che potrebbero segnalare una più probabile diagnosi alternativa.
Studi prospettici dovrebbero includere tutte le sindromi CIS sindromi come qui ridefinita, comprese quelle con normali risultati di MRI e quelle con lesioni asintomatiche altamente indicative di sclerosi multipla che vengono rilevate accidentalmente. Un primo studio descrittivo retrospettivo su pazienti con lesioni asintomatiche rilevate incidentalmente indicano che un sottogruppo di pazienti mostra frequentemente una rapida conversione in sclerosi multipla clinicamente definita [18]. È necessario uno studio prospettico a lungo termine per valutare la storia naturale di tali individui. Circa il 30% dei pazienti con una sindrome isolata del SNC indicativa di demielinizzazione ha una MRI completamente normale ad eccezione della lesione sintomatica (s) [16,40,60]. Un follow-up da 10 a 14 anni ha evidenziato che circa il 20% di questi pazienti svilupperà una SM clinicamente definita [13,15]. Anche se alcuni pazienti con CIS e RM negativa presentano bande oligoclonali, tipiche in pazienti con SM, in altri pazienti esse risultano negative [61]. Tali pazienti possono avere una sindrome realmente isolata nello spazio e nel tempo e la diagnosi di CIS è in questi casi l'unica possibile [62]. Sensibilità, specificità ed accuratezza di queste red flags non sono stati indagati. Ogni red flags è stata valutata isolatamente e non nel contesto di rilevanti elementi clinici e paraclinici; questa è di rado la situazione di fronte alla quale si trova un medico nel fare una diagnosi. La diagnosi differenziale può essere diversa a seconda del fatto che una red flags unica appare in combinazione con altri sintomi rilevanti, segni e anomalie paracliniche e di laboratorio. Il valore e il significato di una red flags isolata spesso è in relazione al contesto di elementi di carattere demografico, clinico e paraclinico. Per esempio, l'esordio sotto i 20 anni è elencato come una red flags minore. Tuttavia, nel contesto di diffuse e simmetriche variazioni della materia bianca suggestive di leucodistrofia, l'esordio giovanile sarebbe una grande bandiera rossa che suggerirebbe una diagnosi diversa da quella MS. Tuttavia, nel contesto di intorpidimento del viso o neurite ottica, non è una bandiera rossa a tutti.
Le condizioni più comuni alternative che mimano la SM possano essere le più difficili da eliminare in diagnosi differenziale. La prevalenza relativa di disordini in una specifica area geografica o una popolazione deve essere considerata nel raggiungere una diagnosi.

Bibliografia

1. *Schumacher FA, Beeve GW, Kibler FR, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann NY Acad Sci 1965;122:552–568 [PubMed]*
2. *Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227–231 [PubMed]*
3. *McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001;50:121–127 [PubMed]*
4. *Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005;58:840–846 [PubMed]*

5. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". Lancet Neurol 2006;5:841–852 [PubMed]

6. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demye-linating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000;343:898–904 [PubMed]

7. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. Lancet 2001;357:1576–1582 [PubMed]

8. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006;10:1242–1249 [PubMed]

9. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurol 2007;6:677–686 [PubMed]

10. Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. Brain 1987;110:1579–1616 [PubMed]

11. Uitdehaag BMJ, Kappos L, Bauer L, et al. Discrepancies in the interpretation of clinical symptoms and signs in the diagnosis of MS: a proposal for standardization. Mult Scler 2005;11:227–231 [PubMed]

12. Mastronardo G, Rocca MA, Iannucci G, Pereira C, Filippi M. A longitudinal MR study of the presymptomatic phase in a patient with clinically definite multiple sclerosis. Am J Neuroradiol 1999;20:1268–1272 [PubMed]

13. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med 2002;246:158–164 [PubMed]

14. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Knol DL, Castelijns JA. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. Arch Neurol 2004;61:217–221 [PubMed]

15. Optic Neuritis Study Group. Long-term brain magnetic resonance imaging changes after optic neuritis in patients without clinically definite multiple sclerosis. Arch Neurol 2004;61:1538–1541 [PubMed]

16. Tintoré M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology 2006;67:968–972 [PubMed]

17. Kangarlu A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, Rammohan KW. Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla Am J Neuroradiol 2007;28:262–266 [PubMed]

18. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:195–198 [PubMed]

19. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica Neurology 2006;66:1485–1489 [PubMed]

20. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica: application in a series of suspected patients J Neurol 2007;254:1233–1237 [PubMed]

21. Cohen O, Steiner-Birmanns B, Biran I, Abramsky O, Honigman S, Steiner I. Recurrence of acute disseminated encephalomyelitis at the previously affected brain site Arch Neurol 2001;58:797–701 [PubMed]

22. Hartung HP, Grossman RI. ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum Neurology 2001;56:1257–1260 [PubMed]

23. Anlar B, Basaran C, Kose G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis Neuropediatrics 2003;24:194–199 [PubMed]

24. Morimatsu M. Recurrent ADEM or MS Int Med 2004;43:647–648.

25. Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: changing concepts J Neuroimmunol 2007;187:126–138 [PubMed]

26. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica Lancet Neurol 2007;6:805–815 [PubMed]

27. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:382–387 [PMC free article] [PubMed]

28. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) Neurology 1999;53:1107–1114 [PubMed]

29. de Seze J. Neuromyelitis optica Arch Neurol 2003;60:1336–1338 [PubMed]

30. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis Mult Scler 2003;9:521–525 [PubMed]

31. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica J Neurol 2004;251:47–52 [PubMed]

32. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004;364:2106–2112 [PubMed]

33. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. Neurology 2007;68:1076–1077 [PubMed]

34. Keegan M, Pineada AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology 2003;58:143–146 [PubMed]

35. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. Mult Scler 2007;13:256–259 [PubMed]

36. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. J Neurol Sci 2007;252:257–261.

37. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. Ann Neurol 1993;34:162–168 [PubMed]

38. Filippi M, Rocca MA, Moiola L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. Neurology 1999;53:1705–1710 [PubMed]

39. Rocca MA, Agosta F, Mezzapesa DM, et al. Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. Neurology 2004;10:476–478 [PubMed]

40. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain 1997;120:2059–2069 [PubMed]

41. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2006;63:390–396 [PubMed]

42. Pittock SJ, Weinshenker GB, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. Arch Neurol 2006;63:964–968 [PubMed]

43. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis. Differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. Mult Scler 2004;10:2–4 [PubMed]

44. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinal extensive transverse myelitis. Ann Neurol 2006;59:566–569 [PubMed]

45. Matiello M, Lennon VA, Jacopb A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. Neurology 2008;70:2197–2220 [PubMed]

46. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. Arch Neurol 2008;65:78–83 [PubMed]

47. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol 2003;2:117–127 [PubMed]

48. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. Brain 2007;130:1206–1223 [PubMed]

49. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. Brain 1990;113:291–302 [PubMed]

50. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. Arch Neurol 2007;64:1426–1432 [PubMed]

51. Banwell B, Shroff M, Ness JM, et al. MRI features of pediatric multiple sclerosis. Neurology 2007;68(Suppl. 2):S46–S53 [PubMed]

52. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. for the International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology 2007;68(Suppl. 2):S7–S12 [PubMed]

53. Brinar VV, Poser CM. The spectrum of disseminated encephalomyelitis. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:2295–2310.

54. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996;40:469–479.

55. Mendez MF, Pogacar S. Malignant monophasic multiple sclerosis or "Marburg's disease". Neurology 1988;38:1153–1155 [PubMed]

56. Johnson MD, Lavin P, Whetsell WO. Fuminant monophasic multiple sclerosis, Marburg's type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:918–921 [PMC free article] [PubMed]

57. Moore GR, Neumann PE, Suzuki K, Lijtmaer HN, Traugott U, Raine CS. Balo's concentric sclerosis: new observations on lesion development. Ann Neurol 1985;17:604–611 [PubMed]

58. Hunter SB, Ballinger WE, Jr., Rubin JJ. Multiple sclerosis mimicking primary brain tumor. Arch Pathol Lab Med 1987;111:464–468 [PubMed]

59. Kepes J. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis: a study of 31 patients. Ann Neurol 1993;22:18–27 [PubMed]

60. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. Brain 1993;116:135–146 [PubMed]

61. Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H. Optic neuritis. Prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA findings. Neurology 1998;50:708–714 [PubMed]

62. Weinshenker BG, Gilbert JJ, Ebers GC. Some clinical and pathologic observations on chronic myelopathy: a variant of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:146–149 [PMC free article] [PubMed]

I disturbi cognitivi nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

La sclerosi multipla (SM) è una patologia cronica del sistema nervoso centrale a genesi autoimmunitaria. Sebbene l'eziologia e tutt'ora sconosciuta, è ipotizzabile un'alterazione della tolleranza immunitaria correlata con una predisposizione genetica, fattori ambientali ed una alterata regolazione immunitaria. La patogenesi della SM sembra coinvolgere sia una fase infiammatoria che neurodegenerativa, tuttavia non è ben chiara quale sia la relazione causale e temporale tra le due e se esse avvengano in tandem, parallelamente o in entrambi i modi. La SM colpisce generalmente giovani adulti e per tale motivo determina un grande impatto sociale. Sebbene la SM determina principalmente disabilità fisica, anche gli aspetti cognitivi sono interessati durante il corso della malattia. Recentemente, i disturbi cognitivi stanno assumendo un grosso peso come contributori di handicap sociale e professionale nei pazienti con SM. Trent'anni fa i disturbi cognitivi erano riscontrati approssimativamente nel 3% dei pazienti con SM.[1] Più recentemente, molti studi hanno evidenziato un aumento della frequenza dei disturbi cognitivi con percentuali variabili tra il 43% ed il 72%.[2-9] La presenza di demenza, diagnosticata secondo i criteri della ICD-10, è meno frequente ed è stata osservata solo nel 20% dei pazienti con disturbi cognitivi.[7]

Pattern dei disturbi cognitivi

I disturbi cognitivi correlati alla SM sono tradizionalmente descritti come eterogenei. Tuttavia, i dati della letteratura suggeriscono la presenza di pattern specifici di disturbi cognitivi: i domini cognitivi più frequentemente interessati sono la memoria e l'apprendimento, l'attenzione, le funzioni esecutive e le abilità visuo-spaziali.[10,11] Di contro, le funzioni intellettive ed il linguaggio sono generalmente conservate durante il decorso della malattia.[12]

La memoria può essere coinvolta sotto molti aspetti. Le disfunzioni più frequenti riguardano la memoria a lungo termine e la working-memory mentre la memoria a breve termine è più spesso conservata. Durante i test di valutazione, particolarmente interessata è la rievocazione differita.[13-15] La natura dei deficit mnesici è ancora dibattuta. Alcuni studi suggeriscono che tali deficit sono primariamente in relazione al ridotto recupero dalla memoria a lungo termine mentre la capacità di codifica e di immagazzinamento sembrerebbe rimanere intatta.[16] Altri studi più recenti sembrano sostenere che i contestuali deficit di codifica determinano la parte principale dei disturbi della memoria nei pazienti con SM.[16]

I deficit dell'attenzione ed una ridotta velocità di elaborazione delle informazioni sono stati riscontrati con frequenza nei pazienti con SM.[17-22] L'attenzione è considerata un processo diretto, il cui ruolo è quello di selezionare particolari input e sopprimerne altri. I sottoprocessi che definiscono l'attenzione sono divisi in: modulatori (vigilanza tonica e fisica, velocità di elaborazione), che hanno il compito di determinare quante risorse di attenzione sono disponibili in generale; direttori di compito (orientamento, selezione, aspettativa e integrazione), che controllano invece aspetti singoli e specifici dell'attenzione. I tempi di decisione sono rallentati nei pazienti con SM, a motivo di alterazioni diffuse alle strutture che presiedono alla vigilanza e alle afferenze associative. Tali deficit comportano un aumento del tempo da dedicare all'elaborazione di ogni input, minori risorse attentive, ridotta efficienza attentiva, deficit secondari dell'orientamento, deficit secondari dello spostamento e/o della divisione dell'attenzione.

Le funzioni esecutive, quali il ragionamento astratto e la capacità di pianificazione o di risoluzione dei problemi, sono anch'esse risultate spesso coinvolte nei pazienti con SM.[23-29]

Correlazioni cliniche e neuroradiologiche

Studi di correlazione tra deficit cognitivi e variabili cliniche hanno fornito risultati contrastanti. I disturbi cognitivi tendono ad essere più presenti nelle fasi tardive della malattia, sebbene possono essere riscontrabili come esordio di malattia,[30] durante le fasi iniziali o in presenza di limitata disabilità fisica.[5,31-33] Generalmente la durata di malattia non è risultata correlata con la presenza e la gravità dei disturbi cognitivi.[34-36] Il livello di disabilità misurato con la scala EDSS è generalmente un modesto predittore di presenza di disturbi cognitivi.[34,37]

Molti studi suggeriscono che esiste un'influenza del decorso della SM sulle performance cognitive: i pazienti con forma primariamente o secondariamente progressiva hanno una ridotta performance

ai test neuropsicologici rispetto ai pazienti con forma relapsing-remitting.[1,12] Inoltre, i differenti decorsi di malattia possono essere associati con differenti profili di deficit cognitivi:[38] i pazienti con forme cronico-progressive hanno più frequentemente una compromissione dell'attenzione, in particolare una riduzione della velocità di elaborazione delle informazioni, delle funzioni esecutive, dell'intelligenza ed astrazione verbale mentre i pazienti con forme relapsing-remitting mostrano una maggiore compromissione della memoria.[38,39]

I deficit cognitivi sono più spesso correlati con i parametri di risonanza magnetica piuttosto che con quelli clinici. Contrariamente alle precedenti asserzioni che la maggior parte delle lesioni erano clinicamente silenti è stato dimostrato che queste lesioni possono essere un determinante importante nella genesi dei disturbi cognitivi. Le variazioni delle strutture cerebrali, quali il carico lesionale totale, la distribuzione delle lesioni o le misure di atrofia cerebrale sono sostanzialmente correlate con i disturbi cognitivi.[24,23,41-46]

Studi recenti hanno evidenziato la presenza di un danno assonale irreversibile ed atrofia cerebrale nelle fasi iniziali della SM quando non era ancora presente disabilità fisica.[9,45,47,48] Studi longitudinali hanno evidenziato che l'aumento del carico lesionale può essere un importante determinante per l'outcome finale dei disturbi cognitivi.[30,32,49,50] I disturbi cognitivi sono risultati associati con atrofia del corpo calloso[51] e massivo interessamento periventricolare.[51-53] Tuttavia, è difficile stabilire una precisa correlazione tra le differenti variabili neuropsicolociche e le diverse misure di risonanza magnetica. Le alterazioni delle funzioni esecutive sono state riportate essere associate con lesioni del lobo frontale.[54,55] La performance cognitiva globale è risultata correlata con il carico lesionale nelle regioni frontoparietali.

La valutazione neuropsicologica

L'esatta valutazione dei disturbi cognitivi è di difficile applicazione pratica nel singolo paziente. Non esiste un test di screening dei disturbi cognitivi valido per la SM e spesso il paziente sottostima o sovrastima i propri deficit.

Il Mini Mental State examination (MMSE) si è rivelato poco sensibile nella determinazione dei disturbi cognitivi nei pazienti con SM fatta eccezione per i pazienti con una grave compromissione.[56,57] Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse batterie di test neuropsicologici per una valutazione il più estensiva possibile. Tuttavia una valutazione completa richiederebbe molto tempo e quindi di difficile applicazione pratica nelle attività di routine dei centri SM. Per tale motivo sono state sviluppate delle batterie ridotte di test che vanno a valutare le funzioni cognitive che più frequentemente sono coinvolte. La più diffusa è senza dubbio la Brief repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRBNT) di Rao.[11,58] La batteria è costituita da 5 test che indagano alcune funzioni cognitive: capacità di memoria a breve e lungo termine (Selective Reminding Test), capacità di memoria visuo-spaziale a breve e lungo termine(10/36 Spatial Recall Test), capacità di memoria sostenuta e concentrazione (Paced Auditory Serial Addition Test), velocità di elaborazione delle informazioni e Working-memory (Symbol Digit Modalities Test), capacità di fluenza verbale (Word List Generation).

Un'altra batteria di test utilizzata è lo Screening Examination For Cognitive Impairment (SEFCI).[59] Questa batteria è costituita da una serie di test che indagano la memoria immediata e differita (Short Word List), denominazione e fluenza verbale (Shipley Institute of Living Scale), attenzione visuo-spaziale (Symbol Digit Modalities Test).

Entrambe le batterie sono risultate accurate nel discriminare i disturbi cognitivi rispetto ai controlli anche se la BRBNT è risultata lievemente, anche se non significativamente, più sensibile; il tempo di somministrazione della SEFCI è minore rispetto alla BRBNT; la SEFCI ha una sola versione e quindi di non opportuno impiego negli studi longitudinali.[60,61] La SEFCI, poiché richiede minor tempo per la somministrazione, può essere preferita nel caso in cui l'obiettivo dello screening sia di testare un ampio numero di soggetti in una singola valutazione mentre la BRBNT può essere più utilmente impiegata per studi clinici che richiedono valutazioni longitudinali nel tempo.

Bibliografia

1. *Mahler ME. Behavioral manifestations associated with multiple sclerosis. Psychiatr Clin North Am 1992;15:427-438.*
2. *Bertrando P, Maffei C, Ghezzi A. A study of neuropsychological alterations in multiple sclerosis. Acta Psychiatr Belg 1983;83:13-21*
3. *De Smedt L, Swerts M, Geutjens J, Medaer R. Intellectual impairment in multiple sclerosis In: Gonsette RF, Delmotte P (eds) Immunological and clinical aspects of multiple sclerosis. MTP Press Limited, Lancaster England, 1984, pp. 342-345*
4. *Heaton RK, Nelson LM, Thompson DS, Burks JS, Franklin GM. Neuropsychological findings in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. J Consult Clin Psychol 1985;53:103-110*
5. *Lyon-Caen O, Jouvent R, Hauser S et al. Cognitive function in recent-onset demyelinating diseases. Arch Neurol 1986;43:1138-1141*
6. *McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diarnond 10, McLellan DL, Martin JP, Spackrnan AJ. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. Br J Clin Psychol 1991;30:333-348*
7. *Rao SM. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis. In: Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW (eds) Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenetic Basis. Chapman & Hall, London, 1997, pp 357-362*
8. *Ron MA, Feinstein A. Korsakoffs psychosis in the presence of multiple sclerosis: an unusual cognitive state. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:625*

9. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Neurology 1999;53:139-148
10. Prosiegel M, Michael C. Neuropsychology and multiple sclerosis: diagnostic and rehabilitative approaches. J Neurol Sci 1993;115(Suppl.):S514
11. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. 1. Frequency, pattern and prediction. Neurology 1991;41:685-691
12. Rao SM. Neurobehavioral aspects of multiple sclerosis. Oxford University Press, New York Oxford, 1990
13. Foong J, Rozewicz L, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Frontal lobe disturbance and cognitive functioning in patients with multiple sclerosis. In: Ketelaer P, Prosiegel M, Battaglia M, Messmer M (OOs) A problem-oriented approach to multiple sclerosis. Acco, Leven, 1997, pp 88-94
14. Grigsby J, Kaye K, Robbins LJ. Behavioral disturbance and impairment of executive functions among the elderly. Arch of Gerontol Geriatr 1995;21:167-177
15. Rao SM, Leo GJ, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:699-712
16. Thornton AE, Raz N, Tucker KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. J Int Neuropsychol Soc 2002;8:395-409
17. Beatty WW, Paul RH, Blanco CR, Hames KA, Wilbanks SL. Attention in multiple sclerosis: correlates of impairment on the WAIS-R Digit Span Test. Appl Neuropsychol 1995;2:139-144
18. Demaree HA, DeLuca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:661-663
19. De Sonneville LM, Boringa JB, Reuling IE, Lazeron RH, Ader HJ, Polman CH. Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. Neuropsychologia 2002;40:1751-1765
20. Foong J, Rozewicz L, Quahebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in prirnary and secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 2000;247:97-101
21. Moller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sonntag A. Corre1ates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. Acta Psychiatr Scand 1994;89:117-121
22. Pelosi L, Geesken JM, Holly M, Hayward M, Blumhardt LD. Working memory impairment in early multiple sclerosis. Evidence from an event-related potential study of patients with clinically isolated myelopathy. Brain 1997;120:2039-2058
23. Arnett PA, Rao SM, Grafman J, Bernardin L, Luchetta T, Binder JR, Lobeck L. Executive functions in multiple sclerosis: an ana!ysis of temporal ordering, semantic encoding, and planning abilities. Neuropsychology 1997;11:535-544
24. Arnett P A, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with multiple sclerosis. Neurology 1994;44:420-425
25. Beatty WW, Goodkin DE, Beatty PA, Monson N. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Brain Cogn 1989;11:73-86
26. Birnboim S, Miller A (2004) Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004;10:67-73
27. Fischer jS, Priore RL, Jacobs LD et al. Neuropsychological effects of interferon beta-la in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 2000;48:885-892
28. Huber SJ, Bornstein RA, Rammohan KW, Christy JA, Chakeres DW, McGhee RB (1992) Magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairments in multiple sclerosis. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992;4:152-158
29. Pozzilli C, Bastianello S, Padovani A, Passafiume D, Millefiorini E, Bozzao L, Fieschi C. Anterior corpus callosum atrophy and verbal fluency in multiple sclerosis. Cortex 1991;27:441-445
30. Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH et al. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric and MRI follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:869-876
31. Kujala P, Portin R, Ruutianen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1996;93:329-335
32. Feinstein A, Ron M, Thompson A. A serial study of psychometric and magnetic resonance imaging changes in multiple sclerosis. Brain 1993;116:569-602
33. Grant CM, McDonald WI, Trimble MR, Smith E, Reed R. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:250-255
34. Rao SM, Leo GJ, Ellington L et al. Cognitive dysfunction in MS II: impact on employment and social functioning. Neurology 1991;41:692-696
35. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G et al. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis: pattern, predictors and impact on everyday life in a 4-year follow-up. Arch. Neurol 1995;52:168-172
36. Ivnik RJ. Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. J Clin Psychiatry 1978;39:304-307
37. Rao SM, Hanuneke TA, McQuillen MP et al. Memory disturbance in chronic-progressive multiple sclerosis Arch. Neurol 1984;41:625-631
38. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Reuling IE, Polman CH. Differences in cognitive impairement of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. Neurology 2004;63:335-359
39. Zakzanis KK. Distinct neurocognitive profiles in multiple sclerosis subtypes. Arch Clin Neuropsychol 2000;15:115-136
40. Amato MP, Bartolozzi ML, Zipoli V et al. Neocortical volume decrease in relapsing-rernittig MS patients with mild cognitive impairment. Neurology 2004;63:89-93
41. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. Neurology 2003;60:1793-1798
42. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;68:157-161
43. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St Aubin-Faubert P, Bemardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. Neurology 1989;39:161-166
44. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 1998;338:278-285
45. Zivanidov R, Sepcic J, Nasuelli D et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of re1apsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:773-780
46. Rovaris M, Filippi M, Falautano M et al Relation between MR abnormalities and pattern of cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1601-1608
47. De Stefano N, Matthews PM et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. Neurology 2003;60:1157-1162

48. *Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. Brain 2002;125:2202-2212*

49. *Hohol MJ, Guttmann CR, Orav J et al. Serial neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging analysis in multiple sclerosis. Arch. Neurol 1997;54:1018-1025*

50. *Mariani C, Farina E, Cappa SF et al Neuropsychological assessment in multiple sclerosis: a follow-up study with magnetic resonance imaging. J Neurol 1991;238:395-400*

51. *Comi G, Filippi M, Martinelli V et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of cognitive impairment in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1993;115(Suppl.):66-73*

52. *Anzola GP, Bevilacqua L, Cappa SF et al. Neuropsychological assessment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and mild functional impairment: correlation with magnetic resonance imaging. J NeuroL Neurosurg Psychiatry 1990;53:142-145*

53. *Maurelli M, Marchioni E, Cerretano R et al. Neuropsychological assessment in MS: clinical, neurophysiological and neuroradiological relationships. Acta Neurol Scand 1992;86:124-128*

54. *Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. Neurology 1992;42:1291-1295*

55. *Damian MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stöppler S, Dorndorf W. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? Acta Neurol Scand 1994;90:430-436*

56. *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR 'Mini-menta! state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198*

57. *Swirsky-Sacchetti T, Field HL, Mitchell DR et al. The sensitivity of the Mini-Mental State Exam in the white matter dementia of multiple sclerosis. J Clin Psychol 1992;48:779-786*

58. *Rao SM, and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Medical College of Wisconsin, 1990.*

59. *Beatty WW, Paul RH, Wilbanks SL, Hames KA, Blanco CR, Goodkin DE. Identifying multiple sclerosis patients with mild or global cognitive impairment using the Screening Examination for Cognitive Impairment (SEFCI). Neurology 1995;45:718-723.*

60. *Solari A, Mancuso L, Morra A, Mendozzi L, Serrati C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. Mult Scler 2002;8:169-176*

61. *Aupperle RL, Beatty WW, Shelton Fde N, Gontkovsky ST. Three screening batteries ro deteet cognitive impairment in multiple sclerosis. Mult Scler 2002;8:382-389*

I disturbi urinari nella sclerosi multipla

Dott. Rocco Totaro - Centro per la Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti - Ospedale San salvatore - L'Aquila

I disturbi urinari si verificano quasi nel 90% delle persone affette da SM a causa dell'interruzione nella trasmissione dei messaggi tra cervello, midollo spinale e sistema urinario, secondaria al danneggiamento della mielina.[1,2] Possono essere anche correlati, o peggiorati da difficoltà nella mobilità, barriere architettoniche, abbigliamento complicato, assunzione di liquidi e farmaci.

Esistono due principali tipi di disfunzioni urinarie nella SM che possono verificarsi isolatamente o in combinazione.

L'incapacità di serbatoio, che si verifica quando l'interruzione del tracciato di connessione spinale trasmette messaggi che causano involontarie contrazioni vescicali. Questo fenomeno è noto come "vescica iperattiva" ed origina nel soggetto la sensazione di un bisogno di urinare frequentemente, ma solo in piccole quantità, l'urgenza e l'incontinenza.[3]

L'altro tipo di disfunzione è l'**inadeguato svuotamento** della vescica che si verifica allorché lo sfintere non si rilassa quando il detrusore si contrae; ciò fa si che il flusso urinario sia scarso ed interrotto e lo svuotamento vescicale incompleto. Si genera in tal modo un volume residuo di urina, che può stimolare ulteriori contrazioni vescicali e generare la sensazione di non aver svuotato completamente la vescica ed il continuo bisogno di urinare. La presenza di tale residuo può essere fonte di altre complicazioni quali le infezioni. [3]

I disturbi vescicali associati alla SM possono verificarsi al sorgere della malattia o in qualsiasi momento durante il suo decorso. I disturbi maggiormente lamentati sono: urgenza (80%), frequenza (80%), nicturia (80%), incontinenza (50%), esitazione (20%). I problemi vescicali possono far peggiorare altri aspetti della vita. L'incontinenza può causare imbarazzo ed ansia che possono portare all'isolamento sociale, a scarsa autostima, all'abbandono del lavoro, a compromissione della vita sessuale. [1,2]

La diagnosi parte dalla raccolta delle informazioni sul tipo di problema esistente e sull'eventuale utilizzo di tecniche di autogestione; per una completa discussione si può richiedere al paziente la compilazione di un "foglio minzione" ove registrare la frequenza, la quantità e le circostanze della minzione (urgenza, incontinenza, liquidi consumati etc.) per un periodo compreso tra 24 e 48 ore. Importante è determinare la presenza di residuo post-minzionale, che può essere valutato attraverso cateterizzazione. Altri esami diagnostici utilizzati sono: ecografia di vescica e reni per escludere anomalie strutturali; urogramma intravenoso, che traccia il percorso dei passaggi urinari e valuta il funzionamento renale; studi urodinamici, che valutano il funzionamento vescicale. Di regola vanno inoltre effettuate le analisi delle urine e l'urinocultura.

La terapia si basa su molteplici aspetti sia di ordine comportamentale che farmacologico.[4-6]

L'addestramento vescicale è una tecnica comportamentale consistente nel seguire un orario programmato per urinare, per esempio ogni 2 ore. Negli intervalli tra i tempi previsti il paziente deve resistere allo stimolo di urinare.

La **cateterizzazione intermittente** previene le infezioni mediante riduzione del residuo urinario e favorisce la continenza. L'autocateterizzazione intermittente incoraggia l'autonomia ed aiuta a mantenere l'autostima in quanto, permettendo il completo svuotamento della vescica ad intervalli definiti, riduce il timore di perdite accidentali di urina.

La **regolazione dell'assunzione di liquidi** è spesso la prima tecnica di autogestione usata. Una strategia è l'assunzione di liquidi in tre o 4 assunzioni al giorno, evitando di sorseggiare piccole quantità durante la giornata per non incidere sulla frequenza urinaria. Da evitare alcool e caffeina, irritanti sulla vescica. Buoni gli integratori a base di mirtillo palustre in quanto tale composto rende le urine più acide e previene le infezioni. Da limitare è invece l'assunzione di succhi d'agrumi, poiché rendono l'urina più alcalina, il che favorisce la crescita batterica.

Il catetere sovrapubico può essere appropriato per persone con uretra troppo ristretta per un catetere regolare o con un qualche altro problema che crea un ostacolo a livello dell'uretra. A causa delle complicazioni connesse ad esso, in particolare le infezioni, si può utilizzare uno **stoma cateterizzabile**: con questa procedura viene praticato chirurgicamente un forellino nell'addome che viene poi collegato alla vescica con un tubicino costruito con il tessuto dello stesso paziente. L'urina viene così fatta deflu-

ire facendo passare in modo intermittente cateteri urinari attraverso lo stoma.
Altra opzione chirurgica è l'**aumento delle dimensioni della vescica**, ingrandendola qualora sia molto piccola. Ciò prevede l'aggiunta di un pezzo di tessuto del paziente stesso (frequentemente l'intestino) alla vescica.
Quando vi sia un eccesso tissutale nel punto d'incontro tra vescica ed uretra o quando l'uscita della vescica sia ostruita, può divenite necessaria una procedura di **diversione urinaria** (rara e più frequente negli uomini che nelle donne).
La terapia con un **farmaco anticolinergico** è piuttosto comune, ma potendo esso diminuire l'efficienza dello svuotamento della vescica e potendo causare un aumento dell'urina residua, è importante controllare il residuo prima di iniziare il trattamento. I farmaci che possono essere utilizzati sono: l'OXIBUTININA, che diminuisce gli spasmi detrusoriali e la frequenza ad urinare; la TOLTERODINA, usata per gli spasmi vescicali che causano frequente o urgente minzione o urgenza-incontinenza; TROSIUM CHLORIDE e PROPIVERINE alternative all'oxibutinina, non disponibili in Italia; IMIPRAMINA, spesso usata in associazione all'oxibutinina; DESMOPESSINA, che agisce riducendo la quantità di urina prodotta dai reni (può causare aumento della pressione sanguigna e non deve essere usato nei pazienti cardiopatici o ipertesi).
Recentemente è stata introdotto l'utilizzo della tossina botulinica con buoni risultati.[6]
Tecniche riabilitative del pavimento pelvico. Rafforzare i muscoli del pavimento pelvico può aiutare a migliorare i sintomi comuni nella SM. Gli esercizi riabilitativi possono essere utili anche per persone con SM che abbiano problemi intestinali o sessuali dovuti a muscoli indeboliti o spastici. Inizialmente alla persona viene insegnato ad identificare i muscoli del pavimento pelvico ed a rilassarli, per facilitare il flusso delle urine. Successivamente il paziente può iniziare gli esercizi di rafforzamento. Per aumentare la forza viene eseguita una vigorosa contrazione per un secondo, seguita da un tempo di rilassamento di due o tre sec., che va poi ripetuto. È fondamentale raggiungere il totale rilassamento dei muscoli tra una contrazione e l'altra e che il tempo di rilassamento sia almeno il doppio di quello della contrazione per garantire il pieno recupero dei muscoli del pavimento pelvico.
Biofeedback: questa tecnica utilizza un dispositivo elettronico per dare l'informazione visiva alla persona su come stanno lavorando i muscoli. Essa aiuta ad assicurare ai pazienti l'ottenimento del massimo beneficio dai loro esercizi.
Elettrostimolazione: applica una corrente elettrica per rafforzare i muscoli intorno alla vescica che viene trasmessa attraverso una piccola sonda anale (o vaginale) in stretto contatto con i muscoli del pavimento pelvico. Non è doloroso e può anche essere autocomandata usando uno stimolatore portatile a casa. Questo trattamento può essere utilizzato per un tempo complessivo che va dai 20 minuti ad un ora al giorno, per un periodo massimo di 20 giorni.

Bibliografia

1. *de Seze M, Ruffion A, Denys P, et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler. 2007;13:915-28.*
2. *Nortvedt MW, Riise T, Frugard J et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. Mult Scler. 2007;13:106-12.*
3. *Bart S, De Seze M, Chartier-Kastler E. Lower urinary tract dysfunction and multiple sclerosis. Prog Urol. 2007;17:358-64*
4. *Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity.*
   Am J Phys Med Rehabil. 2006;85:536-45.
5. *Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms.*
   Neurology. 2007 Jun 5;68(23):1971-8.
6. *Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis.*
   Ann Neurol. 2007 Sep 21; [Epub ahead of print]

www.valutareinsanita.it