



Università degli Studi
"Federico II" di Napoli



Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Farmaci e Malattie

Vol. 1

Diabete Mellito tipo 2
Malattia di Alzheimer
Sclerosi Multipla

Prof. Ettore Novellino

Dipartimento di Farmacia

Centro Interdipartimentale di ricerca in
farmacoeconomia e farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli studi Federico II di Napoli

Tutti i testi di questo volume sono stati revisionati e aggiornati al luglio 2016





© 2016 EDRA S.p.A. – Tutti i diritti riservati
Edra S.p.A.
Via G. Spadolini 7, 20141 Milano
Tel. 02 881841 – Fax 02 88184.302

Giorgio Albonetti
Presidente

Ludovico Baldessin
Chief Operations Officer

Questo volume è stato realizzato con il contributo del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) e il sostegno dell'AIFA attraverso il Progetto "Osservatorio sull'appropriato uso del farmaco" (Fondi Farmacovigilanza Attiva 2010/2011)

Stampa:

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

La medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro. Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

Fuori commercio

Finito di stampare nel mese di xx 2016

Autori

CAPALDO Brunella

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia - Università Federico II, Napoli*

CAROTENUTO Antonio

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

CARRIERI Pietro Biagio

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

CERILLO Ilaria

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

CIARAVOLO Rosa

Presidente AISM - Sezione Provinciale di Napoli

COCOZZA Sara

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

DE FILIPPIS Anna

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università Federico II, Napoli*

DELFINO Roberto

*Dipartimento di Sanità pubblica – Controllo gestione
A.O.U., Università Federico II, Napoli*

DELLA PEPA Giuseppe

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia - Università Federico II, Napoli*

FIorentino Denise

*Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di
Farmacia - Università Federico II, Napoli*

GALLOTTA Giovanni

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

GUERRIERO Francesca

*Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di
Farmacia - Università Federico II, Napoli*

IADEVAIA Vincenzo

*Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o
Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli*

IANNICELLI Anna Maria

DAI di Pediatria A.O.U., Università Federico II, Napoli

INGLESE Matilde

*Department of Neurology, Radiology and Neurosciences,
Mount Sinai School of Medicine, New York, NY USA*

MAZZARELLA Raffaella

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università Federico II, Napoli*

MENDITTO Enrica

*Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o
Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli*

MILAN Graziella

Centro geriatrico Frullone ASL Napoli 1 Centro - Napoli

MONTELLA Silvana

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

MUSELLA Caterina

Presidente AIMA Napoli Onlus - Sezione Campania

NOVELLINO Ettore

*Direttore Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli
Direttore Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)*

OREFICE Giuseppe

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

OREFICE Nicola Salvatore

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli*

ORLANDO Valentina

*Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di
Farmacia - Università Federico II, Napoli*

PATERNÒ Roberto

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università Federico II, Napoli*

PETRACCA Maria

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e
Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli
Department of Neurology, Radiology and Neurosciences,
Mount Sinai School of Medicine, New York, NY USA*

POSTIGLIONE Alfredo

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

PUTIGNANO Daria

*Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di
Farmacia, Università Federico II, Napoli*

PUTIGNANO Salvatore

*ASL Napoli 1 Centro - Centro Demenze Geriatria
Territoriale - Regione Campania*

RICCARDI Gabriele

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli*

RIVELLESE Angela A.

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli*

SANTARPIA Concetta

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Sperimentale, Università Federico II, Napoli*

SORRENTINO Paolo

Centro geriatrico Frullone ASL Napoli 1 Centro - Napoli

VACCARO Olga

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università Federico II, Napoli*

VETRANI Claudia

*Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia Università Federico II, Napoli*

CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA IN FARMACOECONOMIA E FARMACOUTILIZZAZIONE

COLLANA SCIENTIFICA E SOCIO-SANITARIA

Fondata e diretta da Ettore Novellino

TEMI TRATTATI

CONCORSI PER FARMACIE	COSMETICOVIGILANZA
ECONOMIA E GESTIONE DELLA FARMACIA	MANUALI PRATICI-PROFESSIONALI
FARMACOECONOMIA/FARMACOUTILIZZAZIONE	LABORATORIO DI COSMECEUTICA
NUTRACEUTICA/DIETETICA/ALIMENTAZIONE	TECNICA DI PREPARAZIONI GALENICHE
LEGISLAZIONE FARMACEUTICA	AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

PUBBLICAZIONI

Tirocinio Professionale in Farmacia (vol.1 e vol.2, Ed. 2001)

V. Tortorella, E. Novellino, V. Iadevaia

Nuova Cultura della Terapia del Dolore presso gli Operatori Sanitari (Ed. 2005)

E. Novellino, V. Iadevaia

Doping: il Killer della Salute (Ed. 2006)*

E. Novellino, V. Iadevaia

Ricetta Medica e Dispensazione dei Medicinali in Farmacia - Vademecum per il Medico ed il Farmacista (Ed. 2007)

C. Cinquegrana, A. Citarella

Gestione Tecnico- Professionale della farmacia [vol.1 e vol.2] (Ed. PuntoEffe 2012)*

E. Novellino, V. Iadevaia

Le pubblicazioni contrassegnate con asterisco, con testi periodicamente aggiornati, saranno disponibili gratuitamente in formato elettronico a partire da gennaio 2017 sul sito del CIRFF (www.cirff.it).

Prefazione

Da oltre un decennio è stato introdotto in Italia il sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM) (D. Lgs n. 229/1999) ovvero il processo di aggiornamento scientifico che tutto il personale sanitario è tenuto ad effettuare tramite l'acquisizione di nuove conoscenze, abilità e attitudini per una pratica professionale competente ed esperta. Le finalità di tale attività (art. 16 bis D. Lgs n. 229/1999) riguardano l'elaborazione di una adeguata e appropriata risposta ai bisogni dei pazienti, alle esigenze di efficienza del Servizio Sanitario Nazionale e allo sviluppo professionale.

Il programma nazionale di ECM è rivolto a tutto il personale sanitario, medico e non medico, dipendente o libero professionista, operante nella sanità, sia privata che pubblica, che ha l'obbligo deontologico di acquisire e mettere in pratica nuove conoscenze e competenze al fine di offrire una assistenza sanitaria qualitativamente valida. È prevista infatti l'attribuzione di un determinato numero di "crediti formativi" annuali, che indicano la quantità della formazione e/o dell'apprendimento effettuato in occasione delle attività ECM, per ogni area specialistica medica e per tutte le professioni sanitarie.

Le attività di formazione, svolte con modalità diverse: es. "Formazione residenziale", "Formazione sul campo" o "Formazione A Distanza (FAD)", sono certificate e attestate dai Provider a tutti i partecipanti, previo accertamento dell'apprendimento.

In tale contesto i ricercatori del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, insieme a un esperto e collaudato team di clinici hanno dato il via, nel corso degli anni 2014 e 2015, ad una serie di ECM- FAD, in coerenza con il nostro progetto dal titolo "**Farmaci e Malattie**". In particolar modo si è voluto proporre un'offerta formativa volta a soddisfare esigenze culturali e professionali di natura clinico-terapeutica per diverse patologie di rilievo clinico e sociale, rendendo viva la comunicazione tra i diversi operatori sanitari e garantendo una informazione scientifica efficace ed indipendente.

Il progetto è nato, infatti, dall'idea di condividere esperienze degli Autori con diverse competenze specialistiche ed in grado di offrire motivi di approfondimento su particolari tematiche cliniche e farmacologiche che rivestono interesse generale per i servizi socio-sanitari.

Gli articoli scientifici prodotti sono stati raggruppati **in due volumi** che si aggiungono alle pubblicazioni della "Collana Scientifica e Socio-Sanitaria". I corsi degli ECM-FAD dell'**anno 2014**, con i testi aggiornati al **luglio 2016** per le attualità clinico-terapeutiche, hanno finalità di consultazione per l'attività professionale, mentre i corsi dell'**anno 2015** sono attualmente attivi e disponibili per l'acquisizione di **37,5 crediti** necessari per la formazione permanente.

Prof. Ettore Novellino

Indice generale

DIABETE MELLITO TIPO 2		
MODULO 1		
Il diabete mellito: classificazione, diagnosi e quadro clinico	2	
<i>Olga Vaccaro, Sara Coccozza</i>		
Sintomi	2	
Criteri diagnostici	2	
Classificazione	3	
Diabete tipo 1	4	
Diabete tipo 2	4	
Diabete gestazionale (GDM)	5	
Altri aspetti specifici del diabete	5	
Diabete secondario	5	
Alterata regolazione glicemica	6	
MODULO 2		
Epidemiologia e fisiopatologia del diabete	8	
<i>Brunella Capaldo, Giuseppe Della Pepa</i>		
Prevalenza, incidenza, trend temporale del DM tipo 1 e del DM tipo 2	8	
Fattori di rischio del DM tipo 2	9	
Patogenesi del DM tipo 2: alterazioni anatomiche e funzionali della beta cellula	10	
Insulinoresistenza	11	
MODULO 3		
Diabete, prevenzione delle complicanze acute e croniche	14	
<i>Angela A. Rivellese, Raffaella Mazzarella</i>		
Introduzione	14	
Complicanze acute del diabete mellito	14	
Complicanze croniche del diabete mellito	16	
MODULO 4		
Terapia non farmacologica del diabete	22	
<i>Gabriele Riccardi, Claudia Vetrani</i>		
Autocontrollo glicemico	22	
Esercizio fisico	22	
Dieta	22	
Alimenti per diabetici	24	
Alimenti funzionali	24	
Aspetti organizzativi e gestionali	25	
Conclusioni	25	
MODULO 5		
Terapia insulinica	28	
<i>Ettore Novellino, Enrica Menditto, Daria Putignano, Vincenzo Iadevaia</i>		
Cenni storici	28	
Impiego in terapia	28	
Struttura dell'insulina	29	
Meccanismo d'azione ed effetti	30	
Insulina nativa	31	
Insuline ricombinanti	32	
Vie di somministrazione	33	
Escrezione di insulina	34	
Interazioni	34	
Effetti collaterali	34	
Prospettive future	35	
MODULO 6		
Terapia farmacologica del diabete mellito tipo 2	36	
<i>Ettore Novellino, Enrica Menditto, Daria Putignano, Vincenzo Iadevaia</i>		
Introduzione	36	
Farmaci stimolanti la secrezione di insulina	37	
Farmaci che aumentano la risposta all'insulina endogena	38	
Farmaci che modificano l'assorbimento intestinale dei carboidrati	39	
Farmaci peptidici regolatori del metabolismo glucidico	40	
ADDENDUM		
Diabete mellito tipo 2: nuovi farmaci in terapia	48	
<i>Enrica Menditto, Valentina Orlando, Denise Fiorentino, Francesca Guerriero, Gabriele Riccardi, Angela A. Rivellese</i>		

Nuove insuline	48	Anamnesi	82
Incretine	49	Tomografia computerizzata e risonanza magnetica	82
Inibitori del dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4)	50	Test neuropsicologici	82
Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT - 2)	51	Esami di laboratorio e strumentali	83
		Altri esami strumentali e di laboratorio	84
		Criteri diagnostici standardizzati utilizzati nella diagnosi AD	84
		Conclusioni	85
MALATTIA DI ALZHEIMER			
MODULO 1		MODULO 5	
Malattia di Alzheimer: il paziente, la famiglia, la società	60	Terapia non farmacologica	88
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>		<i>Alfredo Postiglione, Giovanni Gallotta, Graziella Milan,</i>	
La memoria: concetti generali	60	<i>Paolo Sorrentino, Caterina Musella</i>	
Memoria in relazione all'intervallo di ritenzione	60	Introduzione	88
Memoria a breve termine (<i>short term memory</i>)	60	Interventi di stimolazione/ riattivazione cognitiva	88
Memoria a lungo termine (<i>long term memory</i>)	61	Musicoterapia	88
Disturbi della memoria: amnesie	61	Terapia effettuata con l'ausilio di animali (<i>Pet- therapy</i>)	88
Demenze: introduzione	62	Interventi di riabilitazione cognitiva	89
Definizione delle demenze e classificazione	62	Approcci aspecifici	89
Principali forme di demenza	63	Terapia di riorientamento nella realtà (<i>Reality orientation therapy</i> , ROT)	89
Epidemiologia delle demenze, con particolare riferimento alla malattia di Alzheimer	64	Terapia della reminiscenza (<i>Reminiscence therapy</i>)	
La malattia di Alzheimer in Italia	66	Terapia basata sull'accettazione della realtà nella quale il paziente è convinto di vivere (<i>Validation therapy</i>)	90
		Approcci specifici	90
MODULO 2		Riabilitazione della memoria (<i>Memory training</i>)	90
Etiopatogenesi della malattia di Alzheimer	70	Attività motoria	90
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>		Conclusioni	90
Introduzione	70	Le associazioni dei familiari (AIMA): ruolo, obiettivi e attività	92
Etiopatogenesi	70	Le vittime nascoste: i <i>caregiver</i>	92
Fattori genetici e fattori di rischio nelle demenze	71	La formazione del <i>caregiver</i>	93
Anatomia patologica	72	La formazione al <i>caregiver</i> formale:	
Recettori, neurotrasmettitori e malattia di Alzheimer	72	l'esperienza della Regione Campania	94
		La formazione del <i>caregiver</i> informale	94
MODULO 3			
Aspetti preclinici e clinici della malattia di Alzheimer	76	MODULO 6	
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>		La terapia farmacologica della malattia di Alzheimer	96
Fase preclinica: declino cognitivo lieve	76	<i>Alfredo Postiglione, Graziella Milan, Paolo Sorrentino,</i>	
Malattia di Alzheimer: la sintomatologia	77	<i>Enrica Menditto, Daria Putignano, Valentina Orlando</i>	
Fase iniziale	77	Introduzione	96
Fase intermedia	77	Inibitori dell'acetilcolinesterasi	96
Fase avanzata	79	Proprietà farmacodinamiche,	
MODULO 4			
Diagnosi di malattia di Alzheimer	82		
<i>Pietro Biagio Carrieri, Ilaria Cerillo</i>			
Introduzione	82		

posologia e modalità di somministrazione	97
Effetti collaterali	100
Controindicazioni	100
Antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA): la memantina	100
Effetti collaterali	101
Controindicazioni	101
Switch prescrittivo	101
Co-prescrizione di inibitori delle colinesterasi e di memantina	101
Regimi di dispensazione	101
Altri trattamenti farmacologici	102
Altri farmaci	102
I disturbi del comportamento	103
Nuove prospettive farmacologiche	106

MODULO 7

Assistenza e tutele legali all'ammalato di Alzheimer 108

<i>Pietro Biagio Carrieri, Caterina Musella, Valentina Orlando, Alfredo Postiglione, Salvatore Putignano</i>	
Interventi del servizio sanitario nazionale per l'ammalato di AD	108
La rete assistenziale	109
Status e prospettive dell'organizzazione del servizio assistenziale domiciliare	111
Reati contro le persone affette da malattia di Alzheimer	111
Tutele legali nel soggetto con malattia di Alzheimer	112
Circonvenzione d'incapace e incapacità naturale	112
Abbandono d'incapace (Art. 591 C.P.)	112
Interdizione e Inabilitazione	112
Amministratore di sostegno	113
Il consenso informato	113
Consenso informato e partecipazione a sperimentazioni cliniche	113
Bisogni del paziente e della famiglia e costi per l'assistenza della persona con AD	114
Conclusioni e prospettive future	115

SCLEROSI MULTIPLA

MODULO 1

Caratteristiche generali, epidemiologia e genetica della Sclerosi Multipla (SM) 118

<i>Giuseppe Orefice, Antonio Carotenuto, Silvana Montella</i>	
Introduzione	118
Caratteristiche generali della SM	118
Genetica della sclerosi multipla	119
Epidemiologia della SM	121

MODULO 2

Eziologia, patogenesi fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM) 126

<i>Roberto Paternò, Anna De Filippis, Concetta Santarpia</i>	
Eziologia	126
Patogenesi	127
Fattori di rischio	128
Anatomia patologica	129

MODULO 3

Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia 132

<i>Pietro Biagio Carrieri, Giuseppe Orefice</i>	
Segni e sintomi	132
Sintomatologia di esordio	132
Segni e sintomi nella fase di stabilizzazione della malattia	135
Disturbi cognitivi nella SM	135
Decorso clinico	136
Fattori prognostici	137

MODULO 4

Sclerosi Multipla: criteri e tecniche diagnostiche, scale di valutazione di disabilità 140

<i>Pietro Biagio Carrieri, Giuseppe Orefice, Maria Petracca, Matilde Inglese</i>	
Criteri diagnostici	140
Risonanza magnetica (RM): diagnostica convenzionale	140
Lesioni corticali e risonanza magnetica	142
Tecniche avanzate di RM quantitativa	142
Esame del liquor	144
Scale di valutazione	144
Scale di valutazione della disabilità	144
Scala MSFC (<i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i>)	144

SCALA NRS (<i>Neurological Rating Scale</i>)	145	Disturbi motori	166
Scala di valutazione della deambulazione	146	Disturbi sfinterici	166
Scala di valutazione per la fatica	146	Problematiche psicologiche	166
Scala di quantificazione della spasticità	146	Il rapporto infermiere- paziente	166
Scala di valutazione per la qualità di vita	146	Assistenza domiciliare	166
MODULO 5		Riconoscimento socio-sanitari ed economici per la persona affetta da SM	167
La terapia farmacologica della Sclerosi Multipla (SM) 148		Procedure per ottenere i benefici previste dalla legge	167
<i>Valentina Orlando, Pietro Biagio Carrieri, Vincenzo Iadevaia, Enrica Menditto, Giuseppe Orefice, Nicola Salvatore Orefice, Daria Putignano</i>		Benefici previsti per i soggetti con SM che presentano compromissioni psico-fisiche	167
Aspetti generali della terapia per SM	148	Ruolo dell'SSN e dei centri regionali specializzati e costo assistenziale della malattia	168
Trattamento delle recidive	149	La persona con SM e la sua famiglia	169
Trattamento cronico per la prevenzione delle recidive	149	AlSM: un impegno a 360° contro la sclerosi multipla	170
Trattamenti di prima linea	150	Risposte ai test	175
Immunomodulanti	150	Indice degli autori	177
Immunosoppressori autorizzati per il trattamento della SM	152		
Immunosoppressori <i>off-label</i> o cosiddetti storici	153		
Trattamento di seconda linea	154		
Farmaci in fase di sperimentazione	157		
Prospettive future: terapia con cellule staminali	159		
Terapie sintomatiche	159		
Spasticità	159		
Fatica	160		
Disturbi vescicali e gastrointestinali	160		
Altri sintomi	162		
Conclusioni	162		
MODULO 6			
Terapia non farmacologica della Sclerosi Multipla 164			
<i>Pietro Biagio Carrieri, Rosa Ciaravolo, Roberto Delfino, Anna Maria Iannicelli, Enrica Menditto, Giuseppe Orefice, Daria Putignano</i>			
Una patologia complessa	164		
Counseling	164		
Riabilitazione	164		
Terapia occupazionale	165		
Logopedia	165		
Riabilitazione cognitiva	165		
Yoga	165		
Musicoterapia	165		
I bisogni dell'ammalato e l'assistenza infermieristica	166		

MODULO 2

Eziologia, patogenesi, fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM)

ABSTRACT

L'eziologia e la patogenesi della Sclerosi Multipla (SM) sono oggetto da molti anni di grande attenzione da parte della comunità scientifica internazionale. Tuttavia, nonostante gli sforzi profusi, la loro comprensione rimane ancora in gran parte elusiva. In questo modulo vengono descritte le teorie eziopatogenetiche attualmente più accreditate insieme ai fattori di rischio ambientali che probabilmente giocano un ruolo nella genesi della SM. Infine, sono descritti, a livello sia macroscopico sia microscopico, gli aspetti anatomico-patologici più significativi

Roberto Paternò, Anna De Filippis, Concetta Santarpia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

EZIOLOGIA

L'esatta eziologia della **Sclerosi Multipla (SM)** è ancora sconosciuta. Di seguito, vengono illustrate le ipotesi eziologiche più accreditate (*figura 1*).

Sin dalla prima descrizione della malattia, da parte del patologo inglese Jean Cruveilhier nel 1835, si è a lungo dibattuto sull'eziologia della SM. Kurtzke JF et al. (1985) avevano già osservato in un numero ampio di pazienti affetti da SM (5.305 casi), un incremento del rischio di sviluppare la patologia procedendo verso i Poli. Tale dato era confermato, sempre dallo stesso autore, dall'osservazione di una coorte di sudafricani bianchi affetti da SM: il rischio di contrarre la patologia, per i soggetti immigrati in Sudafrica prima dei quindici anni di età era simile a quello del Paese ospitante, mentre nei soggetti immigrati dopo quell'età, il rischio era lo stesso del Paese d'origine (Dean G, Kurtzke JF 1971). Il concetto di prevalenza della malattia collegata alla latitudine è tuttavia in parte rimesso in discussione alla luce delle ultime indagini epidemiologiche già illustrate nel primo modulo di questo Ecm.

La SM è una malattia tipica dei climi temperati e infatti in entrambi gli emisferi la sua prevalenza diminuisce al diminuire della latitudine. In particolare la SM è più frequente nei Paesi nella parte centrale e settentrionale dell'Europa e del nord America. Tuttavia in alcune aree del mondo, indipendentemente dalla latitudine, sono presenti elevati tassi di prevalenza (vedi la Sardegna) suggerendo che nella SM sono implicati **fattori ambientali**. Poiché la **prevalenza** e l'**incidenza** della SM presentano grandi differenze all'interno di aree con popolazioni stabili ed etnicamente omogenee (Rosati G, 2001), essa potrebbe essere una malattia con una distribuzione non omogenea nello spazio e nel tempo.

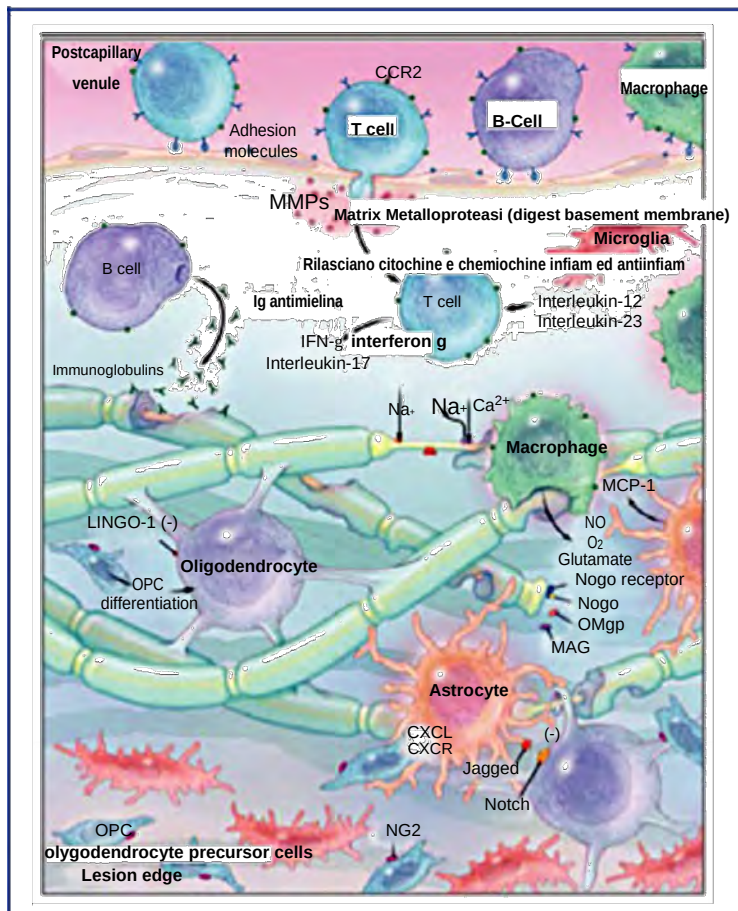
possibile che l'agente eziologico, responsabile della malattia, si diffonda da zona a zona, da una popolazione all'altra e sia in grado di cambiare la sua concentrazione nel tempo. Queste caratteristiche sembrano tipiche di un agente infettivo. Uno dei più importanti studi epidemiologici sulla SM descrive l'aumento dell'incidenza della malattia nelle Isole Faroe, localizzate nel nord Atlantico, dopo l'occupazione militare da parte di soldati britannici tra il 1941 e il 1944 (Kurtzke JF, Heltberg A 2001), in un'area dove la malattia era sconosciuta. Questo evento dimostra che il **fattore ambientale** non è solo endemico, ma può essere trasportato da una zona all'altra del mondo.

I **virus** hanno attirato l'attenzione dei ricercatori in seguito all'osservazione dell'associazione tra le infezioni virali delle vie respiratorie superiori, e forme recidivanti di SM e cross-reattività tra proteine della guaina mielinica e antigeni virali (Wucherpfennig KW, Strominger JL; 1995).

Molti studi testimoniano quanto il rischio di contrarre la SM sia associato alla località geografica in cui il soggetto cresce, a conferma, ancora una volta, di quanto siano importanti i fattori ambientali nella genesi della patologia. Uno di questi fattori sembrerebbe essere la **vitamina D**. A sostegno di tale ipotesi in numerosi studi si riporta una riduzione dei livelli ematici di **vitamina D** nei pazienti con SM; al contrario alti livelli ematici di vitamina D riducono il rischio di contrarre la malattia. Forse per questo motivo, nelle regioni più lontane dall'Equatore si riscontra una maggior incidenza di SM (Solomon AJ, Whitham RH; 2010).

Ulteriore conferma del ruolo importante della vitamina D proviene da osservazioni di numerosi studi internazionali, di recente pubblicazione (Ascherio A. et al. 2014). In questi studi si evidenzia come i livelli di vitamina D, nelle prime

Eziopatogenesi della sclerosi multipla



Fonte: modificata da N Engl J Med vol 354:9 March 2, 2006

Figura 1

fasi di SM, possano essere predittivi del decorso della SM. In linea generale i risultati suggeriscono che la vitamina D ha un potente effetto protettivo nel processo eziologico della patologia. Nei soggetti con livelli di vitamina D più alti l'attività della malattia e la progressione sono ridotte, al contrario dei soggetti con livelli di vitamina D più bassi. Per questo motivo i ricercatori ritengono che sia importante avere livelli normali di questa vitamina che, specie nel mondo occidentale, sono bassi.

PATOGENESI

Molte evidenze suggeriscono che nella patogenesi della SM abbia un ruolo determinante l'interazione tra fattori ambientali e predisposizione genetica. Tra i fattori ambientali, sul finire degli anni Novanta del secolo scorso, sono stati studiati alcuni microrganismi, in particolare i **virus**.

La teoria del coinvolgimento dei virus nella patogenesi della SM è basata principalmente sulla osservazione delle alterazioni nella immunità umorale e cellulo-mediata in relazione ad agenti virali. È noto che i virus possono riattivarsi dopo anni di latenza (Owens GP; 2011), ma nella SM non è chiaro se sia un singolo virus in grado di agire come *trigger* nello sviluppo della malattia (Virtanen JO, Jacobson S, 2012). È stato dimostrato che le sequenze peptidiche di agenti virali molto comuni, come il virus di *Epstein Barr* (EBV), il

virus dell'influenza tipo A, il virus del papilloma umano (HPV) e l'*human herpes virus 6* (HHV-6) (Bray PF, et al. 1992; Markovic-Plese S, et al. 2005; Ruiz PJ, et al. 1999; Tait AR, Straus SK, 2008; Wolfson C, Talbot P, 2002; Salvetti M, et al., 2009) hanno una sequenza aminoacidica simile a quella della **proteina basica della mielina (MBP)**. Inoltre, per ogni singolo virus, sono state evidenziati particolari collegamenti con la patogenesi della SM. Per esempio, il rischio di SM è estremamente basso negli individui EBV negativi, ma aumenta in maniera significativa dopo l'infezione da EBV. L'importanza del ruolo dell'EBV nella patogenesi della SM proviene anche dall'osservazione di un incremento di anticorpi anti-EBV e in particolare contro l'antigene EBNA1 prima dell'inizio della SM, e di un aumento del rischio di SM tra i bambini EBV-positivi (Ascherio A, 2010).

L'HHV-6 è stato identificato più spesso nelle aree demielinizzate che nella sostanza bianca apparentemente normale nei pazienti con SM; inoltre, è stata osservata la riattivazione del HHV-6 durante le recidive cliniche della patologia.

I dati riguardanti l'importanza dell'EBV nella patogenesi della SM sembrano ulteriormente confermati dalla presenza, in corso di SM, di una più alta inci-

denza di cellule B con infezione latente da EBV (Tørring C et al. 2014). Tuttavia in ricerche più recenti, attraverso l'utilizzo di un disegno prospettico di coorte, non è stato possibile evidenziare, in maniera convincente, una riattivazione dei parametri relativi all'EBV e all'HHV-6 in relazione sia al rischio ricaduta sia al rischio progressione della disabilità (Simpson S Jr et al. 2014). Per cercare di risolvere questo apparente contrasto alcuni autori avanzano l'ipotesi di una correlazione tra **ipovitaminosi D e attività dell'EBV** nella patofisiologia della SM (Ramien C, et al. 2014).

Un altro virus, il *John Cunningham Virus* (JCV), un *poliomavirus* umano, precedentemente noto come *papovavirus* geneticamente simile ai virus BK e SV40 è in grado di infettare gli oligodendrociti. Il JCV è stato messo in correlazione con la **leucoencefalopatia multifocale progressiva**, malattia demielinizzante per alcuni versi simile alla SM. Alcuni autori hanno evidenziato nelle placche provenienti da soggetti con SM la presenza di materiale genetico appartenente ad agenti batterici quali *Chlamidiapneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, e HSV6 (Wolfson C, Talbot P, 2002). Allo stato tuttavia non è stato realizzato alcun modello patogenetico virale o batterico soddisfacente per la SM. Infine, in altri studi clinici è stato evidenziato che le infezioni virali respiratorie e gastrointestinali, che possono precedere l'inizio della malattia, hanno una frequenza molto variabile, dal 5 al 50 per cento. Oltre all'ipotesi "**infettiva pura**" esiste una teoria che spiegherebbe la latenza tra un'eventuale infezione e l'insorgenza della patologia: è l'ipotesi del "**mimetismo molecolare**". Un'opinione assai condivisa è che la riattivazione della patologia sia legata all'attivazione di una reazione autoimmune, in grado di danneggiare alcuni componenti della mielina. Nel siero e nel liquor dei pazienti con SM si riscontrano specifici anticorpi (IgG) diretti contro proteine mieliniche, tra cui, la **MBP**. Queste IgG, insieme ai **linfociti T** che interagiscono con la MBP e altri proteolipidi mielinici, aumentano nelle fasi attive della malattia. In parallelo a queste osservazioni si è osservato che numerose sequenze polipeptidiche di virus quali l'EBV, il virus dell'influenza A, l'HPV e l'HSV 6 (Tait AR, Straus SK, 2008; Wolfson C, Talbot P, 2002; Salvetti M, et al., 2009) hanno sequenze aminoacidiche simili a quelle della MBP. Si tratta, come detto prima, del **mimetismo molecolare**, comune ad altre malattie a patogenesi immunitaria, tra cui la sindrome di Guillan-Barré o la degenerazione cerebellare subacuta.

Berger et al. (2003) hanno evidenziato una relazione fra l'evoluzione clinica della SM e la presenza di anticorpi sia contro la MBP sia contro la **glicoproteina della mielina degli oligodendrociti (MOG)**. Gli stessi ricercatori hanno segnalato che l'assenza di tali anticorpi, riscontrata nel 38 per cento della popolazione da loro studiata, identificava un gruppo di pazienti con prognosi migliore. È stato anche dimostrato che la MBP e la MOG sono in grado di attivare **linfociti TCD41** che a loro volta, attivano i linfociti B. Questi ultimi rilasciano molecole di adesione alla membrana e citochine infiammatorie, che a loro volta sono in grado di alterare la **barriera emato-encefalica (blood brain barrier BBB)** e di indurre necrosi sia degli assoni sia degli oligodendrociti (French-Constant C., 1994).

Nella maggior parte delle teorie sulla **patogenesi immunitaria** della SM è inclusa un'alterazione della **BBB** evidenziata dall'adesione dei linfociti alle cellule endoteliali. Studi di risonanza magnetica (MR) nelle fasi precoci della patologia suggeriscono che la maggior parte delle lesioni sono precedute da una distruzione focale della BBB che facilita l'ingresso delle **cellule T autoreattive nel SNC** (Kermode AG et al., 1990). Recentemente, in modelli sperimentali su animali di **encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE)**, è stato dimostrato che la rottura della BBB è innescata da cellule T di memoria esprimenti CCR-6. L'effetto istopatologico di questi meccanismi infiammatori è il danno alla guaina mielinica con formazione della placca demielinizzante. Come già riportato nel primo modulo, si ribadisce che il principale effetto della **demielinizzazione** è l'ostacolo alla conduzione del segnale elettrico da un nodo di Ranvier al successivo: si determina così un deficit della trasmissione elettrica che è alla base di gran parte delle disfunzioni delle fibre centrali e periferiche nelle malattie demielinizzanti, deficit che provoca la comparsa dei segni e dei sintomi propri della SM.

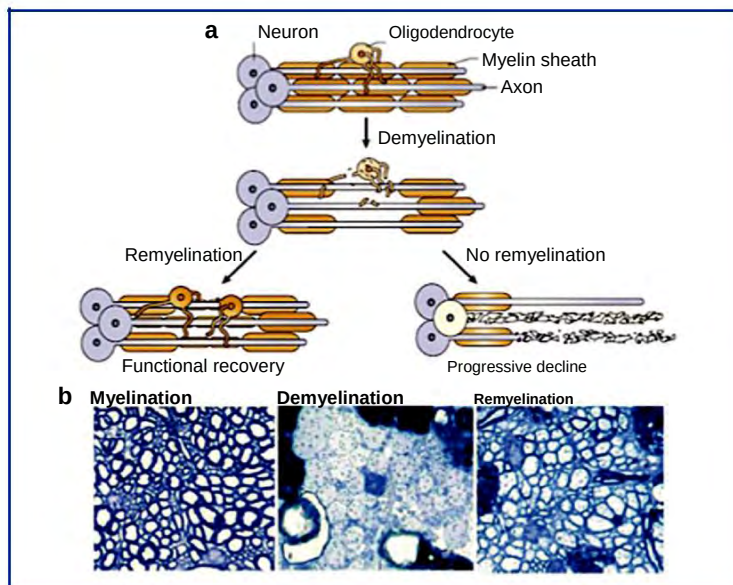
Nonostante tutte le nuove informazioni, che si vanno accumulando negli anni, i meccanismi immunitari della SM non sono ancora completamente noti. Degna di nota è la dimostrazione, derivante da studi neuropatologici del processo di **rimielinizzazione** nell'ambito delle lesioni da SM: quando si verifica si producono fibre finemente mielinizzate che formano le cosiddette **placche ombra**. A livello istologico nelle aree di demielinizzazione si evidenzia anche una distruzione degli oligodendrociti. Alcune di queste cellule tuttavia sopravvivono, anche se con capacità proliferative ridotte, insieme a elementi precursori, gli OPCs, che si differenziano in oligodendrociti maturi, responsabili del rivestimento mielinico degli assoni (Prineas JW, et al. 1993). Un'altra conferma del ruolo centrale degli oligodendrociti nella patogenesi della SM ci viene dagli studi biotici e autotici di Barnett e Prineas: in sette casi su dodici sono state evidenziate lesioni con oligodendrociti apoptotici in assenza di risposte infiammatorie o di attivazione macrofagica (figura 2).

FATTORI DI RISCHIO

Come è stato prima riportato, numerosi dati epidemiologici suggeriscono l'intervento di fattori ambientali nella genesi della SM. I fattori ambientali proposti come possibili fattori di rischio della SM sono vari. Oltre ai microorganismi, illustrati in precedenza vanno considerati anche l'avvelenamento da **metalli pesanti**, l'inquinamento industriale, l'igiene personale, l'**alimentazione**, il puerperio e i **traumi fisici**.

Un fattore ambientale che sta riscontrando grande interesse è l'alimentazione (Pasquinelli S, Solaro C. 2008): le diverse abitudini alimentari

Destino dei neuroni demielinizzati



Fonte: Nature Reviews /Neuroscience vol 9,839 November 2008

Figura 2

sembrano fornire spiegazioni soddisfacenti per la distribuzione non omogenea della SM nelle diverse aree geografiche.

Il ruolo dell'**alimentazione** nella SM è motivo di attenzione da parte dei ricercatori. Le infiammazioni del SNC sono attivate e tenute attive dai mediatori dell'infiammazione prodotti dall'acido arachidonico. La quantità effettiva di acido arachidonico presente nel corpo dipende dall'apporto esterno tramite l'**alimentazione**. Per questo motivo i soggetti affetti da SM dovrebbero limitare il più possibile l'assunzione di alimenti contenenti acido arachidonico (carne, insaccati, uova, altri prodotti animali) per evitare di favorire l'insorgenza di nuovi focolai di infiammazione. Inoltre si dovrebbero preferire alimenti vegetali contenenti una grande quantità di pigmenti, sostanze odorose e aromi che possono rinforzare il sistema immunitario e proteggere il corpo dai radicali liberi. È da preferire anche il pesce in quanto contiene elevate quantità di acido eicosapentanoico (EPA) dal forte effetto antinfiammatorio. Nel 2014, alcuni ricercatori hanno dimostrato una importante associazione tra le **corrette abitudini alimentari** e una migliore qualità della vita nonché un livello di disabilità più basso per i soggetti affetti da SM (Hadgkiss et al, 2014).

Il possibile ruolo dei **traumi** nella comparsa della SM è difficile da valutare. In alcuni studi è stato osservato che l'incidenza dei traumi, entro un periodo di tre mesi precedenti l'insorgenza della SM, è leggermente aumentato in rapporto a un gruppo di controllo di pazienti ospedalizzati. Tuttavia uno dei più significativi studi prospettici sulla relazione tra i traumi fisici e SM è quello di Sibley et al. (1991), eseguito su 170 pazienti affetti da SM e su 134 controlli per un periodo medio di 5 anni e non ha dimostrato alcuna significativa correlazione con gli episodi traumatici sia sull'incidenza delle esacerbazioni sia sulla progressione della SM.

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura scientifica che evidenziano la stretta correlazione tra il **fumo di sigaretta** e l'insorgenza della malattia (ODD Ratio ≈1,5) con un rischio maggiore negli uomini (O'Gorman C et al, 2014).

BARRIERA EMATO-ENCEFALICA (BEE)*: STRUTTURA E FUNZIONI

La costanza della composizione chimica e delle proprietà fisiche del sangue e degli altri liquidi biologici si realizza (con il termine "autoregolazione cerebrale" di solito si fa riferimento al controllo del flusso sanguigno nell'encefalo) per mezzo di meccanismi **omeostatici che sono** essenziali per la vita degli individui; tra questi meccanismi, nel sistema nervoso centrale, la barriera emato-encefalica gioca un ruolo chiave.

Nel **Sistema Nervoso (SN)** si distinguono quattro compartimenti liquidi con funzioni diverse, ma fondamentali, nella rete dei sistemi di auto-controllo biologico degli organismi (*vedi schema*).

Compartimenti di liquidi nel SN

Liquido intra-cellulare o citosol: (nutrienti, ioni, proteine e prodotti del catabolismo); sede di molte vie metaboliche.	Liquido interstiziale: bagna neuroni e glia; nessun rapporto metabolico diretto tra sangue e neuroni.	Liquido cefalo-rachidiano (LCR): prodotto nei plessi corioidei dei ventricoli cerebrali, diffonde in direzione caudale; ha funzione protettiva e nutritiva del cervello e del midollo spinale.	Sangue: molte sostanze non passano liberamente dal sangue verso il LCR e interstiziale per la presenza della BEE.
--	--	---	--

Il **sistema circolatorio**, negli organismi superiori, serve anche a garantire gli scambi di sostanze che avvengono a livello dei **capillari**, tra sangue e liquido interstiziale. Tali scambi sono regolati da specifici meccanismi fisici e chimici, ma anche da meccanismi che consentono di aumentare il flusso sanguigno nei vasi.

I **capillari** che si trovano nei **differenti tessuti** sono diversamente selettivi, ma tutti sono permeabili all'O₂, al CO₂, al glucosio e a piccoli ioni come Na⁺ e Cl⁻. Per quanto riguarda altre sostanze, vi sono forti differenze da tessuto a tessuto: i **capillari del cervello**, per esempio, lasciano passare poche categorie di sostanze, mentre i capillari del tratto digerente, per l'assorbimento di sostanze nutritive e dei reni, per quanto riguarda i prodotti di rifiuto, sono meno selettivi.

La **barriera emato-encefalica (Blood Brain Barrier, BBB)** è caratterizzata da due importanti proprietà delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali, che rendono selettivo il passaggio di molecole dal sangue al cervello e viceversa:

- presenza di **giunzioni serrate** tra le cellule endoteliali, a differenza del resto dei capillari dell'organismo formati da **endotelio fenestrato**;
- mancanza di sistemi di trasporto mediati da vescicole.

Per raggiungere il liquido interstiziale cerebrale e il LCR, le diverse molecole devono attraversare la membrana plasmatica delle cellule endoteliali cerebrali e la loro diffusione dipenderà soprattutto dalla loro solubilità nei **lipidi di membrana**. Nell'attraversamento della barriera sono favorite le molecole liposolubili (per esempio alcool, caffeina), mentre le molecole idrosolubili (per esempio glucosio, amino-acidi, ioni) necessitano di trasportatori e canali ionici specifici.

Nella costituzione della BEE, un ruolo fondamentale è svolto dalle cellule gliali, somiglianti a stelle, gli **astrociti**.

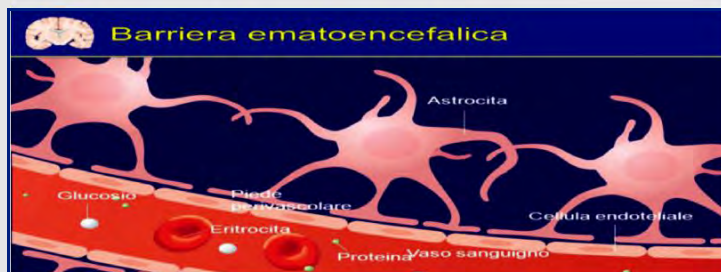
Queste particolari cellule di neuroglia, di origine ectodermica, sono caratterizzate da processi **fibrosi** e **protoplasmatici**.

Gli **astrociti fibrosi** sono presenti soprattutto nella **sostanza bianca cerebrale** e sono dotati di processi citoplasmatici lunghi, sottili e ramificati contenenti numerose strutture fibrillari. Gli astrociti protoplasmatici sono presenti nella sostanza grigia.

Gli **astrociti**, con i loro prolungamenti, detti anche pedicelli, circondano i capillari che irrano il SNC, avvolgendo l'endotelio in modo da formare una vera e propria barriera detta, appunto, BEE (*vedi figura sotto*), in modo da rendere selettivi i vasi del tessuto cerebrale.

In conclusione, la BEE è una struttura anatomica funzionale interposta tra sangue e parenchima nervoso che regola selettivamente il passaggio di sostanze chimiche dal sangue verso il cervello e viceversa, proteggendo il SN da avvelenamenti e intossicazioni da vari agenti.

Questo meccanismo cellulare di **filtro**, a livello cerebrale, fu scoperto dal Nobel Paolo Ehrlich, alla fine del XIX secolo. Questo scienziato, con l'uso di coloranti, iniettati sperimentalmente negli animali, osservò che il pigmento anilina colorava qualsiasi organo di un animale, eccetto il cervello. Con esperienze successive, iniettando, direttamente il pigmento nel fluido spinale, fu riscontrata la colorazione del cervello e non del resto del corpo. Queste ricerche hanno indicato l'esistenza della "barriera" tra le strutture cerebrali ed extracerebrali.



ANATOMIA PATOLOGICA

Il termine **Sclerosi Multipla** deriva dalle multiple aree di demielinizzazione visibili alle osservazioni macroscopiche di cervelli prelevati da soggetti affetti dalla patologia. Queste lesioni, chiamate placche (da cui anche l'altro nome della malattia, **sclerosi a placche**) per la loro chiara delimitazione rispetto al tessuto circostante, hanno un colore grigio-rosa e vengono rinvenute principalmente a livello delle aree periventricolari, nel tronco encefalico, nel cervelletto, a livello dei nervi ottici e del chiasma ottico e nel midollo spinale, quasi sempre confinate a livello della sostanza bianca (Marik C, et al., 2007). Esse sono facilmente distinguibili dalla restante sostanza bianca e hanno misure variabili da 1-2 mm fino a qualche centimetro.

Nella fase acuta di demielinizzazione, all'interno delle lesioni, è presente infiltrazione di cellule mononucleari (principalmente linfociti T e macrofagi) con successiva perdita di mielina.

Nella fase cronica della malattia, all'interno delle placche, oltre alla demielinizzazione, si può osservare danneggiamento degli assoni e dei neuroni. All'esame **macroscopico** le placche più recenti appaiono di colorito rosaceo e sono molli ed edematose (**placca acuta attiva**). Con il passare del tempo ai segni di flogosi si associa la degradazione della mielina (**placca cronica attiva**). Nella fase successiva si osserva un'evoluzione di tipo cicatriziale con intensa gliosi astrocitaria reattiva (**placca cronica silente**), caratterizzata da consistenza più dura rispetto al parenchima circostante, colore grigiastro e contorni ben definiti (Raine C.J., 1978).

Il danno principale, a livello del SNC, è quindi rappresentato dalle zone di demielinizzazione che si generano dalla confluenza di piccole aree di demielinizzazioni perivenose. Bisogna ricordare che la mielina è la sostanza fondamentale della guaina mielinica che riveste gli assoni delle cellule neuronali del SNC ed è

fondamentale per la trasmissione dell'impulso nervoso. La mielina è prodotta ►

dagli oligodendrociti ed è composta da lamelle sovrapposte di sostanza lipidica (Hagemeyer K et al., 2012).

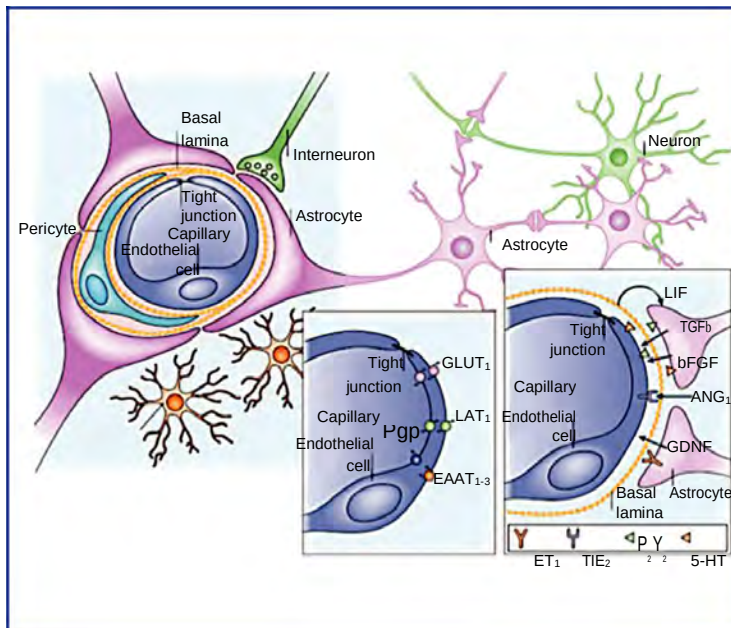
In una analisi microscopica di Lucchinetti C et al. (2000) su 83 campioni biop-tici e autoptici provenienti da cervelli di pazienti con SM, classificati in vari differenti sottogruppi istologici, la maggior parte delle risposte infiammatorie era caratterizzata da un'ampia deposizione perivenulare di immunoglobuline e complemento, a sostegno di una patogenesi umorale. In alcuni pazienti, l'infiammazione era presente solo nella porzione periferica delle placche con una marcata apoptosi degli oligodendrociti e, infine, in altri si evidenziava una perdita completa degli oligodendrociti in assenza di apoptosi e rimielinizzazione.

Studi sperimentali su animali hanno evidenziato che stress acuti sono in grado di distruggere la BBB, accorciano i tempi di induzione dell'EAE (Karagkouni A et al., 2013).

Anche in studi clinici è stato visto che il danno alla BBB, osservato con la RM, si verifica prima dell'insorgenza di sintomi clinici e persiste per tutto il corso della malattia (Kermode AG, et al. 1990) (figura 3).

Infine un'osservazione ormai consolidata da numerosi lavori conferma la pre-senza, sia nelle placche recenti sia in quelle di vecchia data, nelle aree dove gli assoni sono ancora integri, di meccanismi di riparazione della mielina, che ven-gono chiamati **processi di rimielinizzazione**. Questi meccanismi di riparazio-ne, nei soggetti con SM, non riescono a ricostruire completamente la guaina mielinica e a ristabilire la normale conduzione degli impulsi elettrici (Prineas JW and Connell F. 1979)

Costituenti cellulari della BBB



Fonte: Nature Reviews/Neuroscience vol 7 ,41 January 2006)

Figura 3

TEST

IL RISCHIO DI SVILUPPARE LA SCLEROSI

MULTIPLA: a) Subisce un incremento avvicinandosi ai Poli

- b) Subisce un incremento avvicinandosi all'Equatore
È indipendente dalla latitudine
È maggiore in Africa

PER "MIMETISMO MOLECOLARE NELLA SCLEROSI MULTIPLA" SI INTENDE CHE:

C'è un coinvolgimento dell'autoimmunità
È difficile diagnosticare la sclerosi multipla
La presenza di anticorpi specifici (IgG) rende difficile la diagnosi
Le IgG si legano agli oligodendrociti

L'ALTERAZIONE DELLA BLOOD BRAIN BARRIER (BBB) NELLA SCLEROSI MULTIPLA È DETERMINATA DA:

Citochine
Virus e batteri
Agenti chimici
Tutte le precedenti

NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA UN RUOLO DETERMINANTE È SVOLTO DA:

Fattori ambientali e predisposizione genetica
Solo dai fattori ambientali
Alimentazione
Agenti chimici

LE PLACCHE, TIPICHE LESIONI DELLA SCLEROSI MULTIPLA, SI TROVANO CONFINATE:

Nell'encefalo
Nel midollo spinale
Nel cervelletto
Tutte le precedenti

NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA a)

- La riattivazione dei virus, dopo anni di latenza, può giocare un ruolo significativo
b) Il virus di Epstein Barr (EBV) è uno dei maggiori indiziati
Le risposte A e B sono sbagliate
Le risposte A e B sono corrette

MODULO 3

Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia

ABSTRACT

Vengono illustrati in questo modulo i sintomi più comuni della Sclerosi Multipla, sia nella fase di esordio sia durante il periodo di stabilizzazione e sono altresì elencate le varie forme di malattia in relazione al decorso. Oltre ai disturbi motori e sensitivi, viene dato risalto alla presenza di deficit cognitivi che possono manifestarsi anche nelle prime fasi di malattia

Pietro Biagio Carrieri¹, Giuseppe Orefice¹ Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive e odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

SEGNI E SINTOMI

La Sclerosi Multipla (SM) determina l'insorgenza di un'ampia varietà di segni e sintomi clinici, in quanto le lesioni demielinizzanti tipiche della malattia, le cosiddette placche, possono colpire differenti aree dell'encefalo, del midollo spinale o i nervi ottici. A seconda della sua localizzazione, una placca può causare un deficit motorio o sensitivo a carico di un arto, oppure una diplopia, oppure un disturbo della coordinazione motoria, anche se nessun segno o sintomo può essere considerato patognomonico della malattia. Nella *tabella 2* e nella *figura 1* sono riportate le aree del Sistema Nervoso Centrale (SNC) maggiormente coinvolte e la relativa sintomatologia.

Frequenza percentuale dei sintomi e segni di esordio della SM

Deficit motorio	34,1% - 40%
Neurite ottica	22% - 31,7%
Turbe sensitive	21% - 48,3%
Tronco-encefalo	17% - 22,6%

Tabella 1

In 2/3 dei casi i sintomi si presentano isolati nelle prime fasi della malattia e alcuni di questi sintomi hanno una frequenza maggiore rispetto ad altri, specie all'esordio (*tabella 1*). In circa il 70 per cento dei soggetti la sintomatologia si manifesta in modo acuto, mentre nei restanti casi i sintomi assumono un andamento lentamente progressivo. La maggior parte degli studi attribuisce ai **disturbi motori, visivi e sensitivi**, con prevalenza per questi ultimi, la modalità più comune di esordio della malattia.

SINTOMATOLOGIA DI ESORDIO

L'età di esordio più comune è tra i 18 e i 45 anni, anche se sono presenti forme precoci, nell'infanzia e nell'adolescenza, oppure tardive, oltre i 45 anni di età. La maggior parte dei pazienti che svilupperanno una SM, clinicamente definita (SMCD), presenta, come modalità di esordio, un disturbo neurologico acuto o subacuto, della durata di almeno ventiquattro ore, compatibile con una lesione demielinizzante di una specifica area del SNC. Sono descritte di seguito le aree del SNC più frequentemente colpite con i relativi sintomi.

Disturbi motori

La frequenza di un deficit motorio, da lesione della via piramidale (*box nella pagina a fianco*) in corso di SM, è molto elevata. Il disturbo motorio si può manifestare con ipostenia a entrambi gli arti inferiori (**paraparesi**), oppure

Sintomi e segni principali della SM

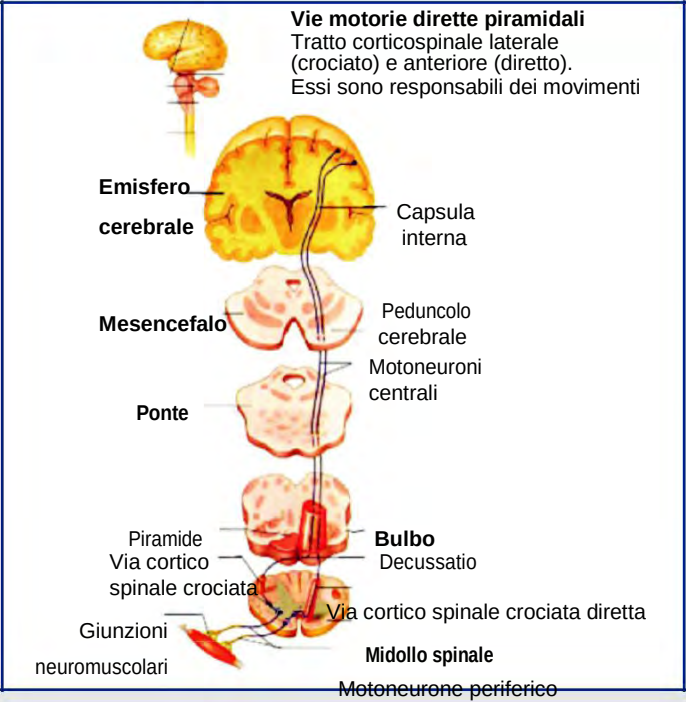
Sistema interessato	Sintomatologia
Nervo ottico	Neurite ottica retrobulbare
Via motoria	Deficit di forza degli arti; spasticità
Vie sensitive	Disturbi soggettivi e oggettivi delle sensibilità; segno di Lhermitte; atassia sensitiva
Cervelletto e vie cerebellari	Atassia, nistagmo, parola scandita
Tronco-encefalo (FLM)*	Oftalmoplegia internucleare
Vie vegetative	Disfunzioni sfinteriche e sessuali
Corteccia cerebrale	Deficit cognitivi

* FLM: Fascicolo Longitudinale Mediale

Tabella 2

SNC: VIE MOTORIE CORTICO-SPINALI O SISTEMA PIRAMIDALE

Gli impulsi motori somatici, inviati dall'area motoria del cervello, raggiungono le strutture periferiche attraverso due differenti neuroni di moto: il **primo**, detto anche primo motoneurone di moto o motoneurone centrale, e il **secondo**, detto secondo motoneurone o motoneurone periferico. Il motoneurone centrale, sia a livello del tronco-encefalo sia a livello del midollo spinale, si mette in contatto con il motoneurone periferico e, in questo modo, gli impulsi provenienti dall'area motoria raggiungono la periferia e, in particolare, la muscolatura volontaria determinandone la contrazione. Nello specifico, l'insieme degli assoni che prendono origine dal motoneurone centrale, collocato nella corteccia motoria dell'encefalo, costituiscono **la via piramidale** che si incrocia in massima parte (circa l'85 per cento) nel bulbo formando il **fascio piramidale crociato**. Questo spiega perché gli emisferi cerebrali controllano il lato opposto del nostro corpo. Solo una piccola parte delle vie piramidali, corrispondente a circa il 15 per cento, resta dallo stesso lato, costituendo il **fascio piramidale diretto** (figura sotto)



Principali segni e sintomi della Sclerosi Multipla

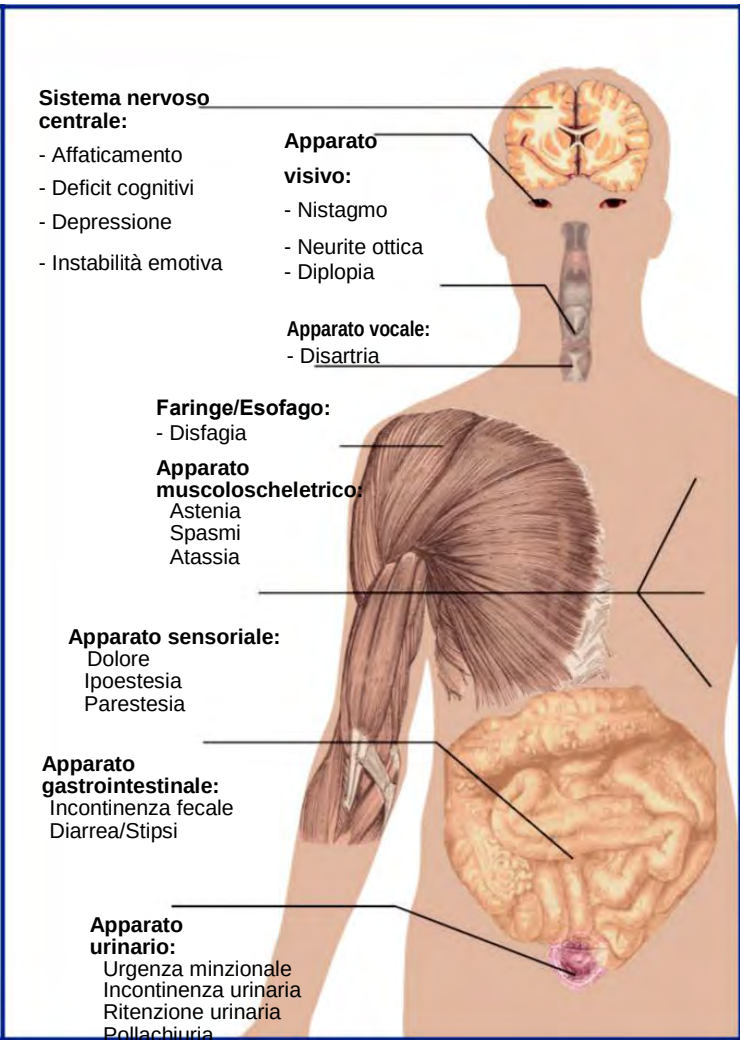


Figura 1

agli arti di uno stesso lato (**emiparesi**) o più raramente a un solo arto (**monoparesi**). I disturbi motori sono particolarmente evidenti nelle forme progressive di SM: la comparsa di una **paraparesi spastica progressiva** è la modalità di esordio più comune della forma primaria progressiva. All'esame obiettivo neurologico si rilevano riflessi tendinei molto vivaci, clono del pie-de e segno di Babinski. Talora compare precocemente anche spasticità che diventa più frequente nella fase di stabilizzazione della malattia.

Disturbi sensitivi

Sono molto frequenti sin dall'esordio della malattia, ma variabili nella loro presentazione. Sono causati da un interessamento della via spino-talamica, dei cordoni posteriori del midollo spinale o delle zone di ingresso delle radici posteriori dei nervi spinali. Possono essere sia di tipo **soggettivo** (parestesie sotto forma di formicolio o di sensazione di intorpidimento di un arto, oppure di costrizione a cintura o di corsetto nella regione toraco-addominale), sia di tipo **oggettivo** come ipoestesia tattile, disestesie, deficit della sensibilità profonda con riduzione della sensibilità vibratoria specie degli arti inferiori.

Il **segno di Lhermitte** consiste in una sensazione di scossa elettrica che si propaga lungo il rachide fino agli arti inferiori, indotta dai movimenti di fles-sione del capo. Questo sintomo, legato al coinvolgimento dei cordoni posteriori del midollo cervicale, è abbastanza frequente in corso di SM, anche se non è specifico per questa affezione, potendosi riscontrare in altre patologie che coinvolgono il midollo cervicale.

Neurite ottica retrobulbare (NOR)

una delle modalità di esordio più frequente. Si manifesta con una riduzione dell'acuità visiva riferita come sensazione di nebbia, associata spesso a dolori nei movimenti dei globi oculari, specie verso l'alto. Il deficit visivo può essere particolarmente grave fino all'**amaurosi** completa. L'esame del fondo oculare è per lo più normale; può essere invece alterata la percezione dei colori con una discromatopsia dell'asse verde-rosso. All'esame del campo visivo si riscontra uno scotoma centrale o paracentrale. Dopo circa 3-4 settimane, il 50 per cento dei pazienti va incontro a recupero completo dell'acuità visiva, mentre nel restante 50 per cento c'è un notevole miglioramento. Una alterazione del potenziale evocato visivo, con aumento della sua latenza, si può riscontrare anche in caso di guarigione clinica completa. Il reperto oftalmoscopico di pallore temporale della papilla è invece un esito tardivo della malattia. Il numero di soggetti con NOR che svilupperanno una SM è molto variabile nelle diverse casistiche. È del 30 per cento dopo cinque anni, in studi condotti negli Usa, mentre in Australia è del 40 per cento dopo una media di tredici anni di malattia. In Italia il tasso di conversione è del 13 per cento dopo due anni, del 30 dopo quattro e giunge quasi al 50 dopo dieci (Ghezzi et al., 2000).

Interessamento del tronco-encefalo

Un sintomo di più frequente riscontro è costituito dalla **diplopia**: si può realizzare per interessamento dei nervi oculomotori (III, IV e, più frequentemente, VI) oppure per un danno a carico del fascicolo longitudinale mediale (FLM) con oftalmoplegia internucleare (*figura 2*).

Una **nevralgia del trigemino** può verificarsi nell'1-2 per cento dei casi e può associarsi a un disturbo obiettivo della sensibilità nel territorio d'innervazione del nervo trigemino. La comparsa in un soggetto di giovane età di una nevralgia trigeminale deve far sospettare una SM. Il **VII nervo cranico** (nervo facciale) può essere invece interessato da una paralisi periferica, mentre la comparsa di vertigini e di ipoacusia è espressione di un danno a carico dell'VIII nervo cranico (nervo acustico) (*figura 2*).

Mielite trasversa

Rappresenta una modalità più rara di esordio rispetto alla neurite ottica. Si manifesta con paraparesi o paraplegia simmetrica o asimmetrica, parestesie, perdita della sensibilità profonda alle estremità inferiori, oppure deficit sensitivo con livello **metamerico** in relazione alla sede della lesione a carico del midollo spinale (*figura 3*). Possono essere presenti anche disfunzioni sfinteriche e segno di Babinski bilaterale. Spesso i disturbi sono di lieve entità con prevalenza dei sintomi sensitivi.

Disturbi cerebellari

L'interessamento del cervelletto o dei peduncoli cerebellari è un disturbo molto frequente sia all'esordio sia nell'ulteriore decorso della malattia. Si manifesta con atassia statica e dinamica (andatura atassica cerebellare), dismetria, tremore intenzionale, nistagmo e disartria. La classica **triade di**

Base encefalo con l'origine dei nervi cranici

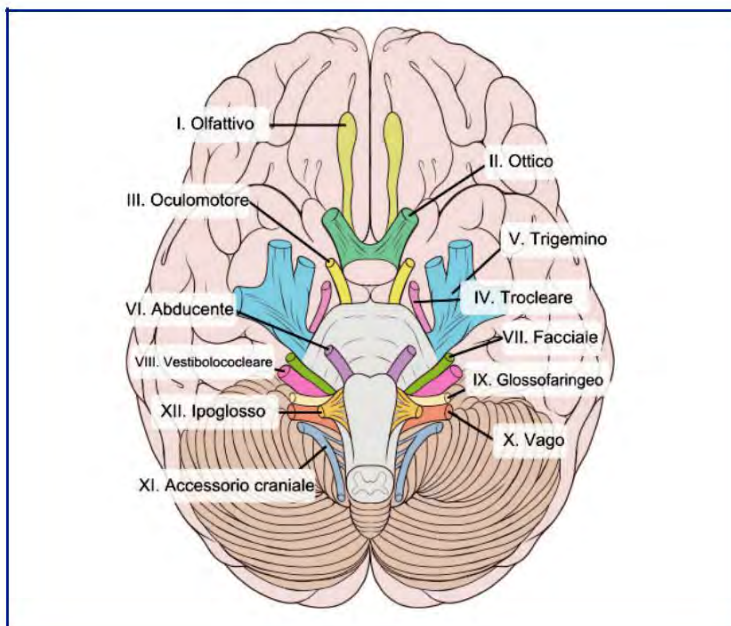


Figura 2

Charcot (uno dei primi autori a descrivere la malattia), caratterizzata da tremore intenzionale, parola scandita e nistagmo, è espressione di un danno cerebellare e si può osservare nelle fasi avanzate della malattia. Per il frequente e contemporaneo coinvolgimento in fase avanzata anche del sistema piramidale è comune riscontrare nei soggetti con SM un'andatura atasso-spastica.

Disturbi sfinterici e sessuali

La disfunzione vescicale si verifica in circa il 75 per cento dei pazienti durante il corso della malattia e può essere permanente in circa il 50 per cento dei casi. La minzione imperiosa (urgenza minzionale) è il disturbo sfinterico di più frequente riscontro, presente, a volte, anche in fase di esordio. Essa è causata da una **iperreflessia** del **muscolo detrusore** per perdita dell'inibizione centrale sui centri midollari, oppure da **dissinergia sfinterico-vescicale**. Durante la malattia possono anche comparire nicturia, pollachiuria, ritenzione urinaria e incontinenza. Oltre al danno funzionale, questi disturbi espongono il paziente al rischio di infezioni ripetute delle vie urinarie e col progredire della patologia anche il controllo vescicale peggiora. **A livello intestinale** è molto frequente la stipsi, mentre rara è l'incontinenza fecale. In circa il 40 per cento dei pazienti con SM si riscontrano disturbi dell'erezione, mentre nella donna sono più frequenti l'anorgasmia e la ridotta sensibilità dell'area perineale. Una diminuzione della libido è frequente in ambo i sessi.

Disturbi cognitivi

Un declino cognitivo è stato riscontrato nel 40-70 per cento dei pazienti sia in fase di esordio della malattia sia in fase tardiva (Chiaravalloti e DeLuca, 2008). Le funzioni cognitive maggiormente compromesse sono l'attenzione, la memoria a lungo termine, la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni visuo-spaziali e quelle esecutive. I deficit cognitivi sono più spesso

associati alla evoluzione clinica e alla gravità della malattia. Nelle forme di SM **recidivante-remittente (RR)**, vi è una minore compromissione cognitiva rispetto alle forme progressive.

Nel 10-20 per cento dei pazienti si può riscontrare una franca demenza sottocorticale. Sono stati anche descritti casi di SM a espressione puramente cognitiva, senza segni neurologici focali. Diversi studi hanno correlato i disturbi cognitivi a vari parametri encefalici come la perdita assonale, il volume cerebrale, il carico lesionale o alterazioni della sostanza bianca apparentemente normale.

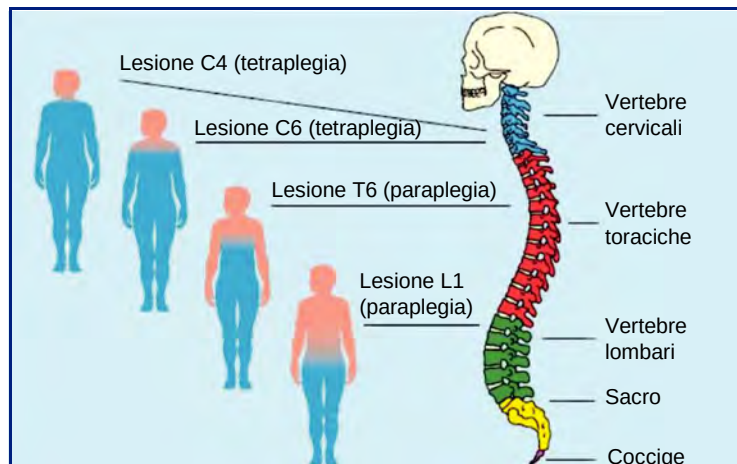
Disturbi psichici

La depressione del tono dell'umore è segnalata in circa il 60 per cento dei pazienti con SM. Essa si può riscontrare sia in fase iniziale di malattia sia in fase avanzata. Nel primo caso si tratta il più delle volte di una forma reattiva, mentre nel secondo caso essa è correlata a una disconnessione tra le aree corticali e sottocorticali causate da placche a carico della sostanza bianca frontale e parietale. Anche il **disturbo bipolare** è frequente nei pazienti con SM e, a volte, può precedere l'esordio della malattia. L'euforia descritta nella SM è caratterizzata da una sensazione di ottimismo che contrasta con il grado di disabilità: è più frequente nelle fasi avanzate della malattia ed è correlabile alle lesioni del lobo frontale e/o dei nuclei della base.

Disturbi parossistici

Possono essere di natura motoria, sensoriale o visiva di breve durata, con tendenza a ripetersi in modo stereotipato. Sono presenti in una percentuale oscillante tra il 4 e il 17 per cento dei pazienti con SM e sono causati da una diffusione eptica dello stimolo tra assoni adiacenti demielinizzati. Possono consistere in spasmi tonici, in parestesie, in nevralgia del trigemino, o in sensazioni dolorose o urenti. **Crisi epilettiche** sia di tipo focale che generalizzate possono riscontrarsi nell'1-8 per cento dei casi e sono correlate alla presenza di placche a livello corticale.

Differenti livelli lesionali con indicazione della sintomatologia motoria e sensitiva conseguente



Fonte: Carrieri et al., in press - Ed. Mediserve, Napoli-Milano

Figura 3

Fatica

Sintomo noto anche come astenia o *fatigue*, è presente in percentuale del 75-90 per cento dei pazienti con SM e può comparire in qualunque fase della malattia. La fatica può essere definita come una sensazione soggettiva di eccessiva stanchezza o di mancanza di energia fisica e/o mentale, non in relazione all'attività fisica espletata o al livello di disabilità, ma in grado di interferire in maniera significativa con le attività della vita quotidiana, sia fisiche sia mentali. Può essere presente anche quando il paziente è a riposo, esacerbata dal caldo e a sua volta può causare un aggravamento degli altri sintomi. La sua patogenesi è ancora sconosciuta, anche se viene ipotizzato un alterato controllo neurologico dell'attivazione muscolare.

SEGNI E SINTOMI NELLA FASE DI STABILIZZAZIONE DELLA MALATTIA

Dopo l'esordio, la SM può manifestarsi con differenti decorsi clinici come illustrato nel paragrafo seguente.

Per quanto riguarda invece le differenti strutture del SNC interessate, si può identificare, in metà circa dei pazienti, un quadro clinico, che potremmo definire di tipo misto o generalizzato, con segni di compromissione dei nervi ottici, del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale, soprattutto a carico dei cordoni posteriori e dei fasci piramidali.

Il secondo quadro più comune, riscontrabile in una percentuale che va dal 30 al 40 per cento dei casi, è la forma spinale, caratterizzata da deficit motori, spasticità e alterazioni della sensibilità profonda agli arti inferiori.

Un altro 5 per cento di casi presenta una forma cerebellare o ponte-bulbo-cerebellare, con atassia e disartria.

Una delle più comuni manifestazioni cliniche della SM, specie nella forma progressiva, è la **paraparesi spastica**, contraddistinta da compromissione più o meno grave della forza a carico degli arti inferiori, accompagnata da spasticità. Un sintomo molto frequente in questa fase di malattia è infatti proprio la **spasticità** che può essere presente sino all'84 per cento dei soggetti affetti (Rizzo et al, 2004). È più comune nei muscoli degli arti inferiori ed ha un effetto negativo sulla deambulazione. La spasticità è legata all'interessamento del **primo neurone di moto** ed è contraddistinta da una resistenza opposta all'allungamento muscolare in condizione di rilassamento. È accompagnata da vivacità dei riflessi tendinei, ipostenia, dolore, cloni, spasmi e la sua presenza può favorire la comparsa di ulcere da compressione.

DISTURBI COGNITIVI NELLA SM

soprattutto nella fase di stabilizzazione della SM che possono manifestarsi o aggravarsi i deficit cognitivi, con ampia variabilità tra un individuo e l'altro. I deficit cognitivi non sarebbero correlati né alla presenza di disabilità fisica, misurata tramite la **scala EDSS (Expanded Disability Status Scale)**, che misura il grado di disabilità, né alla durata di malattia. L'eventuale sviluppo di disfunzioni cognitive è probabilmente legato a fattori individuali e alla localizzazione delle lesioni (Rogers e Panegyres, 2007). La presenza di una compromissione cognitiva può essere dimostrata in tutte le forme di SM, sia *relapsing-remitting* sia *progressive*, e in tutte le fasi, sia in quelle più precoci sia in quelle più avanzate (Langdon 2011). Recenti evidenze hanno documentato la presenza di disfunzioni cognitive in un consistente numero di pazienti già all'esordio della malattia o nelle sue primissime fasi e perfino in soggetti con una sindrome clinicamente isolata, con percentuali variabili tra il 27 e il 45 per cento (Amato et al, 2010).

I disturbi della sfera cognitiva possono influenzare negativamente tutti gli aspetti della vita quotidiana tra cui la possibilità di costruire una famiglia, la vita sociale, l'opportunità di trovare e mantenere un impiego, la capacità di sottoporsi in maniera efficace alle terapie farmacologiche e/o riabilitative. Tutti questi fattori possono, nel complesso, incidere pesantemente sulla qualità della vita (Rogers e Panegyres, 2007).

I processi cognitivi più frequentemente interessati nel corso della SM sono:

- la *memoria a lungo termine*, intesa come la capacità di apprendere nuove informazioni e di richiamarle in un secondo momento. Le funzioni mnestiche sono le più coinvolte nella SM, potendo essere alterate nel 40-60 per cento dei pazienti (Rao et al., 1991). Il richiamo delle informazioni è particolarmente difficoltoso nei soggetti affetti da questa malattia.

- Il *processing speed*, ovvero la velocità nel ritenere e manipolare nuove informazioni. La sua riduzione sembra essere una delle più importanti caratteristiche del profilo neuropsicologico dei soggetti affetti da SM.

- Le *funzioni esecutive*, ovvero l'insieme di abilità cognitive richieste per comportamenti complessi e finalizzati a uno scopo, come la capacità di programmare, di prevedere gli esiti di un comportamento, di organizzazione delle abilità. Le funzioni esecutive sono coinvolte anche nell'astrazione e nella fluency verbale. Drew et al (2008) hanno dimostrato la presenza di tali deficit nel 17 per cento dei soggetti affetti.

Processi cognitivi non coinvolti risultano, al contrario, la ripetizione e le abilità verbali semplici, come la denominazione e la comprensione. Il deficit cognitivo globale con lo sviluppo di una vera e propria demenza è invece più raro nella SM (Chiaravalloti e De Luca 2008). Più di recente, anche con l'ausilio di particolari tecniche di RM, è stato dimostrato l'interessamento della sostanza grigia in corso di SM, oltre a una correlazione tra danno a carico della sostanza grigia, compromissione cognitiva e disabilità fisica (Messina e Patti, 2014).

DECORSO CLINICO

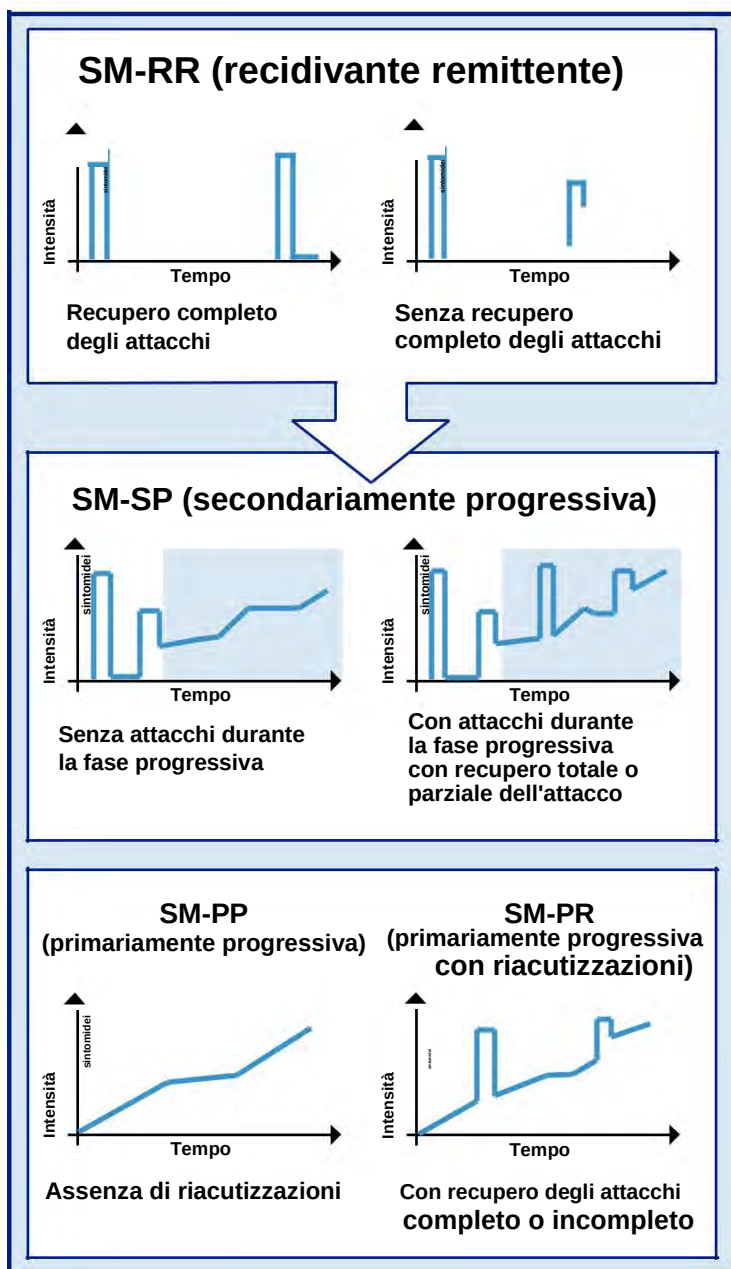
La fenomenologia clinica della SM è caratterizzata da due elementi fondamentali: la **ricaduta** (in inglese **relapse**) e la **progressione**. Per ricaduta s'intende la comparsa di nuovi sintomi neurologici, oppure la ricomparsa di un sintomo in precedenza regredito, oppure il peggioramento di quelli già esistenti, della durata di almeno 24 ore, non correlabile ad altra patologia. Per progressione s'intende, invece, un peggioramento lento e graduale del quadro clinico.

Sebbene il decorso clinico della SM sia molto variabile, è possibile classificare l'andamento della malattia nelle seguenti forme (figura 4):

- SM recidivante-remittente o *relapsing-remitting* (SM-RR),
- SM secondariamente progressiva (SM-SP),
- SM primariamente progressiva (SM-PP),
- SM progressiva con ricadute (SM-PR),
- SM benigna.

Forma SM-RR: è la forma clinica più frequente e interessa il 65-80 per cento dei pazienti, caratterizzata all'inizio da **ricadute** cliniche (dette anche attacchi o recidive) e da successive **remissioni**. La sintomatologia neurologica si può risolvere completamente, specie nelle fasi iniziali della malattia, o parzialmente, nell'arco di alcune settimane. Le successive ricadute si verificano a intervalli irregolari e non vi è progressione di malattia nell'intervallo tra le ricadute. La durata dei periodi intercritici è molto variabile, da mesi ad anni; nella maggior parte dei pazienti, la frequenza delle ricadute è inferiore a una all'anno e tende a ridursi nel decorso della malattia.

Sclerosi Multipla: varianti cliniche



Differente andamento temporale della SM. Un certo numero di casi della forma recidivante-remittente evolve in una forma secondariamente progressiva, dopo una fase transizionale

Figura 4

Forma SM-SP: in circa il 20-30 per cento dei pazienti la SM-RR evolve nel giro di dieci anni verso la forma SM-SP, caratterizzata dal progressivo peggioramento della sintomatologia neurologica, con o senza interposte ricadute, dopo un periodo variabile di decorso recidivante-remittente.

Forma SM-PP: il 5-10 per cento dei pazienti presenta sin dal suo esordio una forma SM-PP, caratterizzata da esordio lento e insidioso, privo di ricadute e una progressione della disabilità continua e lineare, con occasionali *plateau*. L'età di esordio delle forme SM-PP è, in genere, superiore di circa dieci anni rispetto a quella delle forme SM-RR. La presentazione clinica più

comune è una paraparesi spastica progressiva, spesso asimmetrica, asso-ciata ad atassia sensitiva per danno midollare progressivo. In alcuni casi si può osservare un'atassia cerebellare anch'essa progressiva.

Forma SM-PR: un 10 per cento dei pazienti, presenta una forma di malattia caratterizzata da andamento progressivo *ab initio* con ricadute. In questa forma, nell'ambito di un andamento progressivo, si verificano delle ricadute con parziale recupero della sintomatologia neurologica. I periodi compresi tra le ricadute sono caratterizzati da una progressione continua della disabilità.

Forma benigna: sempre nell'ambito della SM-RR, esiste un sottogruppo di SM, che va sotto il nome di "forma benigna" e che rappresenta circa il 10 per cento di tutte le forme di SM. È caratterizzata da un intervallo molto ampio tra una ricaduta e quella successiva e da una disabilità minima anche a distanza di molti anni dall'esordio della malattia (EDSS < 3 dopo dieci anni di malattia). Ricordiamo infine la cosiddetta **Sindrome Clinicamente Isolata o CIS** (*Clinical Isolated Syndrome*), caratterizzata da un singolo sintomo neurologico, causato da un'unica lesione demielinizzante, oppure da più sintomi neurologici legati a lesioni demielinizzanti contemporanee. Questa forma può rimanere invariata nel tempo o trasformarsi in SM.

FATTORI PROGNOSTICI

I fattori, favorevoli o sfavorevoli, che all'esordio della malattia possono far ipotizzare la possibile evoluzione della malattia, sono elencati nella **tabella 3**.

Fattori prognostici nella SM

FAVOREVOLI	SFAVOREVOLI
Genere femminile	Genere maschile
Esordio in giovane età	Esordio in età avanzata
Esordio monosintomatico	Esordio polisintomatico
Recupero completo dopo il primo attacco	Recupero incompleto dopo il primo attacco
Bassa frequenza di ricadute nelle fasi iniziali di malattia	Alta frequenza di ricadute nelle fasi iniziali di malattia
Livello di disabilità di media entità raggiunto in tempi lunghi	Livello di disabilità di media entità raggiunto in tempi brevi

Tabella 3

GLOSSARIO

- ♦ **Afasia:** alterazione o perdita della capacità di usare il linguaggio, oppure di comprendere il linguaggio scritto e parlato, come conseguenza di una lesione cerebrale, in assenza di difetti della fonazione o dell'articolazione delle parole. Può essere di tipo motorio, con difficoltà a tradurre il pensiero in linguaggio, oppure sensoriale con impossibilità a comprendere il significato delle parole. L'*afasia nominum* è invece la difficoltà a trovare il nome o la parola corretta per definire una persona o un oggetto; la parola corretta viene sostituita da un termine *passee-partout* come coso, cosa o con frasi descrittive.
- ♦ **Amaurosi:** perdita completa della vista senza alterazione dei mezzi visivi
- ♦ **Andatura atasso-spastica:** misto di andatura atassica e spastica che si osserva talvolta nella Sclerosi Multipla e nelle patologie del midollo spinale.
- ♦ **Astenia:** sensazione di mancanza di forze.
- ♦ **Atassia:** difficoltà nella deambulazione che risulta possibile solo con base di appoggio allargata e barcollamento (cosiddetta andatura da ubriaco). Difficoltà nel mantenere la postura o la posizione eretta o di eseguire movimenti o di deambulare in assenza di paralisi.
- ♦ **Clono del piede:** rapida successione di contrazioni dei muscoli estensori e flessori del piede. È un segno di lesione piramidale.
- ♦ **Depressione del tono dell'umore:** alterazione del tono dell'umore con sensazione di tristezza e pessimismo, riduzione di interesse per le attività lavorative o ludiche, sentimenti di autosvalutazione e disistima. Viene distinta una forma maggiore (più grave) da una forma distimica o reattiva (più lieve).
- ♦ **Diffusione efaptica:** condizione di un impulso nervoso attraverso un'efapsi. Efapsi: punto di contatto laterale tra fibre nervose (diverso dalla sinapsi) attraverso cui gli impulsi vengono condotti direttamente attraverso le membrane nervose da una fibra all'altra.
- ♦ **Diplopia:** percezione di due immagini per un solo oggetto.
- ♦ **Disartria:** disturbo dell'articolazione della parola dovuto a un'alterata coordinazione dei muscoli fonatori, per interessamento centrale (come nelle paralisi pseudobulbari), periferico (da coinvolgimento degli ultimi nervi cranici) o cerebellare. Il paziente è in grado di formulare frasi complesse, ma le parole possono risultare incomprensibili. Nel caso della Sclerosi Multipla la disartria è soprattutto di natura cerebellare: cosiddetta parola scandita
- ♦ **Expanded Disability Status Scale (EDSS, Scala di Invalidità Espansa):** è una scala che ha lo scopo di valutare il livello di disabilità delle persone con Sclerosi Multipla; va da 0, corrispondente a un esame neurologico normale, a 10. Il punteggio si ottiene sommando i punteggi parziali dei diversi sistemi funzionali legati all'attività del sistema nervoso (piramidale, cerebellare, sfinterica eccetera).

- ♦ **Emiparesi:** paresi limitata a una metà del corpo.
- ♦ **Ipertonia:** aumento del tono muscolare; può essere di tipo piramidale da interessamento delle vie cortico-spinali, con coinvolgimento dei muscoli antigravitari (spasticità), come nell'ictus, oppure extrapiramidale con interessamento contemporaneo dei muscoli flessori ed estensori (rigidità), come nella malattia di Parkinson.
- ♦ **Ipoestesia o anestesia:** riduzione o assenza della sensibilità.
- ♦ **Ipostenia:** stato di affaticamento fisico.
- ♦ **Lesioni demielinizzanti o placche:** aree del tessuto nervoso in cui si è innescato un processo infiammatorio con successiva demielinizzazione.
- ♦ **Malattia autoimmune:** condizione patologica provocata da una reazione immunitaria diretta contro costituenti propri dell'organismo che vengono erroneamente "identificati" come agenti estranei e pericolosi. La Sclerosi Multipla è una malattia autoimmune a carico del sistema nervoso centrale
- ♦ **Nicturia:** minzione notturna.
- ♦ **Nistagmo:** movimenti rapidi e involontari dei globi oculari che possono essere orizzontali, verticali, rotatori, oppure misti di due varietà.
- ♦ **Paralisi o Plegia:** assenza della motilità muscolare volontaria; la paralisi centrale è legata all'interessamento del primo neurone di moto; nella paralisi periferica è coinvolto il secondo neurone di moto. Emiplegia è l'interessamento degli arti di uno stesso lato, paraplegia è l'interessamento degli arti inferiori.
- ♦ **Paraparesi:** paresi o parziale paralisi a carico degli arti inferiori.
- ♦ **Paresi:** riduzione della motilità muscolare volontaria.
- ♦ **Parestesia:** disturbo soggettivo della sensibilità superficiale che viene avvertito come formicolio, addormentamento o punture di spillo.
- ♦ **Rigidità:** ipertonia muscolare plastica che coinvolge contemporaneamente i muscoli agonisti e antagonisti; tipica della malattia di Parkinson.
- ♦ **Scotoma:** area di assenza o di riduzione visiva senza altre alterazioni del campo visivo.
- ♦ **Segno di Babinski:** la stimolazione della pianta del piede con un oggetto a punta smussa determina la dorsiflessione dell'alluce e l'apertura a ventaglio delle altre quattro dita del piede: è indice di lesione a carico delle vie piramidali. In condizione di normalità la stimolazione della pianta del piede determina una flessione plantare di tutte e cinque le dita del piede.
- ♦ **Spasticità:** aumento del tono muscolare, con accentuazione dei riflessi tendinei.
- ♦ **Segno di Lhermitte:** sensazione di scarica elettrica che percorre dall'alto in basso la colonna vertebrale e gli arti inferiori, provocata dalla flessione del capo.
- ♦ **Tono muscolare:** è la resistenza passiva alla mobilitazione degli arti. È legata all'attività delle fibrocellule muscolari.

Indicativi di una **prognosi migliore** sono l'esordio della malattia in età giovanile, ma non infantile, con sintomi sensitivi isolati o con neurite ottica retrobulbare, un lungo intervallo tra l'esordio e la seconda ricaduta, il genere femminile e l'assenza di disabilità dopo cinque anni dall'esordio.

Indirizzano, invece, verso una **prognosi peggiore** le CIS multifocali, l'esordio in età avanzata, l'interessamento dei sistemi piramidale e/o cerebellare, un alto tasso di recidive nei primi due-cinque anni di malattia, una disabilità residua a cinque anni e il genere maschile.

L'apporto della Risonanza Magnetica (RM) nella formulazione della prognosi è determinante. Può essere dato un chiaro valore predittivo del grado di disabilità in base al numero delle lesioni cerebrali presenti alla RM all'esordio.

Oltre il 50 per cento dei pazienti muore per la malattia o per complicanze associate correlate, ma la SM deve essere considerata una malattia grave più per la disabilità che comporta che per la riduzione delle aspettative di vita.

Alcuni eventi comuni nella vita dei pazienti possono influenzare il decorso della

malattia. È ormai acclarato che la frequenza delle ricadute si riduce in corso di gravidanza, specie nel terzo trimestre, mentre il **puerperio** tende ad associarsi a un maggior numero di ricadute. I contraccettivi orali, al contrario, non sembrano avere alcuna influenza sul decorso della malattia. Relativamente alle **vaccinazioni** i dati non sono univoci; tuttavia, in linea teorica, considerando che le malattie virali possono favorire una ricaduta, ogni caso dovrà essere singolarmente valutato, anche in funzione del tipo di vaccinazione, delle condizioni generali del paziente, della terapia in corso e del rischio di malattia in assenza della protezione fornita da quel determinato vaccino. Per quanto riguarda la necessità di **interventi chirurgici**, non sussistono controindicazioni per il tipo di anestesia, sia generale, sia peridurale.

Anche la **temperatura corporea** può svolgere un ruolo nell'andamento della malattia: infatti, un aumento della temperatura corporea si associa a un peggioramento transitorio della sintomatologia (fenomeno di Uhthoff) o a un'accentuazione dell'affaticamento fisico.

TEST

CHE COS'È LA SPASTICITÀ?

- a) Un aumento del tono muscolare
- b) Una riduzione della forza agli arti di un emilato
 - Uno sbandamento durante la marcia
 - Una sensazione di mancanza di forza

CHE COS'È UNA SCLEROSI MULTIPLA DI TIPO SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA?

Una forma di Sclerosi Multipla di tipo progressivo dopo una iniziale forma recidivate-remittente
 Una forma di Sclerosi Multipla progressiva sin dall'esordio
 Una forma di Sclerosi Multipla con un deficit di forza progressivo
 Una forma di Sclerosi Multipla che si manifesta con progressivo coinvolgimento cerebellare

CHE COS'È LA SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA O CIS?

Una patologia caratterizzata da più sintomi neurologici legati a lesioni demielinizzanti contemporanee.
 Una forma di sclerosi multipla di tipo benigno
 Una forma di patologia demielinizzante che non progredirà mai verso la sclerosi multipla
 Un singolo episodio demielinizzante in corso di sclerosi multipla

FATTORI CHE POSSONO FAR IPOTIZZARE UN ANDAMENTO FAVOREVOLE DELLA MALATTIA SONO:

Genere femminile, esordio in giovane età, esordio monosintomatico
 Genere maschile, esordio in giovane età, esordio monosintomatico
 Genere femminile, recupero incompleto dopo il primo attacco, esordio in giovane età
 Genere femminile, esordio in età avanzata, esordio polisintomatico

QUALE AFFERMAZIONE È VERITIERA?

In corso di gravidanza si osserva un minor numero di ricadute
 In corso di gravidanza vi è un incremento delle ricadute
 Nel puerperio vi è un minor numero di ricadute
 I contraccettivi orali sono controindicati in corso di sclerosi multipla

QUALI SONO I TRE SEGNI TIPICI IN CORSO DI LESIONE CEREABELLARE?

Atassia, nistagmo, parola scandita
 Atassia, paraparesi, vertigini
 Paraparesi, urgenza minzionale, afasia
 Afasia, spasticità, emiparesi

MODULO 4

Sclerosi Multipla: criteri e tecniche diagnostiche, scale di valutazione di disabilità

ABSTRACT

In questo modulo vengono espone le tecniche strumentali e di laboratorio utili nella diagnosi di Sclerosi Multipla. Vengono in particolare sottolineate l'importanza oggi assunta dalla Risonanza Magnetica nella diagnosi della malattia e le nuove conoscenze sulla distribuzione all'interno del Sistema nervoso centrale delle lesioni demielinizzanti e sulle tecniche di *imaging* più promettenti. Il modulo termina con l'illustrazione delle principali scale di valutazione della malattia sia in termini di disabilità sia di qualità di vita

Pietro Biagio Carrieri¹, Giuseppe Orefice¹,
Maria Petracca^{1,2}, Matilde Inglese²

¹Dipartimento di Neuroscienze,
scienze riproduttive e odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

²Department of Neurology, Radiology
and Neurosciences, Mount Sinai School
of Medicine, New York, NY USA

CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi di **Sclerosi Multipla (SM)** è di natura clinica e si basa su un'accurata anamnesi, un attento esame obiettivo e sull'esecuzione di una serie di test paraclinici di supporto come la **Risonanza Magnetica (RM)**. Altri test sono rappresentati dall'esame del liquor e dallo studio dei potenziali evocati, in particolare quelli visivi (PEV). I PEV, che possono dimostrare un ritardo nella conduzione nervosa delle vie ottiche, quale esito, per esempio, di una neurite ottica retro-bulbare, hanno perso negli ultimi anni molto della loro importanza. Attualmente i criteri diagnostici più utilizzati per la diagnosi di SM sono quelli di McDonald et al. (2001), rivisti nel 2005 e nel 2011.

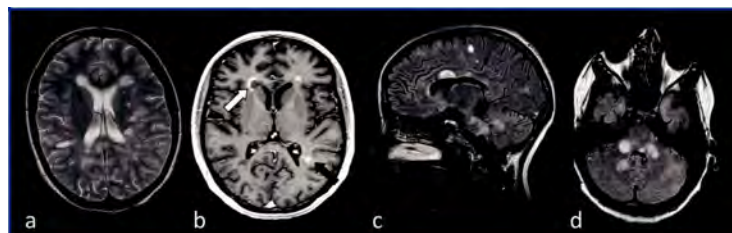
RISONANZA MAGNETICA (RM): DIAGNOSTICA CONVENZIONALE

Grazie alla sua estrema sensibilità nell'individuare le lesioni tipiche della SM, la RM è il test paraclinico più utilizzato a supporto della diagnosi di SM. Tali lesioni, visibili come iperintensità nelle sequenze T2 pesate e/o in FLAIR (*fluid at-tenuated inversion recovery*), rappresentano il correlato neuro-radiologico di un evento infiammatorio focale. Sebbene esse non siano patognomoniche, alcuni aspetti morfologici e di sede risultano tipici della SM, come la distribuzione prevalentemente peri-venosa dei *foci* intracerebrali. La forma ovoidale

tipica delle lesioni peri-vascolari, adiacenti al corpo calloso e perpendicolari all'asse maggiore dei ventricoli laterali (le cosiddette *Dawson fingers*). Sedi tipiche di localizzazione delle lesioni nell'ambito della sostanza bianca sono quelle **infratentoriale, peri-callosa, iuxta-corticale e temporale** (figura 1). Le lesioni captanti il mezzo di contrasto (viene utilizzato il **gadolinio** come mezzo di

contrasto), visualizzate nelle sequenze T1 pesate dopo contrasto, riflettono la presenza di un'alterata permeabilità delle barriera emato-encefalica e possono precedere lo sviluppo di lesioni visibili in T2 e/o i sintomi clinici. Il *pattern* di captazione del mezzo di contrasto è variabile e può apparire omogeneo, ad anello o nodulare. In fase iniziale, le lesioni appaiono generalmente nodulari, per poi evolvere in una forma ad anello o ad arco. Il trattamento steroideo in fase acuta può modificare il loro aspetto o abolire la captazione di mezzo di contrasto. La captazione del mezzo di contrasto aumenta la specificità della diagnosi di SM in

Sedi tipiche di localizzazione delle lesioni demielinizzanti in corso di SM



In (a) tipica distribuzione periventricolare di lesioni demielinizzanti su una immagine pesata in T2. In (b) la corrispondente immagine pesata in T1 dopo mezzo di contrasto mostra un pattern di captazione del mezzo di contrasto nodulare (freccia nera) e ad arco (freccia bianca). In (c) e (d) tipica distribuzione delle lesioni nell'ambito del corpo calloso e del peduncolo cerebellare su una immagine FLAIR.

Figura 1

Criteri RM per la disseminazione spaziale e temporale

	Disseminazione nello spazio	Disseminazione nel tempo
McDonald 2001	♦ ≥3 dei seguenti: - 9 lesioni in T2 o 1 lesione Gd+ (captante il gadolinio - Gd); - ≥3 lesioni periventricolari; - ≥1 lesione in fossa cranica posteriore; - ≥1 lesione juxtacorticale; ♦ 1 lesione midollare può sostituire 1 lesione encefalica.	♦ 1 lesione Gd+ dopo ≥3 mesi dall'esordio clinico; ♦ 1 nuova lesione in T2 rispetto a una RM praticata ≥3 mesi dall'esordio clinico.
McDonald 2005	♦ ≥3 dei seguenti: - 9 lesioni in T2 o 1 lesione Gd+; - ≥3 lesioni periventricolari; - ≥1 lesione in fossa cranica posteriore; - ≥1 lesione juxtacorticale; ♦ 1 lesione midollare può sostituire 1 lesione sottotentoriale.	♦ 1 lesione Gd+ dopo ≥3 mesi dall'esordio clinico; ♦ 1 nuova lesione in T2 rispetto a una RM praticata ≥30 giorni dall'esordio clinico.
McDonald 2010	♦ ≥1 lesione in ≥2 sedi tipiche: - periventricolare - juxtacorticale - fossa cranica posteriore - midollo spinale	♦ 1 nuova lesione in T2 su una RM di <i>follow-up</i> indipendentemente dall'intervallo temporale rispetto alla prima RM

Tabella 1

presenza di multiple **iperintensità** in T2, in quanto la contemporanea presenza di lesioni captanti e non captanti rende improbabili altre diagnosi. Circa il 65-80 per cento delle lesioni captanti appaiono ipointense in fase acuta nelle immagini T1 pesate pre-contrasto, per poi evolvere in lesioni isointense alla sostanza bianca apparentemente normale al termine delle prese di contrasto. Una percentuale compresa tra il 14 e il 41 per cento delle lesioni ipointense rimane tale anche al termine della fase acuta: queste lesioni vengono definite **buchi neri** e rappresentano la combinazione di demielinizzazione e di perdita assonale.

Il **midollo spinale** è un'altra sede tipica di localizzazione delle lesioni infiammatorie della SM e il suo interessamento gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della disabilità clinica. All'analisi *post mortem*, circa l'86 per cento dei pazienti affetti da SM hanno lesioni del midollo spinale; esse sono più frequenti nella porzione cervicale e generalmente occupano meno della metà della sezione trasversa del midollo e non si estendono per più di due segmenti vertebrali in lunghezza. In fase acuta le lesioni midollari possono causare ri-gonfiamento del midollo stesso e captare il mezzo di contrasto. Classicamente la diagnosi di SM richiede l'evidenza di **lesioni del SNC disseminate** nello spazio (**DIS**) e nel tempo (**DIT**), vale a dire più di un episodio clinico con il coinvolgimento di più di un'area cerebrale. Circa due terzi dei pazienti che presentano un singolo episodio di sospetta natura demielinizzante, come nella CIS (Sindrome Clinicamente Isolata), mostrano alla RM lesioni della sostanza bianca indistinguibili da quelle proprie della SM. Poiché la presenza di tali lesioni aumenta la probabilità di sviluppare una SM clinicamente definita, specifiche caratteristiche per la dimostrazione della disseminazione spaziale e temporale (DIS e DIT) sono state incluse nei criteri diagnostici per la SM a partire dal 2001 (McDonald et al.). Secondo questa prima versione dei criteri di McDonald, la RM così come l'analisi del liquor e l'esecuzione dei PEV contribuiscono alla diagnosi, consentendo l'individuazione di **tre categorie di SM**:

- ♦ **SM possibile;**
- ♦ **SM;**
- ♦ **non SM.**

Per quanto riguarda la disseminazione spaziale, i criteri di McDonald assorbiti nei criteri RM di Barkhof-Tintore che richiedono la presenza di **tre dei seguenti quattro elementi**:

- ♦ almeno una lesione captante mezzo di contrasto o 9 lesioni iperintense in T2;
- ♦ almeno una lesione sottotentoriale;
- ♦ almeno una lesione juxtacorticale;
- ♦ almeno tre lesioni periventricolari.

Una lesione midollare può sostituire una qualunque lesione cerebrale. Per quanto riguarda la **DIT**, la presenza di una nuova lesione captante mezzo di contrasto in una RM cerebrale praticata a tre mesi di distanza dal primo evento clinico è indicativa di un nuovo episodio infiammatorio a carico del SNC, poiché la finestra di captazione del gadolinio è generalmente inferiore alle sei settimane. Se nella RM praticata a tre mesi non ci sono lesioni captanti, ma una nuova lesione in T2, è necessario ripetere una nuova RM dopo altri tre mesi per dimostrare la presenza di una ulteriore lesione in T2 o di una lesione captante (*tabella 1*).

Nella SM primariamente progressiva (PP), in presenza di bande oligoclonali liquorali, la DIS può essere dimostrata dalla RM o dalla presenza di un PEV alterato e la DIT dalla RM o dalla progressione clinica della disabilità in modo continuo per un anno. La sensibilità e specificità dei criteri di McDonald del 2001 raggiungevano rispettivamente il 47 e il 91 per cento. Alla luce di studi successivi, i **criteri sono stati rivisitati nel 2005** (Polman et al, 2005); rispetto al 2001 nei nuovi criteri multiple **lesioni spinali** possono sostituire un pari numero di lesioni encefaliche e le lesioni midollari vengono equiparate a quelle **infratentoriali**. Per la DIT inoltre, i criteri 2005 considerano valida l'insorgenza di una nuova lesione in T2 a distanza di più di 1 mese dall'esordio clinico (*tabella 1*). Per la diagnosi di **SM Primariamente Progressiva** è necessaria la progressione clinica per un anno, associata a due dei seguenti criteri:

- ♦ DIS dimostrata da almeno 2 lesioni midollari o 9 lesioni cerebrali in T2;
- ♦ 4-8 lesioni encefaliche più anomalie dei PEV;
- ♦ presenza di bande oligoclonali liquorali.

La sensibilità e la specificità dei criteri di McDonald, rivisti nel 2005, raggiunsero rispettivamente il 60 e l'88 per cento.

I criteri diagnostici sono stati ulteriormente rivisti nel 2010 (Polman et al. 2010), allo scopo di consentire una diagnosi più precoce di SM. In quest'ultima versione dei criteri di McDonald, la DIS può essere confermata dalla presenza di una lesione in T2 in almeno 2 delle 4 sedi tipiche: juxtacorticale, periven-tricolare, fossa cranica posteriore e midollo spinale. La simultanea presenza di lesioni captanti e non captanti alla RM basale è sufficiente per comprovare la DIT. Inoltre, una nuova lesione in T2, identificata su una seconda RM e praticata a qualunque distanza di tempo dal primo episodio clinico, può essere utilizzata per confermare la DIT (tabella 1).

Sempre secondo i criteri diagnostici del 2010, la diagnosi di SM PP richiede la progressione clinica per un anno (determinata in modo prospettico o retro-spettivo) più due dei seguenti criteri:

- DIS encefalica basata sulla presenza di ≥ 1 lesione in T2 in almeno 1 area tipica (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale);
- DIS midollare evidenziata da ≥ 2 lesioni in T2 nel midollo;
- bande oligoclonali e/o aumento dell' IgG index nel liquor.

La sensibilità e specificità dei criteri di McDonald 2010 raggiungono rispettivamente il 72 e l'87 per cento.

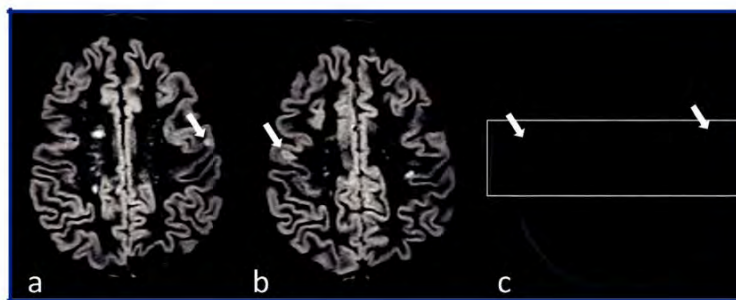
LESIONI CORTICALI E RISONANZA MAGNETICA

Sebbene la SM sia tradizionalmente considerata una patologia della **so-stanza bianca**, nel corso dell'ultima decade il coinvolgimento della **sostanza grigia** è diventato via via più evidente. L'interessamento della sostanza grigia è presente fin dagli stadi più precoci e si accumula con il progredire della patologia.

Poiché sia la demielinizzazione focale sia quella diffusa della sostanza grigia sono difficilmente rilevabili con le tecniche di RM convenzionale i primi resoconti sull'esteso coinvolgimento della sostanza grigia derivano da **analisi immunoistochimiche**. All'esame istopatologico la patologia della sostanza grigia è caratterizzata da demielinizzazione focale, attivazione microgliale con scarso infiltrato infiammatorio, infiltrazione di linfociti e deterioramento della barriera emato-encefalica. Lesioni della **sostanza grigia** sono frequentemente descritte negli studi *post mortem*, ma a causa della loro dimensione, delle loro caratteristiche di rilassamento e dell'effetto di volume parziale del liquor, esse non vengono generalmente colte nelle sequenze T2 pesate dei comuni **scanner clinici**. Recentemente sono state sviluppate nuove metodiche di RM per migliorare l'identificazione delle **lesioni corticali**, tra cui la **Double Inversion Recovery (DIR)** che, attenuando il segnale della sostanza bianca e del liquor, aumenta la sensibilità nella visualizzazione delle lesioni della sostanza grigia. Come già riportato nel modulo precedente, diversi studi hanno dimostrato l'associazione del carico **lesionale corticale** con la **disabilità fisica** e la **compromissione cognitiva**, evidenziandone la rilevanza clinica, che sembra essere superiore all'impatto del carico lesionale della sostanza bianca e dell'atrofia cerebrale globale. Recentemente è stato anche riportato che l'accuratezza della dimostrazione della DIS

aumentata quando viene presa in considerazione la presenza di lesioni corticali alla RM basale di pazienti con CIS. Nonostante l'elevata specificità, la DIR è meno sensibile nella identificazione delle lesioni corticali rispetto all'analisi istopatologica. In ogni caso, l'uso combinato della DIR e di altre sequenze come la **Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR)** aumenta la sensibilità e l'accuratezza dell'identificazione delle lesioni corticali. Recenti

Nuove tecniche di RM encefalica



Lesioni corticali evidenziate su una immagine DIR (a, b) e PSIR (c): le frecce indicano rispettivamente una lesione intracorticale e una lesione leucocorticale.

Figura 2

studi hanno dimostrato che la PSIR offre una migliore risoluzione spaziale e una più elevata sensibilità rispetto alla DIR, ma tali rilievi mancano allo stato di conferma istopatologica *post mortem* (figura 2).

TECNICHE AVANZATE DI RM QUANTITATIVA

In pazienti con SM clinicamente definita, l'associazione tra lesioni **visibili in T2** e manifestazioni cliniche della patologia è, nel migliore dei casi, modesta. Ciò è dovuto alla relativa mancanza di specificità della RM convenzionale agli eterogenei substrati patologici della SM e alla mancanza di sensibilità al danno microscopico diffuso del tessuto cerebrale apparentemente normale. Queste limitazioni sono in parte superate da tecniche quantitative, metaboliche e funzionali di RM che consentono di analizzare e quantificare il livello di danno al di fuori delle lesioni focali della sostanza bianca.

Misurazione del volume cerebrale

La riduzione del volume cerebrale è ormai riconosciuta come un'importante caratteristica della patologia, che inizia allo stadio di CIS per poi continuare lungo tutto il decorso della malattia: in tal senso misure dell'atrofia cerebrale globale e regionale si sono dimostrate molto utili per lo studio della progressione della SM. In particolare, l'atrofia della sostanza grigia è maggiormente associata con la disabilità neurologica e il deterioramento cognitivo rispetto agli altri parametri RM (volume delle lesioni in T2 e T1 e atrofia della sostanza bianca). Sebbene l'atrofia della sostanza grigia sia emersa come un promettente **marker** per la neuro-degenerazione, i suoi substrati patologici non sono completamente chiari. Il contributo del **danno diretto**, legato alla presenza delle lesioni corticali, e del **danno indiretto**, legato alla sofferenza della sostanza bianca, non sono ancora stati determinati in modo definitivo.

Diffusion tensor imaging (DTI)

Lo studio del parenchima cerebrale mediante **Diffusion Tensor Imaging (DTI)** consente la valutazione delle proprietà strutturali microscopiche del tessuto cerebrale. I parametri comunemente misurati sono:

- **mean diffusivity (MD)**, che riflette l'integrità cellulare;
- **fractional anisotropy (FA)**, che riflette l'integrità e la direzionalità delle fibre;
- **radial diffusivity (RD)**, che fornisce una misura specifica dell'integrità della mielina;

RISONANZA MAGNETICA

La **risonanza magnetica (RM)** sfrutta le proprietà magnetiche dei protoni contenuti nelle molecole d'acqua, largamente rappresentati nel nostro organismo, per ottenere immagini di diversi organi e tessuti. Il termine nucleare con cui la RM viene talora definita non ha alcuna relazione con tecniche di Medicina Nucleare o con l'utilizzo di radiazioni ionizzanti e pertanto viene oggi abitualmente omissso, anche per ragioni di *marketing*.

Principi

La RM viene eseguita sistemando il paziente all'interno di un "tubo" nel quale si può originare un potente campo magnetico che provoca un allineamento, nella direzione dello stesso campo magnetico, dei **protoni** dei tessuti studiati e, in particolar modo, dei **protoni dell'acqua**, che sono quelli maggiormente rappresentati. Ciascun protone è caratterizzato da un movimento di rotazione su se stesso (*spin*) ed è così in grado di generare un campo magnetico "microscopico" orientato casualmente. L'applicazione di un importante campo magnetico esterno stazionario (B0) determinerà l'allineamento dell'asse di tutti i protoni lungo il campo magnetico stesso: tale allineamento potrà avvenire nella stessa direzione di B0 con basso livello energetico oppure nella direzione opposta, con livello energetico elevato. Il paziente viene successivamente irradiato con una serie di **impulsi di radio frequenze (IRF)** che provocano la risonanza dei protoni e invertono il loro allineamento. I nuclei protonici dopo ogni impulso "riemettono" energia; le riemissioni vengono misurate dal tomografo che è in grado di stabilire la localizzazione spaziale delle sorgenti delle microonde riemesse. La sospensione degli IRF determina un ripristino, nei protoni stimolati, delle condizioni pre-esistenti attraverso cessione di energia che viene così rilevata dalla sorgente degli IRF, questa volta in funzione di detettore. Lo stato di ripristino viene definito **rilassamento**. Il rilassamento dei protoni avviene con due costanti di tempo distinte, definite **T1** e **T2**. Le immagini T1 corrispondono al tempo di **rilassamento longitudinale**, tempo necessario ai protoni per ritornare alle condizioni di equilibrio iniziale, con cessione di energia. Questo tempo è molto variabile anche in relazione alle dimensioni delle molecole che si intendono studiare, oscillando tra 300 e 700 millisecondi. Nelle immagini T1 il **liquor è scuro**, i **lipidi brillanti** e il **tessuto osseo chiaro**, mentre il SNC ha un segnale di intensità intermedia (*figura A e B*). Il T2, detto anche tempo di **rilassamento trasversale**, corrisponde al tempo impiegato dai protoni per desincronizzarsi con annullamento della magnetizzazione trasversale. Nei tessuti biologici il T2 è compreso tra 50 e 150 millisecondi; i **liquidi** e i tessuti molto idratati appaiono **bianchi** brillanti nelle immagini relative e il tessuto osseo grigio scuro (*figura C*).

Ricordiamo infine le immagini di **densità protonica (DP)**, legate appunto alla densità dei protoni con spin per unità di volume in un determinato tessuto, con una risoluzione tuttavia inferiore alle immagini T1 o T2. Nelle immagini RM l'intensità del segnale riflette non soltanto la densità dei nuclei del tessuto studiato, ma anche altri aspetti biologici, quali lo stato di idratazione, il contenuto di grassi, la viscosità, la presenza di composti paramagnetici o la temperatura; per tali motivi la RM può essere definito un **esame multiparametrico**. Inoltre, modificando alcuni parametri dello strumento diagnostico quali la frequenza, il tempo di emissione dell'impulso eccitante oppure il tempo intercorso per ottenere l'impulso in ritorno, è possibile ottenere differenti tipi di rilevazioni e selezionare il livello di contrasto dell'immagine, per determinate strutture fisiologiche o patologiche. L'*output* di un tomografo di RM risulta simile a quello degli apparecchi TC: le sezioni, rappresentanti fette dell'organo sottoposto ad esame, possono essere ottenute su piani **assiali** (*figura A e C*) e **coronali** (*figura B*), esattamente come nella TC, ma anche su piani **sagittali** (*figura D-a*), per cui la RM può essere anche definita un **esame multiplanare**. Il passaggio da un piano di acquisizione a un altro si realizza modificando l'incidenza del campo magnetico variabile e non è legato alla posizione del paziente che rimane identica per tutta la durata dell'esame. Si ovvia, così, alle difficoltà della TC nell'esecuzione di scansioni diverse da quelle assiali.

Impiego clinico

La RM è particolarmente utile nello studio dei tessuti molli e in particolare nella diagnosi delle malattie dell'encefalo e del midollo spinale, dell'addome, della pelvi, dei grossi vasi e del sistema muscolo-scheletrico sia articolazioni sia tessuti molli. L'impiego di un mezzo di contrasto (mdc) paramagnetico*, somministrato per via endovenosa, aumenta ulteriormente la sensibilità della RM, in particolare, nel riconoscimento di processi infiammatori o neoplastici. Il mdc (viene utilizzato in genere il **gadolinio**: metallo delle terre rare) modifica infatti le caratteristiche magnetiche dei tessuti studiati, potendo così determinare un aumento dell'intensità del segnale di una eventuale lesione patologica presente (*figura A*). Nello studio di una lesione occorre tener conto sia dell'aspetto morfologico, come dimensione, localizzazione o forma, sia dell'intensità del segnale rilevato che può essere isointenso, ipointenso o iperintenso, sia dell'assunzione o meno del mdc. Le alterazioni possono altresì essere distinte in diffuse o focali. La RM in corso di Sclerosi Multipla è diventata di fondamentale importanza ed è utilizzata per:

- ♦ diagnosi;
- ♦ monitoraggio dell'attività di malattia;
- ♦ monitoraggio dell'evoluzione della malattia;
- ♦ monitoraggio della efficacia terapeutica.

Un'altra applicazione della RM è l'**angioRM** che consente di visualizzare i grossi tronchi arteriosi e venosi, per esempio quelli del distretto cerebrale intra- ed extra-cranico, senza

necessità di somministrazione di contrasto sfruttando il contrasto spontaneo esistente fra nuclei in movimento nel flusso ematico e nuclei statici (*figura D-b*).

Vantaggi:

- ♦ Non utilizzazione di radiazioni ionizzanti, ma solo di onde elettromagnetiche a bassa frequenza per le quali non è stato dimostrato rischio per l'uomo.
- ♦ Ottima risoluzione per i tessuti molli.
- ♦ Potere di risoluzione molto elevato.
- ♦ Possibilità di differenti sequenze, ciascuna con informazioni aggiuntive.
- ♦ Possibilità di scansioni multiplanari con migliore risoluzione spaziale.

Svantaggi

- ♦ Tempi lunghi di esecuzione.
- ♦ Reperibilità solo in alcune strutture sanitarie con costi abbastanza elevati.
- ♦ Minore sensibilità rispetto alla TC nello studio delle strutture ossee e nel riconoscimento di lesioni emorragiche in fase acuta.
- ♦ Valutazione talora complessa o non univoca delle immagini.

Controindicazioni

La RM è controindicata in pazienti portatori di *pacemaker* cardiaco, protesi metalliche, pompe di infusione interne, neurostimolatori, protesi auricolari, in quanto questi dispositivi possono subire gravi danni se sottoposti all'azione del campo magnetico. Occorre tuttavia segnalare che negli ultimi anni vengono sempre più spesso impiegati materiali RM compatibili. Analogamente possono costituire controindicazione all'esame la presenza di schegge o di *clips* metalliche all'interno del corpo che possono anche determinare artefatti con perdita di informazioni. La RM è controindicata in gravidanza specie nelle prime dodici settimane. Il mdc impiegato in RM, in quanto non iodato, è meno allergizzante di quello usato nella TC, ma è consigliabile la preparazione antiallergica in soggetti predisposti; il mdc è sconsigliato in caso di insufficienza renale o epatica.

Differenti apparecchiature RM

Sulla base dell'intensità del campo magnetico generato, le apparecchiature RM vengono distinte ad alto campo (≥ 1.5 Tesla), a medio campo (0.5-1 Tesla) o a basso campo (<0.5 Tesla). Le apparecchiature RM possono essere anche differenziate in **chiuse** o **aperte** a seconda della loro configurazione. Le apparecchiature cosiddette chiuse, apparentemente simili a quelle TC, presentano una maggiore profondità del tubo in cui viene inserito il paziente e ciò può ingenerare in soggetti predisposti crisi claustrofobiche. In questi casi possono essere consigliate apparecchiature con configurazione aperta che risultano tuttavia meno efficienti perché generano campi magnetici di minore intensità.

È detto paramagnetico perché dotato di proprietà magnetiche e in grado di esaltare il contrasto tra i tessuti

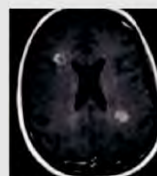


Figura A RM in T1 su piano assiale. Si osservano due lesioni iperintense dopo mdc

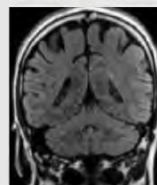


Figura B Immagine in T1 su piano coronale



Figura C RM in T2 su piano assiale. Si osservano numerose lesioni paraventricolari superintense

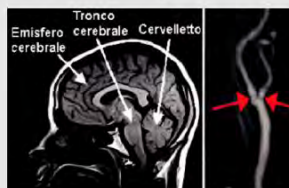


Figura D a) Immagine RM in sezione sagittale dell'encefalo. Oltre alle strutture cerebrali sono ben riconoscibili anche le cavità nasali e orali. Angiografia RM (AngioRM). È evidente un restringimento arteriosclerotico nel punto di biforcazione dell'arteria carotide comune.

- *axial diffusivity* (AD), che correla con il danno assonale.

Anomalie dei suddetti parametri sono state descritte in tutti i **sottotipi clinici di SM**, dimostrando che la demielinizzazione e il danno assonale si verificano nell'ambito delle lesioni e, in misura minore, a carico del tessuto cerebrale apparentemente normale, sin dagli stadi più precoci della patologia, diventando più evidenti con il progredire della stessa.

ESAME DEL LIQUOR

Il **liquor**, o **liquido cefalo-rachidiano**, è prodotto a livello dell'encefalo dai plessi corioidei collocati nei ventricoli laterali. Ha la funzione di proteggere l'encefalo contro eventuali sollecitazioni esterne, come traumi cranici di modesta entità, e di veicolare sostanze come ormoni e neurotrasmettitori, contribuendo altresì alla eliminazione di scorie tossiche e di metaboliti.

In corso di SM due sono le indagini più importanti: l'indice delle immunoglobuline G o **IgG index** e l'**elettroforesi delle proteine liquorali**. L'IgG index è un semplice rapporto tra IgG e albumine liquorali e sieriche, che permette di eliminare l'influenza di IgG provenienti dal sangue circolante: il valore ottenuto rappresenta la produzione intratecale di IgG, che in corso di SM deve risultare superiore al valore assoluto di 0.7.

Attraverso l'elettroforesi delle proteine liquorali è possibile riscontrare in corso di SM la presenza di alcune bande, denominate **oligoclonali**, nella zona gamma del tracciato elettroforetico. Anche se la positività dell'indagine si colloca tra l'87 e il 95 per cento dei casi di SM, si tratta tuttavia di un reperto non patognomonico per la SM, potendo riscontrarsi anche in altre patologie infiammatorie del sistema nervoso.

opportuno ricordare che sia le indagini liquorali sia quelle strumentali, come la RM, devono essere sempre considerate nel contesto della sintomatologia clinica.

SCALE DI VALUTAZIONE

Con l'affermarsi della medicina basata sull'evidenza (*Evidence-based medicine*, medicina basata su prove di efficacia), un problema importante nella pratica quotidiana è diventato quello della **"misurazione"** del danno neurologico mediante la somministrazione di scale affidabili e sensibili. La notevole variabilità clinica e le diverse modalità di progressione della SM rendono necessario l'utilizzo di scale di valutazione clinica che permettano di fornire una stima del grado di disabilità neurologica del paziente in un determinato momento della sua storia clinica, di valutare l'evoluzione clinica della malattia e di riconoscere o una sua progressione o eventuali riacutizzazioni della malattia.

Il comune denominatore di queste scale è la rispondenza ai principi basilari richiesti per la loro adozione nella pratica clinica, ovvero:

- **Validità:** una scala valutativa deve misurare ciò per cui è stata concepita e destinata.
- **Attendibilità:** riferita alla capacità della scala, in assenza di cambiamenti, di fornire misurazioni costanti e coerenti.
- **Semplicità:** la scala deve essere sempre uno strumento molto semplice e comprensibile per la maggior parte dei clinici.
- **Appropriatezza:** la scala deve rispondere ai requisiti della funzione considerata, a qualsiasi livello.

La maggior parte delle scale di valutazione nella SM sono state ideate per studi terapeutici, al fine di determinare l'efficacia o meno di un determinato farmaco nel modificare il decorso della malattia.

SCALE DI VALUTAZIONE DELLA DISABILITÀ

• Scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)

La scala di valutazione della disabilità più accreditata e più utilizzata nei *trials* clinici è la **Expanded Disability Status Scale (EDSS)** di Kurtzke (*tabella 2*) (*figura 3*) proposta nel 1983. Essa si basa sulla valutazione di alcuni **"sistemi funzionali"**: funzioni piramidale, sensitiva, cerebellare, del tronco-encefalo, visiva, sfinterica e cognitiva.

A ogni sistema funzionale è assegnato un punteggio in relazione all'entità della sua compromissione clinica (0 nessuna compromissione; 5-6 massima compromissione). Alla fine, in base ai vari punteggi assegnati ai vari sistemi funzionali, si ricava un punteggio unico, compreso tra 0 (assenza di disabilità) e 9,5, che indica il grado di disabilità massima della persona affetta da SM. Il punteggio 10 corrisponde al decesso per SM (*figura 4*).

A seconda del punteggio ottenuto, i pazienti possono essere classificati in **tre gruppi diversi: il gruppo A** (disabilità compresa tra 0 e 3,5), **il gruppo B** (4,0-6,5) e **il gruppo C** (7,0-9,5). Semplificando, i soggetti del gruppo A hanno una disabilità lieve o nulla e sono in grado di condurre una vita sociale e lavorativa autonoma, quelli del gruppo B mostrano una disabilità moderata e un graduale deterioramento funzionale, mentre quelli del gruppo C hanno una disabilità grave o gravissima, con margini di autosufficienza ridotti o minimi.

Sebbene la scala EDSS sia stata oggetto di molte critiche per la sua scarsa precisione e per l'elevato numero di sistemi funzionali considerati, essa è stata considerata la più adatta a evidenziare la presenza e l'entità del grado di disabilità nel paziente con SM ed è tuttora ampiamente utilizzata specie nei *trial* clinico-terapeutici, dove rimane un elemento di riferimento.

SCALA MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)

I limiti della scala di Kurtzke spinsero la **National Multiple Sclerosis Society** degli Stati Uniti a formare un gruppo di lavoro per sviluppare un nuovo strumento. Così nel 1999 fu pubblicata una nuova scala di valutazione, la **Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)** che fornisce una valutazione mirata e sensibile della disabilità nei pazienti con SM. La MSFC comprende la combinazione di tre differenti misure:

- la valutazione motoria **dell'arto superiore** (destrezza della mano),

Scala EDSS

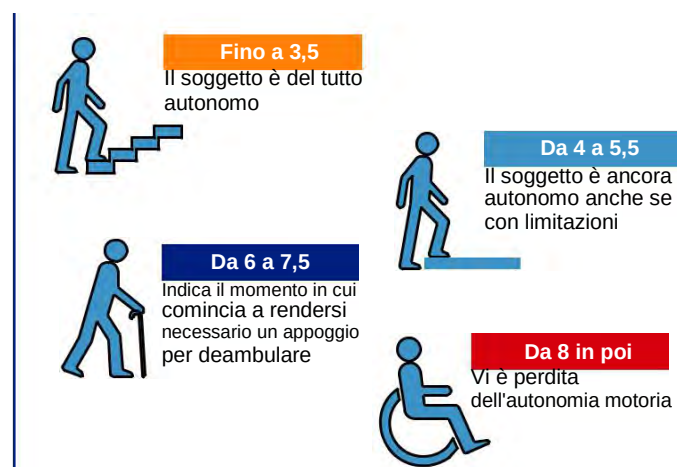


Figura 3

Scala EDSS. Classificazione dell'insieme dei deficit neurologici prodotti dalla SM secondo Kurtzke (Expanded Disability Status Scale, valori da 0 a 10)

0,0	Paziente con obiettività neurologica normale
1,0	Paziente pienamente deambulante, disturbo minimo in un sistema funzionale
1,5	Nessuna disabilità, lievi disturbi in più di un sistema funzionale
2,0	Paziente con lieve disabilità in un sistema funzionale
2,5	Paziente con lieve disabilità in più di un sistema funzionale
3,0	Paziente con disabilità moderata in un sistema funzionale, o con lieve disabilità in tre o quattro sistemi funzionali, ma totalmente autonomo
3,5	Paziente con disabilità moderata in due sistemi funzionali e lieve disabilità in uno o due sistemi funzionali, ma totalmente autonomo
4,0	Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta, per circa 500 metri, con attività quotidiana di 12 ore nonostante le limitazioni
4,5	Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 300 metri
5,0	Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri
5,5	Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 100 metri
6,0	Il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi
6,5	Il paziente necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi
7,0	Il paziente non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi da solo
7,5	Il paziente può solo muovere qualche passo. È obbligato all'uso della sedia a rotelle e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa
8,0	Il paziente è obbligato a letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori
8,5	Il paziente è essenzialmente obbligato a letto. Mantiene alcune funzioni di auto-assistenza, con l'uso discretamente efficace di uno o entrambi gli arti superiori
9,0	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato
9,5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente
10	Morte dovuta alla SM

Tabella 2

Gradi di disabilità nei pazienti con SM

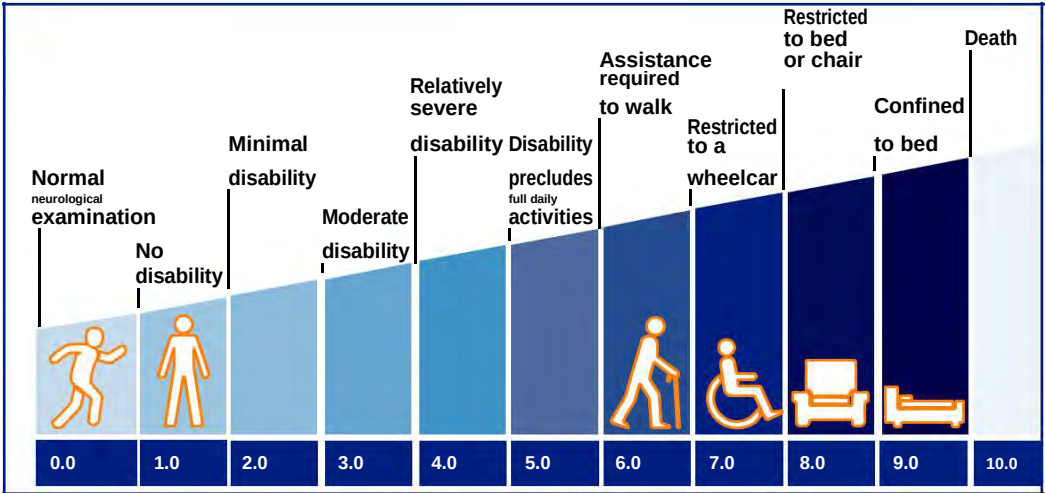


Figura 4

mediante il *9-Hole Peg Test* (9-HPT) il cui risultato è dato dal tempo che il paziente impiega per inserire 9 pioli in una tavoletta di legno;

- ♦ la valutazione della **deambulazione** (funzione arto inferiore), mediante il *Timed 25 Foot Walk* che permette di misurare i tempi di deambulazione su un percorso di 8 metri;
- ♦ un test cognitivo che valuta l'**attenzione**, il *Paced Auditory Serial Attention Task* (PASAT3, versione 3 secondi).

Anche la **MSFC** non è scevra da critiche. È stato, infatti, sottolineato il fatto che funzioni importanti, quale quelle visiva e sfinterica, non sono prese in considerazione.

SCALA NRS (Neurological Rating Scale)

Un'altra scala di valutazione proposta è la **Neurological Rating Scale (NRS)**, composta da **22 item** che valutano i differenti deficit neurologici. Il punteggio ►

Ambulation Index

Soggetto asintomatico, pienamente attivo
Andatura normale; si valuta la fatica che interferisce con le attività sportive impegnative
Andatura indipendente o squilibrio episodico; il soggetto è in grado di deambulare per 25 metri in 10 secondi o meno.
Andatura indipendente; il soggetto è in grado di deambulare per 25 metri in 20 secondi o meno.
Andatura con supporto unilaterale (bastone o unica stampella); il soggetto è in grado di deambulare per più dell'80 per cento del tempo e di percorrere 25 metri in 20 secondi o meno.
Supporto bilaterale (bastoni, stampelle, deambulatori); il soggetto è in grado di deambulare per 25 metri in 20 secondi o meno, oppure, con supporto unilaterale, per 25 metri in più di 20 secondi
Supporto bilaterale con possibilità di deambulare per 25 metri in più di 20 secondi. Occasionale uso di sedia a rotelle*
Andatura limitata con supporto bilaterale; il soggetto è tuttavia in grado di deambulare per 25 metri. Può utilizzare la sedia a rotelle per la maggior parte delle attività
Soggetto costretto alla sedia a rotelle, in grado di passare dalla sedia al letto o viceversa in modo indipendente
Soggetto costretto alla sedia a rotelle, non in grado di passare dalla sedia al letto o viceversa in modo indipendente
L'uso di una sedia a rotelle può essere determinato dallo stile di vita del paziente o da una sua particolare motivazione. Si prevede che il paziente di grado 7 utilizzerà una sedia a rotelle più frequentemente rispetto al paziente dei gradi 5 o 6.

Tabella 3

oscilla da 0 a 100; più basso è il punteggio, maggiore è la disabilità del soggetto. La NRS ha il vantaggio di rispecchiare molto l'esame neurologico ed è stata proposta in particolare per la valutazione delle ricadute della malattia. La principale critica è il sistema di valutazione, alquanto arbitrario, delle varie funzioni colpite. Così, mentre le turbe cognitive sono sottovalutate, i disturbi visivi, cerebellari, motori e sensitivi sono tenuti in maggiore considerazione; inoltre la riproducibilità inter e intra-osservatori non è molto elevata.

SCALA DI VALUTAZIONE DELLA DEAMBULAZIONE

Anche la valutazione della deambulazione è un parametro spesso utilizzato nel *follow-up* del soggetto con SM, in quanto il peggioramento della deambulazione può correlare con una evoluzione negativa della malattia. Per valutare la deambulazione si utilizza l'**Ambulation index** (tabella 3), che considera il tempo impiegato dal soggetto a percorrere 25 metri. Un altro test impiegato è il **Time Walking Test** che comprende sia un test di velocità sulla distanza breve, sia un test di resistenza. Per il primo test si cronometra il tempo impiegato a percorrere una distanza prestabilita (8 m); per il secondo si valuta la distanza percorsa in sei minuti.

SCALA DI VALUTAZIONE PER LA FATICA

L'astenia o fatica (in inglese *fatigue*) è un sintomo spesso presente nel paziente con SM, anche nelle prime fasi della malattia e contribuisce ad aggravare la disabilità del paziente. La scala maggiormente utilizzata per la valutazione e quantificazione della fatica è la **Fatigue Severity Scale (FSS)**, proposta da Krupp nel 1989. La scala comprende nove item, a ognuno dei quali si assegna un punteggio che varia da 1 a 7 (tabella 4). Più elevato è il punteggio, maggiore è lo stato di affaticamento del paziente.

Fatigue Severity Scale - Questionario

Durante la scorsa settimana, ho scoperto che:	Punteggio						
1. La mia motivazione è più bassa quando sono affaticato	1	2	3	4	5	6	7
2. L'esercizio peggiora la mia fatica	1	2	3	4	5	6	7
3. Mi affatico facilmente	1	2	3	4	5	6	7
4. La fatica interferisce con la mia attività fisica	1	2	3	4	5	6	7
5. La fatica mi causa problemi frequenti	1	2	3	4	5	6	7
6. La fatica impedisce la mia attività fisica	1	2	3	4	5	6	7
7. La fatica interferisce con lo svolgimento di determinate mansioni e responsabilità	1	2	3	4	5	6	7
8. La fatica è tra i miei tre sintomi più disabilitanti	1	2	3	4	5	6	7
9. La fatica interferisce con il mio lavoro, la famiglia o la vita sociale	1	2	3	4	5	6	7

Il punteggio viene realizzato calcolando le medie delle risposte alle domande (sommando tutte le risposte e dividendo per nove)

Tabella 4

Scala di Ashworth, per la valutazione della spasticità

	Nessun aumento del tono muscolare
	Aumento lieve del tono con "sensazione di gradino" quando l'arto è spinto in flessione o in estensione
1+	Lieve aumento del tono con fenomeno di "presa", seguito da una minima resistenza per tutta la rimanente escursione articolare
	Aumento più evidente del tono: l'arto può comunque essere facilmente flessso
	Aumento marcato del tono: i movimenti passivi risultano difficoltosi
	Arto rigido in flessione o in estensione

Tabella 5

SCALA DI QUANTIFICAZIONE DELLA SPASTICITÀ

La scala maggiormente utilizzata è quella di **Ashworth** (Bohannon e Smith, 1987). Con questa scala si valutano i diversi gradi di spasticità, con un punteggio variabile da 0 (tono normale) a 4 (spasticità grave) (tabella 5). La scala di Ashworth è semplice, di facile applicazione e ha un alto grado di affidabilità.

SCALA DI VALUTAZIONE PER LA QUALITÀ DI VITA

Un'altra tipologia di scale di valutazione utilizzate nei soggetti con SM è quella che studia la loro qualità di vita. Sono scale utilizzate in studi control-lati per valutare l'efficacia di nuovi farmaci o in corso di trattamenti riabilitativi. Una scala molto usata è la **MSQoL-54** (tabella 6); essa consta di 54 *item* di cui 36 provenienti da un'altra scala usata, la SF-36, mentre 18 sono gli *item* aggiuntivi che esplorano i campi relativi ai pazienti con SM. La scala MSQoL-54 è costituita da due parti: **salute fisica e salute menta-le** (De Pascale, 2013). Il punteggio finale, che varia da 0 a 100, è dato dalla somma dei punteggi ottenuti rispettivamente per la salute fisica e per

Scala MSQoL-54, per la valutazione della qualità di vita

Scala della salute fisica	Scala della salute mentale
Funzione fisica	Preoccupazione per la salute
Percezione dello stato di salute	Generale qualità di vita
Energia/Fatica	Benessere emotivo
Ruolo limitazione fisica	Ruolo limitazione emotiva
Dolore	Funzione cognitiva
Funzione sessuale	
Funzione sociale	

Tabella 6

quella mentale. I punteggi più alti sono espressione di una migliore qualità di vita dei pazienti.

Questa scala ha il vantaggio di fornire sia una valutazione generica sia una specifica della qualità della vita nei pazienti con SM.

In conclusione, si può affermare che nella pratica clinica routinaria, **la scala EDSS rimane quella maggiormente usata**, sebbene la valutazione clinica del paziente con SM non possa limitarsi a quest'unica scala. In prospettive di un *follow-up* clinico sistematico, occorre necessariamente abbinare all'EDSS la valutazione di altri parametri, come lo studio della deambulazione o della qualità della vita del paziente, allo scopo di un ottimale inquadramento clinico.

TEST

QUAL È IL CRITERIO BASE PER LA DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA CERTA?

Dimostrazione della disseminazione spaziale e temporale delle lesioni demielinizzanti

Dimostrazione della presenza di lesioni demielinizzanti captanti il gadolinio

Dimostrazioni di almeno dieci lesioni demielinizzanti nella regione periventricolare

Dimostrazione di lesioni demielinizzanti encefaliche in associazione alla presenza di bande oligoclonali alla elettroforesi del liquor

QUAL È LA SCALA DI DISABILITÀ PIÙ UTILIZZATA IN CORSO DI SCLEROSI MULTIPLA?

Scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)

Scala MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*)

Scala NRS (*Neurological Rating Scale*)

Scala di Valutazione della Deambulazione (*Ambulation index*)

QUALE DELLE SEGUENTI AFFERMAZIONI È VERA? a)

Le lesioni encefaliche possono colpire sia la sostanza bianca sia la sostanza grigia encefalica

b) Le lesioni demielinizzanti colpiscono solo la sostanza bianca encefalica

c) Le lesioni demielinizzanti non vanno incontro a regressione spontanea

Le lesioni demielinizzanti causano sempre la comparsa di deficit neurologici

LA RIDUZIONE DEL VOLUME CEREBRALE

Può essere presente anche nelle fasi iniziali della Sclerosi Multipla

Può presentarsi solo nelle fasi avanzate della Sclerosi Multipla

Non è correlata con la Sclerosi Multipla

Non è misurabile con le tecniche di *imaging* attualmente disponibili

L'IMPIEGO DELLA RM ENCEFALO NELLA DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA

Deve essere sempre considerata nel contesto della sintomatologia

Da sola permette la diagnosi di SM

Deve essere sempre supportata dallo studio dei potenziali evocati

Può essere eseguita senza il ricorso al mezzo di contrasto

LA RISONANZA MAGNETICA

Sfrutta le proprietà dei protoni presenti nelle molecole d'acqua

Utilizza radiazioni ionizzanti

Non richiede l'impiego di radio-frequenze

Può dare immagini solo sagittali e assiali

MODULO 5

La terapia farmacologica della Sclerosi Multipla (SM)

ABSTRACT

In questo modulo vengono esaminati i farmaci utilizzati in corso di sclerosi multipla: nelle ricadute, nella prevenzione e nel trattamento dei sintomi. In particolare, per quanto riguarda i farmaci utilizzati in corso di cronicità, viene posta attenzione alla loro efficacia, all'esame dei meccanismi d'azione e alla valutazione degli effetti collaterali. Nella parte finale del modulo vengono considerati i farmaci approvati, ma non disponibili in Italia e alcune molecole innovative ancora in sperimentazione. Un breve cenno infine all'impiego delle cellule staminali nella sclerosi multipla

Valentina Orlando², Pietro Biagio Carrieri¹, Vincenzo Iadevaia², Enrica Menditto², Giuseppe Orefice¹, Nicola Salvatore Orefice¹, Daria Putignano²

¹Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive e odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

²Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli

ASPETTI GENERALI DELLA TERAPIA PER SM

Come già visto nei moduli precedenti, la Sclerosi Multipla (SM) è una malattia su base autoimmune, cronica e spesso invalidante, principale causa di disabilità da patologia neurologica acquisita nel giovane adulto. È una malattia autoimmune del Sistema nervoso centrale (SNC) e come tutte le patologie autoimmuni colpisce più le donne che gli uomini. Le lesioni tipiche della malattia possono riscontrarsi sia a carico dell'encefalo sia del midollo spinale e sono caratterizzate da distruzione di mielina, da cui il termine di lesioni demielinizzanti, e da degenerazione neuronale e assonale.

Sulla base del decorso clinico possono riconoscersi differenti forme di malattia:

- **recidivante remittente (RR);**
- **secondariamente progressiva (SP);**
- **primariamente progressiva (PP);**
- **progressiva con ricadute (PR).**

Esiste infine una forma particolare di SM che può restare invariata per tutta la vita o rappresentare l'esordio di una manifestazione di tipo RR: denominata **sindrome clinicamente isolata (Clinically Isolated Syndrome - CIS)**, è contraddistinta da un singolo sintomo neurologico, determinato da un'unica lesione demielinizzante, oppure da più sintomi neurologici per lesioni demielinizzanti multiple contemporanee.

Anche se negli ultimi anni sono stati raggiunti traguardi significativi, a tutt'oggi i meccanismi alla base della patologia non sono completamente conosciuti e una terapia farmacologica in grado di determinarne la completa remissione non è stata ancora messa a punto.

I farmaci attualmente disponibili possono tuttavia modificare favorevolmente il decorso della malattia, riducendo la frequenza e la gravità delle recidive e, di

conseguenza, l'impatto di eventuali deficit neurologici. Il trattamento farmacologico della SM prevede **tre differenti campi di applicazione**:

- **il trattamento delle recidive;**
- **il trattamento cronico per la prevenzione delle recidive;**
- **il trattamento dei sintomi.**

La scelta dell'approccio terapeutico è affidata a un neurologo, con elevato grado di esperienza specifica, che provvederà a individuare la terapia farmacologica più adeguata sulla base degli aspetti peculiari del singolo paziente.

I principali elementi di valutazione nel processo decisionale sono:

- le caratteristiche cliniche e gli indicatori prognostici del singolo paziente;
- il profilo di efficacia e di sicurezza dei farmaci;
- gli effetti collaterali e la tollerabilità dei farmaci, al fine di ottimizzare l'aderenza alla terapia;
- lo stile di vita, l'attività lavorativa, il contesto familiare e sociale del paziente e l'eventuale desiderio di maternità.

Nella valutazione del farmaco da somministrare occorrerà altresì tener presente la immunogenicità della molecola per il possibile sviluppo di anticorpi contro il farmaco in grado di ridurre l'efficacia.

Nell'ambito di un approccio multidisciplinare, spesso si renderà necessario, nel decorso della malattia, l'intervento di più figure professionali (infermiere con competenze specifiche per la SM, fisiatra, urologo, fisioterapista, terapista occupazionale, logopedista, psicologo, infermiere della riabilitazione, foniatra, assistente sociale). Per alcune terapie farmacologiche specifiche sarà necessario il ricorso anche ad altri specialisti, quali il cardiologo, l'oculista e il dermatologo.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Le recidive da SM consistono nella comparsa di un nuovo sintomo neurologico o nell'aggravamento di un sintomo preesistente della durata di almeno 24 ore, non attribuibile ad altra causa. Alcuni pazienti con SM possono presentare fluttuazioni dei sintomi o segni di malattia di modesta entità con spontanea re-gressione nel corso di alcuni giorni: in questi casi non sarà necessario il ricorso al trattamento farmacologico.

I primi tentativi di **terapia delle recidive**, negli anni Cinquanta, sono stati effettuati utilizzando l'**ormone adrenocorticotropo (ACTH)**. L'ACTH, che stimola la produzione endogena del cortisone da parte della corteccia surrenalica, per circa venticinque anni ha rappresentato il trattamento di riferimento nelle ri-acutizzazioni della SM.

CORTICOSTEROIDI

In caso di recidiva con significativo deficit neurologico, la terapia standard è attualmente rappresentata dai corticosteroidi e il **metilprednisolone (MP) ad alte dosi** è il trattamento di prima scelta. Il MP è un **glucocorticosteroide**

(GCS) sintetico che differisce dall'idrocortisone per la presenza di un gruppo *metil* in posizione 6 e di un doppio legame in posizione 1,2: questa variazione strutturale riduce gli effetti mineralo-corticoidi e aumenta la durata d'azione. Dopo somministrazione endovenosa (e.v.) il farmaco all'80-90 per cento si lega a una proteina, la **Corticosteroid-Binding Globulin (CBG)**.

Alle concentrazioni raggiunte dal MP ad alte dosi una piccola quantità di GCS è presente in forma libera e solo questa frazione è in grado di entrare all'interno delle cellule e interagire con recettori specifici. Anche il superamento della **Barriera Emato-Encefalica (BEE)** richiede alte dosi di GCS e il picco viene raggiunto dopo almeno sei ore dalla somministrazione del MP.

Il farmaco viene poi metabolizzato e inattivato a livello epatico ed escreto principalmente per via renale e/o biliare e parzialmente nel latte materno. Il recettore intracellulare a cui il corticosteroide si lega è associato a proteine stabilizzanti, quali le **Heat Shock Protein (HSP) 90**. L'interazione tra corticosteroide e recettore forma un complesso instabile che provoca la dissociazione della HSP 90 e di altre proteine. In tal modo il complesso steroide-recettore è in grado di penetrare nel nucleo dove si lega alle sequenze regolatrici genetiche, modificando la trascrizione da parte della RNA polimerasi II e dei fattori di trascrizione a essa associati. Questi fattori di trascrizione sono ampiamente implicati **nella regolazione di fattori di crescita e delle citochine pro-infiammatorie** e mediano le azioni anti-infiammatorie e immunosoppressive dei corticosteroidi (*figura 1*).

Il MP è in grado di ridurre la durata delle ricadute e la morbilità a breve termine e determina un miglioramento del quadro clinico con un recupero funzionale maggiore in relazione alla tempestività del trattamento cortisonico. In considerazione degli spiccati effetti sulla concentrazione, distribuzione e funzione dei leucociti periferici e a causa degli **effetti soppressivi sulle citochine infiammatorie**, sulle chemochine e su altri mediatori lipidici e glicolipidici dell'infiammazione, il MP è in grado di ridurre in maniera drastica le manifestazioni dell'infiammazione e questo spiega la sua importanza nella terapia delle recidive da SM.

In breve il MP possiede:

- ♦ un notevole effetto antiinfiammatorio, anche sino a cinque volte superiore all'ACTH;
- ♦ un numero inferiore di effetti collaterali;
- ♦ una durata d'azione quasi doppia.

Meccanismo d'azione dei glucocorticoidi

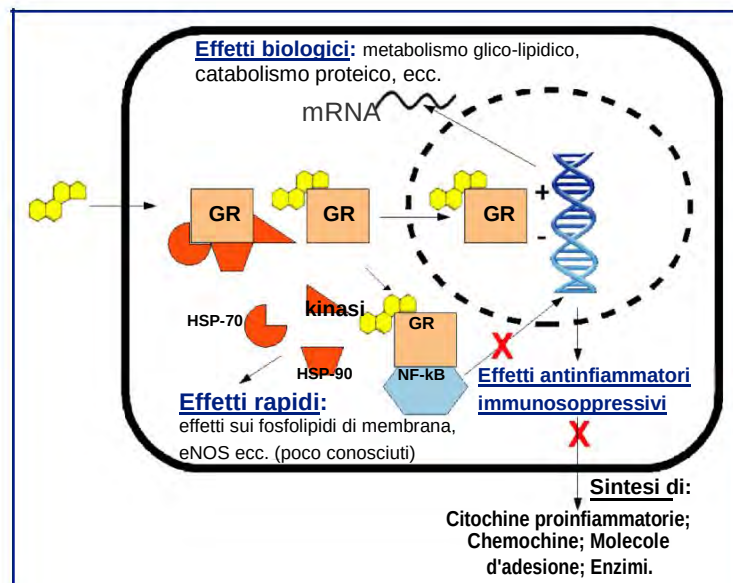


Figura 1

Gli attuali schemi terapeutici riconosciuti in campo internazionale prevedono che il MP venga somministrato in una dose pari a **1 g per via e.v. al giorno in 500 ml di soluzione fisiologica per 3-5 giorni consecutivi**. Al trattamento e.v., può seguire un breve periodo di **terapia steroidea per os**, di solito per dieci giorni. La posologia può variare in base al peso corporeo o a eventuali patologie concomitanti. Per garantire una protezione gastrica, nel corso del trattamento cortisonico viene aggiunto un inibitore di pompa protonica. La presenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa o ulcera peptica deve comportare particolari cautele nell'utilizzo del cortisone. È opportuno ricordare che i cortisonici non influenzano il decorso della malattia, anzi il loro impiego per lungo tempo determina la comparsa di numerosi effetti collaterali, tra cui ipostenia, dolori muscolari, demineralizzazione ossea, aumento dell'appetito e obesità.

TRATTAMENTO CRONICO PER LA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE

I farmaci che modificano il decorso della malattia o **Disease Modifying Drugs (DMD)** rappresentano un caposaldo nel trattamento della SM e hanno l'obiettivo di prevenire o ritardare il più possibile la comparsa di ricadute, la progressione della malattia e, in definitiva, di modificare la storia naturale della SM. Negli ultimi vent'anni l'industria farmaceutica ha sviluppato farmaci sempre più efficaci che hanno modificato in maniera notevole l'andamento della SM.

L'obiettivo delle terapie DMD è di modulare l'infiammazione immuno-mediata, prevalentemente correlata ai linfociti T, che una volta attivati attraversano la BEE e avviano la cascata infiammatoria che porta alla demielinizzazione multifocale e al danno assonale.

I trattamenti DMD sono costituiti da farmaci ad attività **immunomodulante** (tra cui interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, natalizumab) o **immunosoppressiva** (come il mitoxantrone), ulteriormente suddivisi in trattamenti di prima e di seconda linea.

BREVI NOTE SULLE CITOCINE

Le **citochine** sono una classe eterogenea di **polipeptidi a basso peso molecolare** (compreso tra i 10 kDa e i 50 kDa), sintetizzate da diversi tipi di cellule, quali macrofagi, leucociti, cellule endoteliali o fibroblasti, in risposta a uno stimolo. Tali polipeptidi fungono da mediatori garantendo la comunicazione tra le cellule. Le citochine possono essere distinte in:

- ♦ **monochine**, prodotte da cellule fagocitiche mononucleari;
- ♦ **interleuchine**, che agiscono come mediatori fra i leucociti.
- ♦ **linfocine**, prodotte da linfociti attivati, specialmente da cellule Th.

Citochine differenti possono presentare azioni simili e dar luogo al fenomeno della **ridondanza**; al contrario una stessa citochina può determinare effetti differenti su una varietà di cellule: è il cosiddetto **pleiotropismo**. L'**effetto ridondanza** è legato alla particolare conformazione dei recettori per le citochine. Questi infatti sono etero dimeri raggruppabili in famiglie le cui sub-unità sono comuni a tutti i membri della stessa famiglia. In tal modo un recettore può rispondere a più citochine appartenenti alla stessa famiglia. Una citochina inoltre può accentuare o sopprimere la produzione o l'attività di altre citochine con effetti **sinergici** o **antagonisti**. La risposta cellulare alle citochine è in genere lenta, anche di ore, in quanto richiede la sintesi *ex novo* di proteine e di RNA messaggero.

I meccanismi di modulazione dell'attività cellulare indotti dalle citochine sono diversi e così classificabili:

- ♦ **azione autocrina**, se il recettore bersaglio è presente sulla cellula secernente la citochina;
- ♦ **azione endocrina**, se il recettore è sito in cellule distanti;
- ♦ **azione paracrina**, se il recettore è localizzato su di una cellula vicina.

A tutt'oggi la suddivisione delle citochine in famiglie segue due criteri essenziali: **strutturale o funzionale**.

In base alla suddivisione strutturale si distinguono:

- ♦ **famiglia del Tumor Necrosis Factor (TNF)** considerato il principale mediatore della risposta infiammatoria;
- ♦ **famiglia delle chemochine**, prodotte essenzialmente da leucociti e da cellule non linfoidi (endoteliali, epiteliali e fibroblasti) che stimolano la locomozione dei leucociti e ne regolano la migrazione dal circolo ai tessuti;
- ♦ **famiglia degli interferoni (IFN)**, molecole in grado di interferire con l'infezione virale, bloccandone la replicazione e la disseminazione. Gli IFN sono distinti in due differenti tipologie: **tipo I** e **tipo II**.
- ♦ **famiglia delle ematopoietine**, molecole in grado di regolare i processi ematopoietici fisiologici a livello midollare distinte a loro volta in: **interleuchine (IL)**, come **IL7, IL-3, IL-9, IL- 11;**

fattori di crescita, come **GM-CSF, M-CSF, G-CSF**, specifici per monociti (M) e granulociti (G), sintetizzati dai linfociti T attivati, macrofagi, cellule endoteliali e stromali midollari in grado di agire su cellule progenitrici del midollo osseo potenziando la produzione dei leucociti.

In base alla suddivisione funzionale le citochine si distinguono in:

- ♦ **emopoietiche**, come i fattori di crescita GM-CSF, M-CSF, G-CSF;
- ♦ **infiammatorie primarie** come IL-1 e TNF;
- ♦ **antinfiammatorie o immunosoppressive**, come IL-10 e TGF β;
- ♦ **infiammatorie secondarie**, come le chemochine;
- ♦ **dell'immunità specifica**, come IL- 2.

La complessa rete di citochine ha effetti sia **pro** che **anti-infiammatori** e uno squilibrio tra queste due differenti funzioni o una incontrollata produzione di un particolare tipo di citochina potrebbe determinare la comparsa di una patologia infiammatoria con distruzione tissutale.

Alcune citochine coinvolte nella patogenesi della SM

CITOCINE A CARATTERE PRO-INFIAMMATORIO

TNF-α: prodotto da macrofagi attivati in risposta principalmente a batteri, rappresenta un importante mediatore dell'infiammazione acuta. Media il reclutamento di neutrofili e macrofagi sul sito dell'infezione, ma agisce anche sull'ipotalamo con produzione di febbre.

IL-1: prodotta da macrofagi attivati con effetti simili a quella del TNF-α.

IL-12: secreta da macrofagi attivati e da cellule dendritiche; stimola la produzione di IFN-γ e induce la differenziazione delle cellule Th verso cellule Th1. Favorisce l'effetto citolitico delle cellule T e NK.

IFN-γ: prodotta da cellule Th1, in particolare monociti, cellule endoteliali e macrofagi, ma anche da cellule NK, porta all'attivazione di monociti e di cellule endoteliali con incremento delle classi I e II del MHC.

CITOCINE A CARATTERE ANTI-INFIAMMATORIO

IL-10: prodotta da macrofagi attivati e da cellule Th2 inibisce la produzione di alcune citochine tra cui IFN-γ con riduzione della risposta immune che viene orientata verso il tipo Th2.

IFN di tipo I: sono gli IFN-α e IFN-β prodotti da diversi tipi di cellule; hanno la funzione di inibire la replicazione virale delle cellule e di attivare le cellule NK.

TRATTAMENTI DI PRIMA LINEA

Il **trattamento di prima linea** destinato ai pazienti affetti da SM consiste nella somministrazione di farmaci **immunomodulanti**, quali l'**interferone (IFN) β**, il **glatiramer acetato (GA)**, la **teriflunomide** e il più recente **dimetil fumarato**.

IMMUNOMODULANTI

INTERFERONI

Gli **Interferoni (IFN)** sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariotiche in risposta a un'infezione virale o ad altri induttori biologici e sono stati inizialmente studiati, in quanto coinvolti nel controllo delle infezioni virali. Gli IFN esercitano la loro attività attraverso un legame con recettori cellulari di superficie ad alta affinità.

Gli IFN sono distinti in due differenti tipologie: tipo I e tipo II.

Nell'uomo sono presenti almeno tre differenti varietà di **tipo I**, **IFN-α**, **IFN-β**, **IFN-ω*** e una varietà di **tipo II**, l'**IFN-γ**.

Le tre forme principali di interferoni umani, **α**, **β** e **γ**, posseggono attività biologiche sovrapponibili, ma chiaramente distinguibili. In particolare, l'**IFN γ**, la cui concentrazione nel liquor cefalorachidiano **aumenta nelle fasi attive della SM**, stimola l'espressione degli antigeni del **complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)** sulle cellule endoteliali dei vasi cerebrali, sulla mi-croglia e sugli astrociti, favorendo il passaggio attraverso la BEE dei linfociti T diretti contro la mielina.

Al contrario, l'**IFN β** è considerato un **antagonista dell'IFN γ** nei pazienti con SM ed esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule umane. Vi è infatti un recettore per tutti i tipi di IFN I e un recettore differente per l'IFN γ. Dopo alcuni tentativi iniziali e, in particolare, dopo l'inatteso incremento di ricadute a seguito della somministrazione di IFN

* Ci sono 5 tipi di IFN I negli esseri umani: IFN-α (con 13 sottotipi), IFN-β, ε, κ, e ω. (Reeder e Feng J Interferon Cytokine Res. 2014)

in alcuni soggetti affetti da SM, fu chiaro che l'IFN γ giocava un ruolo nella induzione di ricadute in corso di SM. Fu pertanto focalizzata l'attenzione sull'IFN β , dapprima come forma naturale e poi come forma ricombinante, e furono avviati negli anni Novanta numerosi studi sperimentali. L'IFN β ha dimostrato, sin dai primi trial clinici, un favorevole impatto sulla malattia documentato sia dalla riduzione del numero di ricadute, sia dai dati della RM (*The IFNB Multiple*

Sclerosis Study Group Neurology, 1993).

Anche nelle **forme secondariamente progressive**, l'IFN β e, in particolare, nella forma 1b, ha mostrato una certa efficacia nel ritardare la comparsa della disabilità, anche in assenza di nuove ricadute. Tale ritardo nella progressione della malattia diveniva apparente dopo nove mesi di trattamento

(Polman CH, et al. *Mult Scler.* 1995;1).

Attualmente sono disponibili in commercio **due differenti tipi di IFN**

β : una forma denominata **1a** e un'altra **1b**.

La forma 1a, identica a quella naturale, è un prodotto ricombinante glicosilato ottenuto da ovario di criceto, di cui esistono due differenti tipologie: una utilizzata per via intramuscolare (i.m.), e un'altra per via sottocutanea (s.c.).

La forma 1b è invece un prodotto ricombinante non glicosilato, ottenuto da *Escherichia coli*, in cui la serina è sostituita dalla cisteina nella posizione 17.

I principali meccanismi d'azione dell'IFN β sono:

- ♦ decremento dell'attivazione dei linfociti T attraverso un legame con i recettori IFN (Bongioanni P, *Arch Neurol.* 1999);
- ♦ miglioramento dell'attività delle cellule T *suppressor* (Noronha A, *Ann Neurol.* 1990);
- ♦ modulazione dell'espressione MHC (Arnason BG, *Clin Immunol Immunopathol.* 1996);
- ♦ attività nella produzione di citochine e, in particolare, soppressione della produzione di IFN γ e incremento della produzione di interleuchina (IL)-10 (Carrieri PB, *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2008).

L'IFN- β è disponibile in tre diverse formulazioni farmaceutiche:

- ♦ **IFN β - 1a da 30 mcg** per via i.m. una volta a settimana;
- ♦ **IFN β - 1a da 22 e 44 mcg** per via s.c. tre volte a settimana;
- ♦ **IFN β - 1b da 250 mcg** per via s.c. a giorni alterni.

A seguito della somministrazione i.m. o s.c. la massima concentrazione plasmatica del farmaco viene raggiunta mediamente in dieci ore. La biodisponibilità è superiore al 40 per cento e il metabolismo avviene soprattutto a livello epatico e renale.

Le reazioni avverse più frequenti sono:

- ♦ sindrome simil-influenzale, caratterizzata da cefalea, dolori muscolari, rialzo febbrile;
- ♦ eritema, edema e dolore e, in rari casi, anche necrosi nel sito di iniezione;
- ♦ incremento degli enzimi epatici e raramente anche leucopenia e linfopenia, nei mesi successivi all'inizio del trattamento.

GLATIRAMER ACETATO

Il **glatiramer acetato (GA)** è un copolimero sintetico a lungo studiato come farmaco in grado di modificare il decorso della SM. Questo prodotto venne sintetizzato in Israele, presso l'Istituto Weizmann, nell'ambito di uno studio sulla **Encefalite Autoimmune Sperimentale (EAE)**, una particolare forma di demielinizzazione del SNC, ottenuta sperimentalmente nell'animale mediante l'impiego di componenti mielini antigenici o di frammenti peptidici. In particolare furono sintetizzati, come potenziali encefalitogeni, 11 diversi copolimeri, indicati con un numero progressivo da 1 a 11, ognuno dei quali

composto da aminoacidi scelti in modo da simulare la composizione della proteina basica della mielina. Tuttavia nessuno dei copolimeri sintetizzati fu in grado di indurre la EAE nell'animale da esperimento, ma al contrario alcune delle sostanze sintetizzate furono in grado di prevenire la comparsa di EAE. Tra queste, il copolimero designato col numero 1, composto da una miscela di quattro aminoacidi, glutamina, lisina, alanina e tiroxina, si dimostrò il più efficace nel ridurre la comparsa della EAE e a esso fu attribuito il nome di **Glatiramer acetato**, dalle prime lettere dei 4 aminoacidi utilizzati.

Furono successivamente condotti, in soggetti affetti da SM, vari studi controllati contro placebo che dimostrarono l'efficacia del GA nel prevenire la comparsa di recidive. Nei soggetti trattati con GA si notava anche una minore tendenza alla progressione della disabilità, rispetto ai pazienti trattati con placebo, ma senza che venisse raggiunta la significatività statistica (Johnson KP, et al. *Neurology.* 1995; Johnson KP, et al. *Neurology.* 1998).

Per quanto riguarda il **meccanismo d'azione**, il GA modifica molti processi immuni, provocando tra l'altro l'induzione di cellule T *suppressor*, lo *shift* Th1-Th2 nella risposta delle cellule T e la migrazione di cellule Th2 all'interno del SNC con produzione di citochine a carattere antinfiammatorio (Boster A, et al. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011; Vieira PL, et al. *J Immunol.* 2003).

Nella maggior parte dei pazienti trattati con GA, i principali effetti collaterali segnalati sono modesti e consistono in reazioni nel sito di iniezione e, occasionalmente, in senso di costrizione toracica con dispnea, ansia e sudorazione, quasi a simulare un attacco di panico. Il GA è disponibile in commercio in soluzione iniettabile da 20 mg/ml per la somministrazione s.c. quotidiana. Anche se non sono stati eseguiti studi farmacocinetici in pazienti affetti da SM, i dati ottenuti *in vitro* o i dati limitati raccolti da volontari sani hanno rivelato che, somministrato per via s.c., il GA

rapidamente assorbito e gran parte della dose è rapidamente degradata in frammenti più piccoli già nel tessuto sottocutaneo. Più di recente è stata introdotta in commercio anche la soluzione iniettabile da 40 mg per la somministrazione s.c. tre volte alla settimana sempre per i soggetti con SMRR.

TERIFLUNOMIDE

La **teriflunomide** è un **farmaco DMD, immunosoppressore ad azione selettiva**, che viene assunto per via orale una volta al dì ed è approvato, anche in Italia, per il trattamento di pazienti adulti con SMRR.

La teriflunomide è efficace nel ridurre le recidive di malattia e la progressione della disabilità nei pazienti con SMRR, come dimostrato in due studi:

- ♦ la **Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMPO)**;
- ♦ la **Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis (TO-WER)** (O'Connor P, et al. *N Engl J Med* 2011; Confavreux C, et al. *Lancet Neurol* 2014).

In entrambi gli studi, la teriflunomide al dosaggio di 14 mg una volta al dì ha ridotto, *versus* placebo, il numero di ricadute e la progressione della disabilità. Lo stesso farmaco al dosaggio di 7 mg ha ridotto il numero di recidive, senza tuttavia alcun effetto sulla progressione della disabilità.

Si ipotizza che il meccanismo d'azione più importante sia correlato alla **inibizione della proliferazione dei linfociti attivati**. Dopo l'attivazione i linfociti subiscono:

- ♦ una divisione che comprende una **fase di sintesi** durante la quale il DNA è copiato;
- ♦ una **fase di mitosi** durante la quale vengono prodotte cellule figlie. Durante la fase di sintesi del DNA sono richieste in particolare basi pirimidiniche e puriniche.

La teriflunomide è un farmaco immunomodulatore con proprietà antinfiammatorie. Esso blocca la sintesi di pirimidina attraverso una inibizione selettiva e reversibile dell'enzima mitocondriale **diidro-orotato deidrogenasi** (DHODH), enzima che è espresso a livelli elevati proprio durante la proliferazione linfocitaria (Bar-Or A, et al. Drugs 2014). È proprio il blocco della sintesi della pirimidina, operato dalla teriflunomide, a esercitare un effetto citostatico sulla proliferazione delle cellule T e B, limitandone il loro coinvolgimento nella formazione delle placche di demielinizzazione. In conclusione, anche se l'esatto meccanismo con cui la teriflunomide esercita il suo effetto terapeutico non è completamente chiarito, esso appare comunque mediato da ridotto numero di linfociti coinvolti nel processo infiammatorio. Infatti il ridotto numero di linfociti porta a una riduzione dell'infiammazione e di conseguenza a un miglior controllo della SM. Il dosaggio consigliato è di 14 mg una volta al giorno *per os*.

Comuni eventi avversi sono: sindrome influenzale, infezioni delle prime vie aeree e delle vie urinarie, parestesie, diarrea, diradamento e assottigliamento dei capelli o alopecia, aumento degli enzimi epatici, nausea e cefalea. Sono stati riportati altresì casi di neutropenia e leucopenia. Il diradamento dei capelli è di solito limitato e scompare nel corso del trattamento: solo nel 2 per cento dei pazienti porta alla sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda l'incremento degli enzimi epatici è opportuno un controllo dei loro valori ematici nei primi sei mesi di trattamento. La teriflunomide è controindicata nei soggetti con grave insufficienza epatica e renale e anche nelle donne in gravidanza oppure in età fertile se non usano contraccettivi affidabili.

DIMETIL-FUMARATO (BG-12)

Il dimetil-fumarato o BG-12 è un estere derivato dall'acido fumarico, dotato di proprietà antinfiammatorie e immunomodulatorie. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, il DMF riduce la migrazione di leucociti attivati attraverso la BEE ed ha effetti neuro-protettivi per l'attivazione di vie antiossidanti. In particolare, BG-12 agisce modulando l'attività del sistema immunitario attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf 2 (fattore nucleare 2-eritroide 2- correlato).

L'efficacia del BG-12 nel trattamento della SM è stata valutata nello studio controllato contro placebo **DEFINE study** (Gold R, et al. N Engl J Med 2012), durato due anni e che ha visto l'impiego di due differenti posologie *per os* (240 mg bid e 240 mg tid). I risultati hanno dimostrato l'efficacia di entrambe le dosi del farmaco contro placebo. In particolare erano ridotti sia il tasso annualizzato di ricadute, sia la comparsa di nuove lesioni T2 o l'allargamento di precedenti lesioni T2. Per quanto riguarda la progressione della disabilità, essa era del 16 per cento nei soggetti che assumevano il BG-12 due volte al dì, del 18 in quelli che lo assumevano tre volte al dì e del 27 nel gruppo placebo. Un altro studio, sempre della durata di due anni, ha confermato l'efficacia del BG-12 nella SM RR (Fox RJ, et al. N Engl J Med 2012, **CONFIRM study**): in questo caso il BG-12 (sempre alla posologia di 240mg bid o tid) è stato confrontato sia contro placebo, sia contro glatiramer acetato (GA). Anche in questo studio si confermava la riduzione del tasso annualizzato di ricadute e del numero di lesioni alla RM sia nei due gruppi trattati con BG-12, sia nel gruppo GA, rispetto al placebo.

Il **dimetilfumarato (DMF)** viene somministrato per via orale, subisce una rapida idrolisi mediata dalle **esterasi**^{*} e viene convertito in **monometilfumarato**, suo principale metabolita attivo. Il DMF è inoltre coinvolto nel

metabolismo dell'acido tricarbossilico senza alcuna partecipazione del ci-tocromo P450 (CYP). Il legame del DMF alle proteine plasmatiche oscilla tra il 27% e il 40%. Il DMF viene eliminato per il 60% attraverso il ciclo dell'acido tricarbossilico, per il 15,5% per via renale e per lo 0,9% per via intestinale. L'emivita è di circa 1 ora.

indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da **RRMS**.

disponibile in **capsule** da **120 mg** e **240 mg**. Lo **schema posologico** prevede una dose iniziale di **120 mg b.i.d.** aumentata, dopo 7 giorni, a **240 mg b.i.d.** da assumere dopo i pasti.

Le **reazioni avverse** più comunemente segnalate, soprattutto nel primo mese di terapia, sono: **flushing** ed **eventi gastrointestinali**, quali diarrea, dolore addominale e nausea, linfocitopenia, aumento degli enzimi epatici.

La **prescrizione** e la **dispensazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)** è sottoposta a **Nota AIFA 65**, da parte di Centri specializzati, Università e delle Aziende Sanitarie, ed è limitata a pazienti affetti da RRMS secondo quanto disposto dai criteri di McDonald, revisionati nel 2010.

IMMUNOSOPPRESSORI AUTORIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLA SM

MITOXANTRONE

Il **mitoxantrone** è l'unico immunosoppressore autorizzato per la cura della SM e in particolare nel **trattamento delle forme RR a rapido decorso in quelle secondariamente progressive (SP) e progressive con ricadute (PR)** o in caso di fallimento di precedenti trattamenti immunomodulanti.

Strutturalmente correlato alle antracicline, il mitoxantrone è un inibitore delle topoisomerasi II, enzimi che regolano il metabolismo del DNA, ed è in grado di ridurre l'attività infiammatoria e il numero di ricadute. Il suo meccanismo d'azione può essere così sintetizzato:

- azione immunosoppressiva sulla proliferazione dei linfociti T e B;
- riduzione della secrezione di citochine infiammatorie, come TNF- α e

IFN- γ ;

- apoptosi di monociti e di linfociti B;
- riduzione dell'attività macrofagica nei confronti della mielina.

Studi di farmacocinetica condotti sull'uomo hanno permesso di evidenziare una rapida *clearance* plasmatica e una lunga emivita. L'eliminazione

pari al 20-32 per cento della dose somministrata (6-11 per cento con le urine, 13-25 con le feci) e i due terzi del farmaco sono escreti nelle prime 24 ore. Il mitoxantrone non attraversa in quantità apprezzabile la BEE.

Il farmaco va somministrato esclusivamente per e.v. e la quantità da somministrare deve essere calcolata in base alla superficie corporea. Il dosaggio raccomandato è di **12 mg /m² di superficie corporea, ogni tre mesi**. Il trattamento è consentito sino a un **dosaggio cumulativo massimo di 140 mg/m² di superficie corporea**, a causa del rischio di **cardiotossicità**.

I **principali effetti collaterali** sono nausea, vomito, alopecia e leucopenia, ma sono stati segnalati casi di leucemia acuta correlata alla terapia e di cardiotossicità che può condurre a scompenso cardiaco. Per quanto riguarda la leucemia, in un recente lavoro è stato notato che nei pazienti esposti a un dosaggio complessivo di mitoxantrone maggiore di 60 mg/m² il rischio relativo di essere colpiti da leucemia è di 1.85, rispetto

^{*}Esterasi: sono una classe di enzimi distribuiti in modo ubiquitario nell'organismo umano che catalizzano la reazione di idrolisi del legame estereo. Partecipano a diversi processi di natura digestiva, infiammatoria e di detossificazione. Inoltre, l'idrolisi catalizzata dalle esterasi è la principale via di attivazione di molti profarmaci, somministrati sotto forma di esteri inattivi.

ai soggetti esposti a una dose totale inferiore a 60 mg/m², suggerendo per tale effetto collaterale uno stretto rapporto con il dosaggio di farmaco utilizzato (Ellis R, et al. Mult Scler. 2014).

A seguito dei suoi effetti collaterali è obbligatoria prima, durante e dopo ogni singola dose di mitoxantrone, l'esecuzione di esami ematochimici ed ecocardiografici. Inoltre, prima di ogni somministrazione di mitoxantrone, le donne affette da SM in età fertile devono sottoporsi obbligatoriamente a un test di gravidanza, anche se fanno uso di metodi contraccettivi e i risultati del test devono essere noti prima della infusione e.v.

Negli ultimi anni, l'uso del mitoxantrone si è molto ridotto a causa degli eventi avversi sopra riportati, ma anche per l'introduzione di farmaci innovativi. In considerazione della sua efficacia, ma soprattutto dei potenziali rischi, l'uso del mitoxantrone deve essere limitato ai soggetti in fase attiva di malattia dopo aver attentamente valutato nel singolo caso il rapporto rischio/beneficio (Cocco E, et al. Expert Rev Neurother. 2014).

IMMUNOSOPPRESSORI OFF-LABEL O COSIDDETTI STORICI

Vi sono alcuni immunosoppressori - **azatioprina**, **ciclofosfamide** e **meto-trexate** - per i quali non è ufficialmente riconosciuto l'utilizzo nella SM e che di conseguenza vengono prescritti come farmaci **off-label**.

AZATIOPRINA

L'azatioprina è utilizzata da molto tempo nella terapia della SM, ma la sua efficacia clinica è ancora discussa. Essa è un analogo purinico metabolizzato in 6-mercaptopurina e acido tiioinosinico e compete con i nucleotidi del DNA causando immunosoppressione. L'azatioprina agisce principalmente contro l'**attivazione**, la **proliferazione** e la **differenziazione** dei linfociti **T** e **B** (Casetta I, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2007). Anche se il suo impiego nella cura della SM non è approvato negli USA né in Europa, con l'eccezione della Germania, l'azatioprina è stata a lungo utilizzata **off-label** nel trattamento della SM. In una metanalisi Cochrane condotta nel 2007 furono inclusi cinque studi clinici contro placebo della durata di almeno un anno, per un totale di circa 700 pazienti: i risultati mostrarono che l'azatioprina era in grado di ridurre le ricadute nei primi tre anni di trattamento con una minore progressione della malattia. In un altro studio su 94 pazienti con SM RR fu confrontata l'azatioprina con IFN-β e dopo un anno di trattamento il numero di pazienti privi di ricadute con azatioprina era superiore al gruppo trattato con IFN-β (rispettivamente 77 contro 57 per cento) (Etemadifar M, et al. J Neurol. 2007).

Attualmente il suo uso viene riservato a pochi casi, tra cui i soggetti intolleranti ai farmaci come l'IFN-β o quando coesistono altre malattie autoimmuni oltre alla SM.

L'azatioprina viene somministrata per **via orale**, sotto forma di compresse, capsule o polvere per sospensione, al dosaggio di 2,5 mg/kg di peso corporeo/die. Il farmaco esercita i suoi effetti terapeutici con alcuni mesi di latenza: è infatti solo dopo 3-6 mesi di trattamento che si instaura uno stato di immunodepressione.

Dopo somministrazione orale, l'azatioprina viene ben assorbita con un picco di concentrazione plasmatica dopo 1-2 ore dall'assunzione. Si distribuisce rapidamente nell'organismo e l'emivita plasmatica è di 3-5 ore. Soltanto il 30 per cento del farmaco è legato alle proteine plasmatiche, mentre il 12,5 entra nel liquido cerebrospinale. Fino al 50 per cento della dose viene escreto nelle urine durante le prime 24 ore dalla somministrazione, di cui approssimativamente

il 10 per cento come sostanza immodificata; il 12,6 per cento della dose viene escreto con le feci in 48 ore.

I principali effetti collaterali sono: leucopenia, piastrinopenia, anemia macrocitica, nausea, vomito, diarrea, cefalea, alterazioni della funzionalità epatica, ittero colestatico, pancreatite, ipotensione. Il rischio di cancro si raddoppia per i soggetti che utilizzano azatioprina per più di cinque anni rispetto a soggetti non trattati con azatioprina, e si quadruplica se il trattamento è protratto oltre i dieci anni.

CICLOFOSFAMIDE

La **ciclofosfamide**, meno usata dell'azatioprina, è un potente immunosoppressore ad azione citotossica che si basa **sull'interazione fra i propri metabo-liti alchilanti e il DNA**. Con tale processo si ottiene la rottura e l'accoppiamento dei filamenti del DNA, nonché la formazione di *cross-link* delle proteine del DNA. Viene in tal modo ritardato il passaggio nella fase G2 del ciclo cellulare. La ciclofosfamide non è attiva nella forma in cui viene somministrata, ma deve essere convertita in un composto citotossico attivo a livello epatico. Il farmaco agisce soprattutto sulle cellule che si moltiplicano rapidamente come quelle del sistema immunitario. Sono stati effettuati diversi studi per valutare l'efficacia del farmaco nella SM, ma i risultati spesso sono contraddittori. I due soli studi prospettici controllati con la ciclofosfamide in monoterapia non hanno portato prove convincenti sul suo utilizzo nella SM (Likosky, WH, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. Lancet 1991).

Uno dei maggiori problemi derivanti dall'uso di questo farmaco è l'alto numero di eventi avversi che ha portato anche se raramente all'*exitus*. Gli effetti collaterali a breve termine sono ulcerazioni della mucosa orale e gastrointestinale e suscettibilità alle infezioni. Sono descritti anche amenorrea, tossicità renale e vescicale con cistiti emorragiche e cancro vescicale, alopecia, aritmie e scompenso cardiaco, nausea, vomito, cefalea, infertilità e varie forme di neoplasie.

In considerazione dei suoi gravi effetti collaterali, la ciclofosfamide potrebbe essere utilizzata solo in alcune forme di SM particolarmente aggressiva non rispondenti ad altre terapie.

Le forme farmaceutiche disponibili in commercio sono compresse o polveri per soluzione iniettabile. Prima di iniziare la terapia è necessario effettuare esami, quali elettrocardiogramma, radiografia del torace ed esami ematochimici. La ciclofosfamide e i suoi metaboliti vengono in gran parte escreti per via renale.

METOTREXATE

Il metotrexate è un antitumorale antimetabolita molto potente, antagonista dell'acido folico. Esso agisce inibendo la diidrofollato-reduttasi umana, enzima che interviene nella sintesi di macromolecole essenziali alla vita cellulare, quali DNA ed RNA. Utilizzato a dosi oncologiche ha un effetto immunosoppressivo, mentre nell'ambito delle patologie autoimmuni, come la SM, ha un effetto **antinfiammatorio** e **immunomodulante**. Pertanto il metotrexate potrebbe, teoricamente, espletare un effetto benefico sulla frequenza delle ricadute e nel ritardare la progressione della SM. Diversi studi clinici sono stati condotti, ma l'efficacia per tale patologia non è mai stata riconosciuta. In una *review* Cochrane in pazienti con forma PR, si è evidenziata una tendenza a una minore progressione della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) e a una riduzione delle ricadute, ma non significativa (Gray O, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004). Più di recente, in uno studio con IFN-β1a su 313 pazienti ►

Meccanismo d'azione del natalizumab

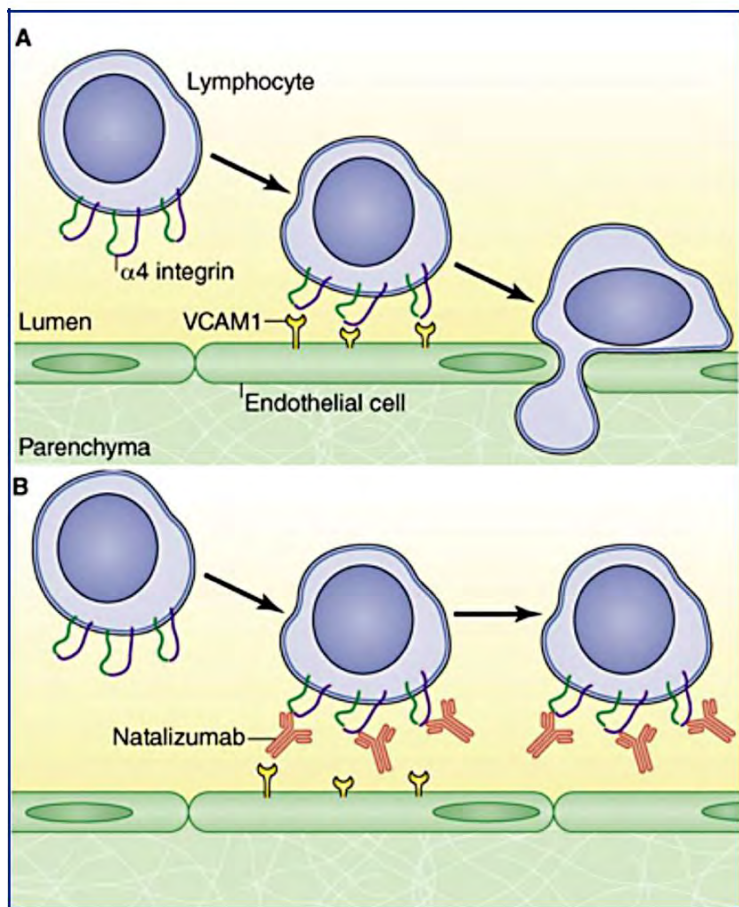


Figura 2

con forma RR non è stato dimostrato alcun significativo miglioramento nei soggetti che ricevevano basse dosi di metotrexate in associazione all'IFN-β1a (Cohen JA, et al. Neurology 2009).

Dopo somministrazione per via orale, il metotrexate viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale e già dopo circa mezz'ora dall'assunzione può essere rinvenuto nel sangue, raggiungendo la concentrazione plasmatica massima entro 1-2 ore. La clearance plasmatica, dopo il picco iniziale, decresce secondo una curva ad andamento trifasico con un'emivita di 8-12 ore. Per dosaggi di 30 mg/m²o inferiori, l'assorbimento di metotrexate è buono e la bio-disponibilità media è pari a circa il 60 per cento. Il 50-70 per cento del farmaco somministrato si lega in maniera reversibile alle proteine plasmatiche e in particolare modo all'albumina. Il metotrexate viene eliminato dall'organismo soprattutto per via renale (90 per cento circa) e in parte tramite bile e feci. Anche se alle dosi abitualmente utilizzate nei soggetti con SM gli effetti collaterali sono modesti, occorre tuttavia ricordare la possibile comparsa di nausea, diarrea, stomatite ulcerativa, enterite emorragica e leucopenia. Segnalate altresì reazioni cutanee e infezioni opportunistiche potenzialmente fatali.

TRATTAMENTI DI SECONDA LINEA

Il trattamento farmacologico con farmaci di seconda linea viene attuato nei pazienti con SM a decorso RR, in caso di fallimento dei farmaci di prima linea o di particolare gravità della malattia. I prodotti di seconda linea presentano

una maggiore efficacia rispetto ai farmaci di prima linea, ma possono esporre il soggetto con SM a effetti collaterali potenzialmente più gravi. Sono tre i farmaci attualmente autorizzati in tali condizioni: il **natalizumab**, il **fingolimod** e l'**alemtuzumab**, di cui è stata ampiamente dimostrata l'efficacia in studi sperimentali. Nel trattamento di seconda linea rientra anche l'unico immunosoppressore autorizzato, il **mitoxantrone**.

NATALIZUMAB

Il **natalizumab** è un anticorpo monoclonale. È indicato nella SM RR nei seguenti casi:

- pazienti adulti (di età > 18 anni) che hanno avuto almeno una recidiva nell'anno precedente e che presentano almeno nove lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno una lesione captante gadolinio e che hanno fallito nella risposta ad un ciclo terapeutico completo e adeguato (almeno un anno di trattamento con IFNβ o GA);

- pazienti adulti (di età >18 anni) che hanno avuto due o più recidive disabilitanti in un anno con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale.

A distanza di poco più di dieci anni dalla dimostrazione che il **blocco delle integrine α4β1 (VLA4 - Very Late Antigen 4)** inibiva la migrazione dei linfociti attraverso la BEE verso l'encefalo in un modello animale, fu introdotto nel trattamento della SM il natalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato che rappresenta una pietra miliare nella terapia di questa patologia.

Il natalizumab si lega alla **subunità α4 delle integrine umane α4β1 e α4β7**, che sono altamente espresse sulla superficie di tutti i leucociti, a eccezione dei neutrofili. In questo modo il natalizumab blocca l'interazione tra la subunità α4 e il recettore complementare e altri ligandi (osteopontina e CS-1). Viene così impedita la migrazione dei leucociti attraverso la BEE fino al tessuto parenchimale infiammato, sopprimendo in tal modo l'attività infiammatoria presente e inibendo un'ulteriore migrazione nei tessuti infiammati di cellule del sistema immunitario (figura 2).

Due sono stati gli studi alla base dell'approvazione del natalizumab nella cura della SM: **AFFIRM** (Polman CH, et al. N Engl J Med. 2006) e **SENTINEL** (Rudick RA, et al. N Engl J Med. 2006).

Nel primo studio furono reclutati un totale di 942 pazienti con SM di tipo RR e il natalizumab (300 mg ogni 4 settimane) fu valutato contro placebo. Nel secondo studio, i soggetti con SM sempre di tipo RR furono 1.171: di questi, 589 soggetti ricevevano IFN β-1a (al dosaggio di 30 µg una volta la settimana i.m.) in combinazione con natalizumab (300 mg ogni 4 settimane) e 582 assumevano IFN β-1a più placebo. Nello studio AFFIRM, il tasso annualizzato di ricadute era ridotto dopo un anno del 68 per cento e si manteneva inalterato nel secondo anno di trattamento.

Anche nello studio SENTINEL fu dimostrata una forte riduzione del tasso annualizzato di ricadute nei soggetti con natalizumab e IFN β-1a confrontati con pazienti trattati col solo IFN β-1a.

In entrambi gli studi il natalizumab ridusse il rischio di progressione della disabilità quantificata alla scala EDSS intorno al 40 per cento. Per quanto riguarda infine i parametri RM, fu notata in entrambi gli studi un'importante riduzione dell'attività di malattia: in particolare le lesioni T2 si riducevano dell'82-83 per cento e le lesioni assumenti il gadolinio del 90 per cento.

Il natalizumab va somministrato attraverso **infusione e.v.** in una dose da **300 mg ogni quattro settimane**. Dopo somministrazioni ripetute e.v., la concentrazione sierica massima media osservata è di 110 ± 52 µg/ml. La media delle concentrazioni di natalizumab allo **steady-state** durante il periodo di

somministrazione è compresa tra 23 µg/ml e 29 µg/ml e il tempo previsto per raggiungere lo **steady-state** è di **circa 36 settimane**.

Il trattamento va iniziato e supervisionato costantemente da un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie neurologiche. Prima di iniziare la terapia con natalizumab deve essere disponibile una RM recente (solitamente eseguita negli ultimi tre mesi) da usare come riferimento. La RM deve essere ripetuta su base annuale e i pazienti devono essere controllati a intervalli regolari per tutta la durata del trattamento.

I soggetti in trattamento con IFNβ o GA possono passare direttamente alla terapia con natalizumab, a condizione che non siano presenti segni di importanti eventi avversi legati al trattamento, come la neutropenia.

Ai pazienti devono essere fornite tutte le informazioni circa i rischi del trattamento e va loro consegnata una scheda di allerta. L'uso del natalizumab associato a un aumentato rischio di **leucoencefalopatia multifocale pro-gressiva (PML)**, un'infezione opportunistica causata dal virus JCV, che può risultare fatale o provocare grave disabilità.

I fattori di rischio associati alla PML sono: ♦

presenza di anticorpi anti-JCV nel siero;

♦ durata del trattamento con natalizumab superiore ai due anni;

♦ uso di farmaci immunosoppressori antecedente alla somministrazione del natalizumab.

La positività al test per la ricerca di anticorpi anti-JCV rappresenta il primo fattore da considerare in un algoritmo di stratificazione del rischio nei pazienti già in terapia con natalizumab o in quelli che devono iniziarla. Proprio sulla base della positività o meno di questo test lo specialista e il paziente devono attentamente valutare i rischi e i benefici del trattamento su base individuale. Altri effetti collaterali correlabili alla terapia con natalizumab consistono in infezioni alle vie urinarie, reazioni cutanee, cefalee, nausea e vomito.

FINGOLIMOD

Il primo trattamento orale approvato per la cura della SM. Le indicazioni terapeutiche e i relativi criteri di rimborsabilità prevedono l'uso del farmaco in

monoterapia nella SM RR nei seguenti casi:

♦ pazienti che non hanno risposto a un ciclo terapeutico completo e adeguato con IFNβ (normalmente almeno un anno di trattamento); i pazienti devono avere avuto almeno una recidiva nell'anno precedente, mentre erano in terapia, e presentare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla RM cerebrale o almeno una lesione captante gadolinio;

♦ pazienti con due o più recidive disabilitanti in un anno e con una o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM recentemente effettuata.

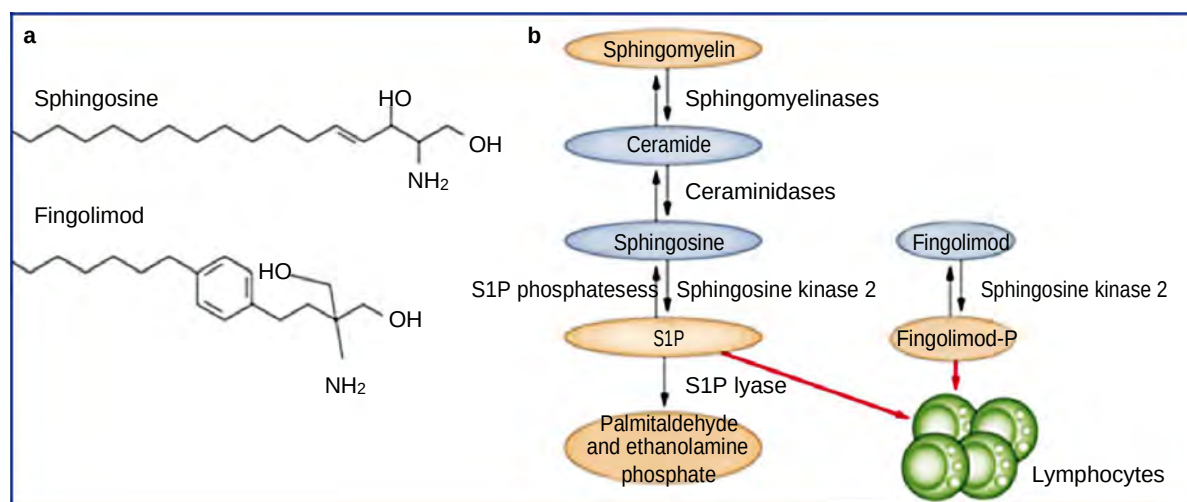
Il fingolimod è il capostipite di una nuova classe di farmaci che agiscono sul sistema immunitario: i **modulatori dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR)**. Si tratta di un profarmaco che viene attivato dalla sfingosina-chinasi. Il metabolita attivo (fingolimod fosfato), per analogia strutturale con il substrato, funge da antagonista funzionale dei recettori S1P espressi sui linfociti e riduce la quantità di linfociti circolanti, inibendo le cellule T *naïve* e *memory* in uscita dai linfonodi (figura 3). In tal modo si riduce l'infiltrazione dei linfociti patogeni, coinvolti nell'infiammazione a carico del SNC.

Il farmaco è disponibile in commercio sotto forma di **capsule rigide da 0,5 mg** da assumere *per os* quotidianamente. Entro 4-6 ore dalla prima somministrazione il numero dei linfociti nel sangue periferico si riduce del 75 per cento. Proseguendo con le somministrazioni giornaliere, il numero dei linfociti continua a diminuire per due settimane, raggiungendo un valore minimo di circa 500 cellule/microlitro (30 per cento del valore basale). Studi effettuati con fingolimod in soggetti con SM hanno permesso di evidenziare una riduzione

dopo un anno del tasso di ricadute e delle lesioni assumenti il gadolinio alla RM, confrontati con placebo o con farmaci di prima linea come IFNβ (Khatri B, et al. Lancet Neurol 2011; Radue EW, et al. Arch Neurol 2012). Il fingolimod è registrato in almeno 80 differenti nazioni: in alcune di queste, come Usa, Russia e Australia, è un **farmaco di prima linea**, mentre nelle nazioni europee e in Canada è un **farmaco di seconda linea**.

L'assorbimento di fingolimod avviene lentamente (*t*_{max} 12-16 ore) ed è esteso (≥85 per cento). La biodisponibilità assoluta apparente è del 93 per

Meccanismo d'azione del fingolimod



Fonte: Aktas et al. Nat. Rev. Neurol, 2010

Figura 3 ►

cento e l'assunzione di cibo non modifica il valore della concentrazione di picco. Il fingolimod si distribuisce rapidamente nei globuli rossi ed è presente nell'86 per cento delle cellule ematiche. Il legame del fingolimod con le proteine plasmatiche e del metabolita attivo è elevato (>99 per cento).

Il farmaco è metabolizzato mediante fosforilazione stereo-selettiva re-versibile con formazione dell'enantiomero farmacologicamente attivo (fingolimod fosfato). È eliminato mediante biotrasformazione ossidativa, catalizzata principalmente dal citocromo CYP4F2 e forse da altri isoenzimi. Circa l'81 per cento della dose viene escreta lentamente nelle urine sotto forma di metaboliti inattivi.

Prima dell'inizio del trattamento con fingolimod sono necessari i seguenti esami:

- emocromo completo e dosaggio enzimi epatici;
- test di gravidanza (deve essere negativo per poter iniziare il trattamento);
- visita oculistica (per le categorie di pazienti a rischio di sviluppare edema maculare, ovvero per i pazienti con storia di uveite o con diabete mellito);
- visita cardiologica (per le persone con cardiopatia o malattia cardiovascolare significativa);
- dosaggio degli anticorpi anti-virus varicella zoster (VZV); per i soggetti che risultassero negativi a questa indagine deve effettuarsi la vaccinazione anti-VZV prima di iniziare il trattamento.

Dopo la somministrazione della prima dose di fingolimod è necessario un monitoraggio elettrocardiografico continuo per sei ore con elettrocardiografo a dodici derivazioni, misurazione della pressione arteriosa e della frequenza del battito cardiaco ogni ora durante tutto il periodo di osservazione. Inoltre, durante la terapia con fingolimod, il medico dovrà monitorare gli enzimi epatici a scadenza regolare (dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dall'inizio del trattamento e in seguito periodicamente) e prescrivere una visita oculistica da eseguire 3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con fingolimod.

Il fingolimod causa all'inizio del trattamento una transitoria riduzione della frequenza cardiaca e una diminuzione della conduzione atrio-ventricolare. La massima riduzione della frequenza cardiaca si osserva entro sei ore dalla somministrazione, con il raggiungimento nel primo giorno del 70 per cento dell'effetto cronotropo negativo. Con le somministrazioni successive la frequenza cardiaca ritorna ai valori basali entro un mese. La riduzione della frequenza cardiaca indotta da fingolimod può essere annullata dalla somministrazione parenterale di atropina o isoprenalina.

Le reazioni avverse più frequenti sono influenza, sinusite, cefalea, diarrea, lombalgia, innalzamento degli enzimi epatici e tosse, ma possono insorgere effetti collaterali più importanti come aritmie cardiache transitorie ed edema maculare di solito entro i primi sei mesi. Raramente sono stati segnalati casi più gravi come asistolia o bradicardia prolungata; è stato segnalato un caso di morte inattesa forse a seguito di aritmia ventricolare. A dosaggio più elevato di quanto attualmente consigliato (1,25 mg), sono stati segnalati due casi di infezione herpetica fatale.

ALEMTUZUMAB

L'alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che ha come obiettivo una glicoproteina presente sulla superficie di linfociti e monociti maturi, la CD52, espressa anche da altre cellule come macrofagi e timociti. L'alemtuzumab distrugge le cellule che esprimono la CD52 in vario modo, come la lisi mediata dal complemento o l'apoptosi. È indicato nel trattamento di pazienti adulti con RRMS ed è disponibile in fiale da 12 mg, somministrabili per infusione endovenosa lenta.

L'impiego in terapia dell'alemtuzumab prevede **2 cicli di trattamento**:

- **Ciclo iniziale**, 12 mg/die per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg);
- **Secondo ciclo di trattamento**, 12 mg/die per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg), somministrato 12 mesi dopo il primo ciclo di trattamento. Inoltre, nei primi 3 giorni di ogni ciclo di trattamento, al fine di prevenire eventuali reazioni di natura infiammatoria o allergica, è essenziale sottoporre il paziente ad un **pre-trattamento** a base di **corticosteroidi, antistaminici e/o antipiretici**. La **profilassi orale** per le infezioni erpetiche, invece, va iniziata a partire dal primo giorno di ogni ciclo di trattamento e continuata per almeno 1 mese dopo il trattamento.

SM: sinossi del trattamento farmacologico

• Trattamento delle recidive
• Trattamento cronico per la prevenzione delle recidive • Trattamento dei sintomi
TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE
Cortisonici:
• Metilprednisolone (MP): antinfiammatorio/ immunosoppressore.
TRATTAMENTO CRONICO PER LA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE CON FARMACI DM
DI PRIMA LINEA:
• Interferone β (IFN) 1a e 1b: immunomodulatore aspecifico, antiproliferativo, antivirale
• Glatiramer acetato (GA): immunomodulatore specifico
• Teriflunomide: antimetabolita che inibisce la divisione cellulare (proliferazione linfociti attivati)
• Mitoxantrone: immunosoppressore (AIC per SM)
• Azatioprina, Ciclofosfamide, Metotrexate: immunosoppressori (farmaci storici impiego <i>off-label</i>)
• Dimetil- fumarato (BG-12): immunomodulatore
DI SECONDA LINEA:
• Natalizumab: anticorpo monoclonale /immunomodulante specifico
• Fingolimod: modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato (S1PR) Profarmaco → attivato dalla sfingosina-chinasi → fingolimod fosfato
• Alemtuzumab: anticorpo monoclonale umanizzato
MOLECOLE IN FASE DI SPERIMENTAZIONE
• Daclizumab: anticorpo monoclonale umanizzato
• Laquinimod: immunomodulatore (deriva dalla linomide)
• Ocrelizumab: anticorpo umanizzato ricombinante
• Rituximab: anticorpo monoclonale chimerico
PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIE CON CELLULE STAMINALI
• Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC)
• Cellule Staminali Mesenchimali (MSC) •
Cellule Staminali Neurali
TRATTAMENTO DEI SINTOMI
• Spasticità: baclofen, benzodiazepine, dantrolene, tizanidina, gabapentina, cannabinoidi, tossina botulinica
• Fatica: amantadina, modafinil, 4-aminopiridina
• Tremore: propanololo, carbamazepina, primidone, clonazepam, isoniazide, gabapentin
• Dolore: gabapentin, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, amitriptilina, pregabalin, duloxetine, oxcarbazepina
• Disturbi vescicali: alfuzosina, terazosina, tamsulosina; desmopressina, tossina botulinica, cannabinoidi
• Disturbi gastrointestinali: lassativi osmotici, glicole polietilenico, loperamide

Tabella 1

Le **reazioni avverse** più frequenti sono: porpora idiopatica trombocitopenica o ITP, patologie della tiroide, nefropatie, citopenie, immediata reazione asmatica (IAR), eruzioni cutanee, cefalea, piressia e infezioni delle vie aeree. L'attività dell'alemtuzumab nella SM è legata alla deplezione di linfociti e alla ricostituzione di nuovi T linfociti privi di cloni autoreattivi responsabili della infiammazione a carico del SNC. La loro scomparsa porta a una riduzione della neuro-infiammazione (Moreau T, et al. Lancet, 1994).

Un primo studio controllato su 334 soggetti con SM RR ha confrontato alemtuzumab e.v. a 12 o 24 mg/die contro IFN- β 1a (44 μ g s.c. tre volte /settimana) (Coles AJ, et al. N Engl J Med 2008). Lo studio mostrava una riduzione significativa del tasso annualizzato di ricadute e un decremento del carico lesionale T2 nei soggetti trattati con alemtuzumab rispetto all'IFN- β .

Inoltre i soggetti trattati con alemtuzumab presentavano all'EDSS un ridot-to accumulo di disabilità sempre nei confronti dei pazienti trattati con IFN- β . In un altro studio più recente in soggetti con SM RR, sempre contro IFN- β ,

è stato dimostrato che il 40 per cento dei pazienti che assumevano IFN- β presentava nuove ricadute contro il 22 per cento dei soggetti con alemtuzumab (Cohen JA, et al. Lancet 2012).

FARMACI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE

Il decennio scorso è stato segnato dall'arrivo di nuovi trattamenti per la SM data l'impellente necessità di trovare terapie sempre più efficaci e con minori effetti collaterali. Attualmente molte sono le molecole in sperimentazione. Alcune di queste sono già in fase avanzata di sperimentazione e sono di seguito riportate.

DACLIZUMAB

Il **daclizumab**, anticorpo monoclonale umanizzato, controlla la proliferazione dei linfociti T, legandosi al recettore CD25 dell'interleuchina (IL)-2, molecola importante per la proliferazione e attivazione delle cellule T. In particolare, l'IL-2, che è un fattore di crescita dei linfociti T, ha il preciso compito di dare il via alla proliferazione e all'espansione clonale dei linfociti T stimolati da un antigene. Pertanto il blocco dei CD25 sui linfociti attivati determina una riduzione della proliferazione dei linfociti sia T che B. È stato dimostrato che il daclizumab esercita la sua azione nei soggetti con SM attraverso la produzione di cellule *natural killer* CD56+ con funzione regolatoria.

In Italia tale farmaco è registrato per la profilassi del rigetto acuto di trapianto renale.

Per quanto riguarda la sua efficacia nella cura della SM, il daclizumab è stato valutato in due studi. Nel primo, denominato **CHOICE**, furono arruolati 230 pazienti con SM RR tutti in trattamento con IFN- β . I pazienti furono suddivisi in maniera randomizzata in **tre diversi gruppi**: nel primo si aggiungeva alla terapia in atto con IFN- β il daclizumab al dosaggio di 2mg/kg s.c. ogni due settimane, nel secondo gruppo daclizumab al dosaggio di 1mg/kg s.c. ogni quattro settimane e nel terzo gruppo placebo. Dopo 24 settimane, in entrambi i gruppi con daclizumab, si osservava una riduzione delle lesioni alla RM del 70 per cento, rispetto al gruppo con IFN- β e placebo (Wynn D, et al., Lancet Neurology 2010).

Il secondo studio, denominato **SELECT**, è un *trial* clinico controllato contro placebo in cui 600 pazienti SM RR ricevevano il farmaco per via s.c. al dosaggio di 150 mg o di 300 mg ogni quattro settimane, oppure placebo. I risultati mostravano una riduzione del tasso annualizzato di ricadute in entrambi i

gruppi trattati con daclizumab statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo (Giovannoni G, et al. Multiple Sclerosis 2011). Allo stato è in fase di sperimentazione II/III.

LAQUINIMOD

Il **laquinimod** è un immunomodulatore che deriva dalla *linomide*. Il meccanismo d'azione nella SM non è stato esattamente definito, ma il farmaco sembra avere un'azione pleiotropica esercitando una sottoregolazione dei linfociti Th-1 e una sovraregolazione dei Th-2. In un modello di EAE ha ridotto sia l'infiammazione sia i livelli di demielinizzazione e di danno assonale.

Il laquinimod è stato valutato in uno studio durato due anni contro placebo, denominato **ALLEGRO**, su 1106 soggetti con SM RR in cui il farmaco era somministrato *per os* al dosaggio di 0.6 mg una volta al dì (Comi G, et al. N Engl J Med 2012). I risultati mostrano una modesta regressione del tasso annualizzato di ricadute e del numero di lesioni alla RM rispetto al placebo, ma anche una riduzione del rischio di progressione della disabilità e della progressione dell'atrofia cerebrale sempre rispetto al placebo. In un secondo studio controllato contro placebo e IFN β -1a (Vollmer TL, et al. Neurol. 2014), denominato **BRAVO**, il laquinimod determinava una riduzione non statisticamente significativa del tasso annualizzato di ricadute e della progressione della disabilità: solo la riduzione dell'atrofia cerebrale risultava statisticamente significativa contro placebo. Allo stato è in fase di sperimentazione II/III.

OCRELIZUMAB

L'**ocrelizumab** è un anticorpo umanizzato ricombinante che si lega in maniera specifica alla molecola CD20+, presente sulla superficie dei linfociti B, che vengono così eliminati dalla circolazione sanguigna. L'azione dell'ocrelizumab è in parte sovrapponibile a quella del rituximab; il farmaco ha un'emivita di 23-28 giorni e porta rapidamente alla deplezione dei linfociti B.

Sono incoraggianti i risultati di uno studio di fase II che ha visto l'utilizzo di ocrelizumab nella SM. Per tale studio sono stati arruolati 218 pazienti affetti da SM RR suddivisi in quattro gruppi di trattamento che ricevevano rispettivamente placebo, ocrelizumab a due differenti dosaggi e.v., basso (600 mg) e alto (2000 mg) ai giorni 1 e 15 del mese, o IFN β -1a i.m. (30 μ g) una volta a settimana. I risultati preliminari hanno mostrato un effetto significativo dell'ocrelizumab nel ridurre l'attività della malattia: infatti per entrambi i dosaggi, ocrelizumab è risultato più efficace nel ridurre le lesioni RM rispetto a placebo e IFN β (Kappos L, et al. Lancet 2011). È in fase di sperimentazione II/III.

RITUXIMAB

Il **rituximab** è un anticorpo monoclonale chimerico (uomo/topo) che elimina i linfociti B CD20+ attraverso un effetto citotossico complemento-dipendente che promuove l'apoptosi di queste cellule. L'antigene CD20+ non è invece presente nei linfociti T e nelle plasmacellule. La somministrazione di rituximab porta pertanto a una rapida distruzione dei linfociti B CD20+ nella circolazione periferica. Dal 1997, la FDA ha approvato l'uso del rituximab per alcune forme di linfoma non-Hodgkin. In uno studio di fase II in soggetti con SMRR il rituximab ha determinato una riduzione significativa sia del numero di lesioni RM assumenti il mezzo di contrasto, sia delle ricadute contro placebo (Hauser SL, et al. N Engl J Med 2008). Allo stato non presenta indicazione terapeutica per il trattamento della SM.

Farmacoterapia della sclerosi multipla

Terapia delle recidive					
Principio attivo	Categoria Terapeutica	Indicazioni d'uso	Range posologico e vie di somministrazione		Meccanismo d'azione
Metil prednisolone	Glucocorticosteroidi (ATC IV: H02AB)	Esacerbazioni acute da SM	♦ 1 g ev pro die in 5 00 ml di soluzione fisiologica per 3- 5 giorni consecutivi	- e.v.	Modifica dei fattori di trascrizione implicati nella sintesi di fattori di crescita e citochine pro-infiammatorie con effetti antiinfiammatori e immunosoppressivi
Terapia in cronico					
Trattamenti di I Linea					
Principio attivo	Categoria Terapeutica	Indicazioni d'uso	Posologia e vie di somministrazione		Meccanismo d'azione
Interferone β 1 a	Interferoni (ATC IV: L03AB)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 22 mcg 3 volte a settimana ♦ 44 mcg 3 volte a settimana ♦ 30 mcg 1 volta a settimana	- s.c. - s.c. - i.m.	♦ Decremento dell'attivazione dei linfociti T attraverso un legame con i recettori IFN ♦ Miglioramento dell'attività delle cellule T suppressor ♦ Modulazione dell'espressione MHC ♦ Attività nella produzione di citochine ed, in particolare, soppressione della produzione di IFN γ e incremento della produzione di interleuchina (IL)-10
Interferone β 1 b			♦ 250 mcg a giorni alterni	- s.c.	
Glatiramer Acetato	Altre citochine e immunomodulatori (ATC IV: L03AX)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 20 mg/ml al giorno	- s.c.	Modifica i processi immuni provocando l'induzione di cellule T suppressor, lo shift Th1–Th2 nella risposta delle cellule T e la migrazione di cellule Th2 all'interno del SNC con produzione di citochine a carattere antiinfiammatorio
Teriflunomide	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 14 mg una volta al giorno	- os	Inibizione della proliferazione dei linfociti attivati
Dimetil-fumarato	Altri farmaci del sistema nervoso (ATC IV: N07XX)	Sclerosi Multipla Recidivante	♦ Da 120 mg b.i.d a 240 mg b.i.d	- os	Riduce la migrazione di leucociti attivati attraverso la BEE e modula l'attività del sistema immunitario attraverso l'attivazione della via di trascrizione del fattore nucleare Nrf 2
Mitoxantrone	Antracicline e sostanze correlate (ATC IV: L01DB)	Sclerosi Multipla Recidivante Progressiva	♦ 12 mg/m ₂ ogni 3 mesi fino a un massimo di 140 mg/m ₂	- e.v.	♦ Azione immunosoppressiva sulla proliferazione dei linfociti T e B ♦ Riduzione della secrezione di citochine infiammatorie, come TNF-α e IFN-γ ♦ Apoptosi di monociti e di linfociti B ♦ Riduzione dell'attività macrofagica nei confronti della mielina.
Azatioprina	Altri immunosoppressori (ATC IV: L04AX)	Sclerosi Multipla Recidivante <i>off-label</i>	♦ 2,5 mg/kg al giorno	- os	Inibizione dell'attivazione, della proliferazione e della differenziazione dei linfociti B e T.
Ciclofosfamide	Analoghi delle mostarde azotate (ATC IV: L01AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente <i>off-label</i>	♦ 50 mg/kg/die per 4 giorni consecutivi (Krishnan et al. 2008)*	- e.v.	Interagisce con i filamenti del DNA, ritardando la fase G2 del ciclo cellulare
Metotrexate	Analoghi dell'acido folico (ATC IV: L01BA)	Sclerosi Multipla Recidivante Progressiva <i>off-label</i>	♦ 30 mg/ m ²	- os	Inibisce la diidrofollato-reduttasi umana e quindi la sintesi del DNA e RNA.
Trattamenti di II Linea					
Fingolimod	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 0,5 mg al giorno	- os	Inibisce la proliferazione dei linfociti T
Natalizumab	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante Remittente	♦ 300 mg ogni 4 settimane	- e.v.	Inibisce la migrazione dei leucociti attraverso la BEE fino alla sede dell'infiammazione.
Alemtuzumab	Immunosoppressori selettivi (ATC IV: L04AA)	Sclerosi Multipla Recidivante	♦ 12 mg/die per 5 gg consecutivi. Dopo 12 mesi, 12 mg/die per 3 gg consecutivi	- e.v.	Distrugge le cellule che esprimono la CD 52, macrofagi e timociti.

Tabella 2

PROSPETTIVE FUTURE: TERAPIA CON CELLULE STAMINALI

Un cenno infine al trattamento con cellule staminali che potrebbe rappresentare una potenziale terapia per le patologie neuro-degenerative, tra cui le forme progressive di SM. Tra i vari tipi di cellule staminali ci soffermeremo brevemente su quelle ematopoietiche, mesenchimali e neurali.

♦ **Le Cellule Staminali Ematopoietiche (HSC)** sono cellule multi-potenti che sono state utilizzate in alcuni modelli animali e in pazienti con SM. Nella Ence-falite Allergica Sperimentale (EAE) sono riportate remissioni complete, ma nei soggetti con SM i risultati sono contrastanti.

Fassas et al. (J Neurol. 2002) su 85 pazienti con SM progressiva notarono un miglioramento di almeno **un punto** nella scala EDSS o l'assenza di progressione nel 74 per cento dei soggetti, ma cinque soggetti morirono per complicanze legate al trapianto. In uno studio retrospettivo su 183 persone con SM progressiva la mortalità fu del 5 per cento e il miglioramento o la stabilizzazione delle condizioni neurologiche furono presenti nel 63 per cento dei pazienti. (Saccardi R, et al. Mult Scler. 2006).

Tuttavia i risultati clinici appaiono contraddittori. Se è vero che le HSC hanno dimostrato effetti potenti sull'infiammazione acuta arrestando lo sviluppo di lesioni focali del SNC e il numero di ricadute, bisogna altresì riconoscere che questo trattamento non arresta il cronico peggioramento della disabilità nella maggioranza dei soggetti con SM SP, suggerendo limiti o assenza di beneficio nei processi neuro-degenerativi che causano la progressiva disabilità (Muraro PA, et al. , Results Probl Cell Differ. 2010). Occorre altresì ricordare che prima del trapianto è necessario sottoporre il paziente a un pretrattamento combinato con farmaci chemioterapici, tra cui la ciclofosfamide, o a irradiazione corporea totale: una obiezione che può essere avanzata è che il pretrattamento possa in qualche modo interferire col decorso della malattia.

♦ **Le Cellule Staminali Mesenchimali (MSC)** sono prodotte da varie sorgenti, quali midollo osseo, cordone ombelicale o sangue periferico. Possono differenziarsi in cellule endodermiche o ectodermiche. Le MSC provenienti dal midollo osseo sono risultate efficaci sia nel sopprimere la EAE cronica nell'animale da esperimento, sia nel fornire neuroprotezione (Karussis D, et al. J Neurol Sci. 2008).

Queste cellule hanno proprietà immunosoppressive e offrono un potenziale modello terapeutico nelle patologie autoimmuni. Le MSC inibiscono le risposte di tipo immune *in vitro* e prevengono l'induzione di malattia in modelli sperimentali di autoimmunità. Nelle malattie autoimmuni la persistente stimolazione antigenica recluta MSC endogene nel sito della lesione e contribuisce alla sua evoluzione fibrotica. Tuttavia la somministrazione di MSC in una patologia cronica infiammatoria come la SM può dare risultati non desiderati, in quanto tali

cellule non sono tipicamente immunosoppressive, ma agiscono sotto l'egida di molecole infiammatorie come IFN γ e TNF- α , la cui stimolazione può fare diventare le MSC cellule immuno-stimolatorie (Dazzi F, et al. Best Pract Res Clin Haematol. 2011).

♦ **Cellule Staminali Neurali.** Un cenno infine alle Cellule Staminali Neurali, anch'esse cellule multipotenti in grado di migrare entro il SNC; possono essere isolate dal SNC dell'adulto, in particolare dalla zona sottoventricolare del ventricolo laterale oppure dal midollo osseo e avrebbero funzioni neuroprotettive e immunomodulanti. Interessante la possibilità di una loro differenziazione, come dimostrato in modelli animali, in oligodendrociti e in neuroni (Ardeshiry Lajimi A, et al. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2013).

Farmaci più comunemente utilizzati nella terapia sintomatica della SM

Sintomi	Principio Attivo	Posologia
SPASTICITÀ	Baclofen	10-100 mg/die
	Baclofen (i.t.)	0.3-0.5 mg della dose orale
	Benzodiazepine	Dosaggio variabile
	Dantrolene	25-400 mg/die
	Tizanidina	4-36 mg/die
	Gabapentin	100-400 mg/die
	Cannabinoidi	5-8 puff/die
FATICA	Tossina botulinica	Dosaggio variabile
	Amantadina	100-300 mg/die
	Modafinil	100-200 mg/die
	4-Aminopiridina	8-32 mg/die
TREMORE	Fampridina	20 mg/die
	Propanololo	40-120 mg/die
	Carbamazepina	200-600 mg/die
	Primidone	250-500 mg/die
	Clonazepam	10-20 mg/die
	Isoniazide	100-200 mg/die
DOLORE	Gabapentin	300-900 mg/die
	Gabapentin	300-1200 mg/die
	Carbamazepina	400-1200 mg/die
	Lamotrigina	100-200 mg/die
	Topiramato	100-300 mg mg/die
	Amitriptilina	15-50 mg/die
	Pregabalin	150-300 mg/die
	Duloxetina	60-120 mg/die
	Oxcarbazepina	300-600 mg/die

Tabella 3

TERAPIE SINTOMATICHE

La terapia sintomatica non ha lo scopo di prevenire le ricadute della malattia, né di rallentare la sua progressione, ma di migliorare i vari sintomi che si possono presentare durante il decorso della malattia e impedire che essi aggravino lo stato di disabilità (*tabella 3*).

I segni e sintomi che si riscontrano nei pazienti con SM possono essere distinti in **primari, secondari e terziari**:

- ♦ **i primari** sono quelli correlati alla disfunzione di un determinato sistema funzionale in conseguenza del processo di demielinizzazione (per esempio paresi di un arto conseguente al danno della via piramidale; disturbi sfinterici per lesioni dei centri midollari);
- ♦ **i secondari** sono riconducibili alle complicanze che derivano da un sintomo primario, come le cistiti in conseguenza della disfunzione sfinterica;
- ♦ **i terziari** riguardano gli aspetti psicologici, economici e sociali della malattia e relative ripercussioni sulla comunità.

SPASTICITÀ

La spasticità si riscontra in circa il 75 per cento dei casi ed è, in genere, più marcata agli arti inferiori, determinando disturbi della deambulazione con andatura para-paretica. La spasticità può essere aggravata dallo stress,

dall'affaticamento e dalle infezioni; spesso si associa a dolori, crampi e ►

spasmi dolorosi agli arti inferiori, specie durante la notte, che possono interessare sia i muscoli estensori che i flessori, con conseguenti disturbi del sonno. Le infezioni delle vie urinarie e le piaghe da decubito sono complicanze frequenti della spasticità e possono aggravare ulteriormente le condizioni cliniche del paziente.

Prima di intraprendere una farmacoterapia contro la spasticità, bisogna valutare le conseguenze funzionali di una sua eventuale riduzione, poiché in un paziente con ipostenia prossimale degli arti inferiori, l'ipertono degli estensori offre la necessaria stabilità durante la stazione eretta e la deambulazione.

In caso di spasticità da lieve a moderata si possono utilizzare farmaci per via orale, quali il **baclofen** o il **dantrolene sodico**. Il primo agisce sul recettore GABA centrale e inibisce i riflessi midollari, risultando efficace nel ridurre il tono muscolare e la gravità e la frequenza degli spasmi. La dose consigliata varia da 10 a 100 mg/die.

Il **dantrolene sodico** interferisce con il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico della muscolatura striata, agendo sul meccanismo eccitazione-contrazione a livello muscolare. È un farmaco di seconda scelta che risulta più efficace nella terapia dei crampi muscolari e del clono, piuttosto che nel trattamento della spasticità. La frequente epatotossicità e la comparsa di ipostenia agli arti ne limitano l'impiego.

Anche le **benzodiazepine**, quali il **clonazepam** e il **diazepam**, possono essere utili nella terapia della spasticità, specie se associata a disturbi del sonno. Altri farmaci, come **tizanidina** e la **clonidina**, **agonisti α-2-adrenergici** e in grado di inibire i riflessi midollari, hanno dimostrato la capacità di ridurre la gravità e la frequenza degli spasmi muscolari.

L'uso del **gabapentin** nella terapia della spasticità trova sempre più consensi, specie quando coesiste il dolore centrale.

Di recente è stato introdotto in commercio un farmaco a base di **cannabi-noidi** per il trattamento della spasticità muscolare correlata alla SM. Si tratta di uno *spray* orale contenente due estratti naturali derivati dalla pianta della *cannabis*, il **delta-9-tetraidrocannabinolo (THC)** e il **cannabidiolo (CBD)**, da somministrare a pazienti che hanno già assunto altri trattamenti per la spasticità senza ottenerne un adeguato beneficio o con eccessivi effetti collaterali. Il THC e il CBD esercitano i loro effetti sui recettori CB1 e CB2: l'attivazione dei recettori CB1 determina effetti a livello centrale, mentre i recettori CB2 esplicano la loro attività sulle cellule del sistema immunitario. La riduzione della spasticità e degli spasmi muscolari è associata al legame tra endocannabinoidi e recettore cannabinoidi e non determina ipostenia muscolare.

Nel trattamento della spasticità localizzata può essere utile la **tossina botulinica** che, iniettata nella zona della placca neuromuscolare, limita la liberazione di acetilcolina dalle vescicole presinaptiche, con riduzione dell'ipertonia e delle contratture nei gruppi muscolari trattati. A seconda della dose iniettata gli effetti durano in genere dai tre ai sei mesi, durante i quali può essere utile eseguire fisioterapia.

Nei pazienti con **grave spasticità**, poco responsiva al trattamento con farmaci per uso orale, può essere utilizzato il baclofen per via intratecale, mediante l'impianto di una micro-pompa, programmata in modo da rilasciare una dose terapeutica di farmaco nelle 24 ore. Gli effetti collaterali (sonnolenza, vertigini, nausea, depressione respiratoria) sono rari.

Infine la terapia chirurgica (rizotomia posteriore o sezione dei tendini degli adduttori) può essere utilizzata ma solo nei casi di grave spasticità, dopo che la terapia per via orale sia risultata inefficace.

IMPIEGO E REGIMI DI DISPENSAZIONE PER IL SSN (STRALCIO NOTA 65)

La Nota AIFA n.65, recentemente revisionata (G.U. del 18.03.2016, S.G. n. 65) regola la prescrizione e la dispensazione a carico del SSN, da parte di Centri specializzati, Universitari e delle Aziende Sanitarie, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

La suddetta Nota n.65 prevede per i farmaci **Glatiramer acetato**, **Interferone α-1a ricombinante**, **Interferone β-1b ricombinante**, **Teriflunomide**, **Dimetilfumarato**, **Peginterferone β-1a** le seguenti condizioni:

- Per i pazienti con **Sclerosi Multipla recidivante-remittente (RRMS)**, definita secondo i criteri di McDonald rivisti nel 2010 per la diagnosi di sclerosi multipla (Polman CH, et al. Ann Neurol. 2011):
 - Glatiramer acetato
 - Interferone α-1a ricombinante
 - Interferone β-1b ricombinante
 - Teriflunomide
 - Dimetilfumarato
 - Peginterferone β-1a
- Per i pazienti con **Sclerosi Multipla secondariamente progressiva** con malattia in fase attiva evidenziata da recidive:
 - Interferone β-1b ricombinante

EVIDENZE DISPONIBILI

Sulla base dell'ultima revisione dei criteri diagnostici di McDonald del 2010, pazienti con un attacco, evidenza clinica obiettiva di **una lesione (sindrome clinicamente isolata)** ed **evidenza clinica** o di **RMN di disseminazione spaziale e temporale** (criteri RMN di disseminazione spaziale: presenza di almeno 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 sedi tipiche per SM quali quella periventricolare, iuxtacorticale, infratentoriale o spinale; criteri RMN di disseminazione temporale: presenza di una qualsiasi nuova lesione in T2 riscontrata in una RMN a distanza di qualsiasi tempo dall'esordio clinico o la presenza simultanea di lesioni asintomatiche potenzianti con gadolinio e non potenzianti) soddisfano i criteri per la diagnosi di sclerosi multipla.

Per i casi di sindrome clinicamente isolata, in assenza di evidenze di disseminazione spaziale e temporale secondo quanto previsto dai criteri di McDonald del 2010 (Polman et al. Ann Neurol 2011), viene confermata la non rimborsabilità a carico del SSN anche considerando l'assenza di criteri prognostici certi e i potenziali rischi connessi all'utilizzo dei farmaci nel caso di diagnosi non confermate di SM.

FATICA

La **fatica** è uno dei sintomi più frequente e invalidante in corso di SM. Farmaco consigliato è l'**amantadina**, un agente antivirale e agonista dopaminergico, alla dose di 200 mg/die, la cui efficacia è stata dimostrata in diversi trial clinici. Gli effetti collaterali, quali ansia, insonnia e gastralgie, sono lievi; in rari casi può favorire la comparsa di allucinazioni. Il **modafinil**, farmaco ad azione simil-anfetaminica, utilizzato nella terapia della narcolessia, può essere utilizzato *off label* nella fatica SM- correlata, ma i risultati provenienti da studi clinici sono discordanti.

La **4-aminopiridina** e la **3,4-diaminopiridina**, sono molecole che agiscono bloccando i canali del potassio e migliorando, così, la conduzione attraverso gli assoni demielinizzati. Effetti collaterali sono rappresentati dai disturbi della coscienza e crisi epilettiche. Allo scopo di ridurre gli eventi avversi, è stata creata una formulazione orale di 4-aminopiridina a rilascio prolungato nota come "**Fampridina**", che alla dose di 10 mg due volte al giorno, sembra migliorare la velocità della deambulazione.

DISTURBI VESCICALI E GASTROINTESTINALI

I **disturbi vescicali** si riscontrano in circa il 75 per cento dei pazienti con SM e sono, in genere, provocati da lesioni a carico del midollo spinale. La funzione vescicale è costituita due fasi, riempimento e svuotamento, regolate da circuiti nervosi distinti. Durante la **fase di riempimento** l'attivazione del sistema nervoso simpatico determina la distensione vescicale mediante fibre

noradrenergiche e recettori beta, e la contrazione dello sfintere esterno tramite fibre adrenergiche e recettori alfa. Durante la **fase di svuotamento** (minzione) l'attivazione di fibre parasimpatiche favorisce la contrazione del muscolo detrusore e il rilassamento dello sfintere uretrale. Il riflesso di svuotamento della vescica origina nel midollo sacrale ed è regolato dal centro pontino della minzione, la cui attività è a sua volta controllata da centri corticali situati a livello del lobo frontale. I disturbi urinari, pertanto, possono dipendere da **inefficienza vescicale**, per **ridotta contrazione del detrusore** e/o alterato rilassamento sfinterico (svuotamento incompleto e non frequente, presenza di residuo minzionale), oppure da **iperattività del muscolo detrusore** (urgenza minzionale, aumento della frequenza, nicturia). Infine un terzo tipo di disfunzione

vescicale è rappresentata dalla **dissinergia sfinterico-detrusionale** (difficoltà nell'iniziare la minzione, getto urinario debole e interrotto, svuotamento completo impossibile).

Nell'**inefficienza vescicale** farmaci utili sono quelli che bloccano i recettori α_1 adrenergici (alfuzosina, terazosina, tamsulosina). In caso di residuo vescicale superiore a 100 ml, il trattamento di scelta è costituito dal cateterismo intermittente.

Nell'**iperattività del detrusore** si utilizzano farmaci ad azione antimuscarinica, somministrati *per os*, quali l'ossibutinina o, in alternativa la tolterodina, la duloxetine o gli antidepressivi triciclici. In caso di **nicturia** può essere utilizzato uno *spray* nasale a base di desmopressina. Anche l'iniezione di tossina

Criteri di McDonald-Polman (2010) (Nota AIFA n. 65- G.U. 18.3.2016-S.G. n.65)

Presentazione clinica	Dati aggiuntivi necessari per la diagnosi
2 o più attacchi ^a ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni o di una lesione soltanto con anamnesi attendibile di un attacco precedente ^b	Nessuno ^c
2 o più attacchi; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione	Disseminazione spaziale in RMN, dimostrata da : ♦ 1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale) ^d <i>oppure</i> Attendere un ulteriore attacco clinico ^a che coinvolga un sito differente del SNC
1 attacco ^a ; evidenza clinica oggettiva di 2 o più lesioni	Disseminazione temporale in RMN, dimostrata da: ♦ Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento <i>oppure</i> ♦ 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni attive in una RM successiva in qualsiasi momento dopo quella del baseline <i>oppure</i> Attendere un secondo attacco clinico ^a
1 attacco ^a ; evidenza clinica oggettiva di 1 lesione ("clinically isolated syndrome-CIS")	Disseminazione nello spazio e nel tempo in RM dimostrata da: ♦ Per la disseminazione nello spazio (DIS) -- >1 lesione in T2 in almeno 2 su 4 regioni tipiche di SM del SNC (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, del midollo spinale) ^d <i>oppure</i> -- Attendere un secondo attacco clinico ^a che coinvolga un sito differente del SNC e ♦ Per la disseminazione nel tempo (DIT) -- Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche captanti e non-captanti Gd in qualsiasi momento oppure -- 1 nuova lesione in T2 e/o lesioni captanti gadolinio in una RM successiva effettuata in qualsiasi momento dopo quella del baseline da usare come riferimento <i>oppure</i> -- Attendere un secondo attacco clinico ^a
Progressione insidiosa di sintomi neurologici suggestivi di SM (PPMS)	Progressione di malattia per 1 anno (determinata in modo prospettico o retrospettivo) più 2 su 3 dei seguenti criteri ^d 1. Evidenza di DIS alla RM cerebrale (>1 lesione in T2 nelle regioni tipiche di SM: periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale) 2. Evidenza di DIS nel midollo spinale (>2 lesioni in T2 nel midollo spinale) 3. Liquor positivo (evidenza di bande oligoclonali all'isoelettrofocusing e/o elevato indice IgG)

Un attacco (ricaduta, riacutizzazione) è definito come un evento riferito dal paziente o osservato obiettivamente, tipico di un evento demielinizzante infiammatorio acuto del SNC, attuale o anamnestic, di almeno 24 ore di durata, in assenza di febbre o infezione. L'evento dovrebbe essere documentato da un esame neurologico contestuale, ma alcuni eventi anamnestici con sintomi ed evoluzione caratteristica per la SM, ma per i quali non ci sono reperti neurologici obiettivi documentati, possono fornire una ragionevole evidenza di un precedente evento demielinizzante. Sintomi parossistici riferiti (anamnestici o attuali) dovrebbero tuttavia consistere di episodi multipli che si verificano nell'arco di non meno di 24 ore. Prima di porre una diagnosi definitiva di SM almeno un attacco deve essere corroborato da reperti all'esame neurologico, dalle risposte dei potenziali evocati visivi in pazienti che riferiscono precedenti disturbi visivi, o da una RMN compatibile con demielinizzazione nell'area del SNC coinvolta nei sintomi neurologici riferiti anamnesticamente.

Una diagnosi clinica basata su reperti clinici obiettivi di 2 attacchi è la più sicura. Una ragionevole evidenza anamnestic di un attacco nel passato in assenza di reperti neurologici documentati obiettivamente, possono includere eventi anamnestici con sintomi e evoluzione caratteristici di un precedente evento demielinizzante infiammatorio; tuttavia almeno un attacco deve essere supportato da reperti obiettivi.

Non sono necessari test aggiuntivi. Tuttavia è desiderabile che qualsiasi diagnosi di SM venga fatta con accesso a imaging basato su questi criteri. Se l'imaging o altri test (ad esempio CSF) sono stati effettuati e sono risultati negativi, è necessaria una estrema cautela prima di porre una diagnosi di SM a devono essere prese in considerazione diagnosi alternative. Non devono esserci spiegazioni migliori per la presentazione clinica e deve esserci una evidenza obiettiva a supporto di una diagnosi di SM.

Lesioni captanti gadolinio non sono necessarie; lesioni sintomatiche non vengono prese in considerazione in soggetti con sindromi tronco-encefaliche e del midollo spinale.

SM = sclerosi multipla; SNC = sistema nervoso centrale; RMN = risonanza magnetica nucleare; DIS = disseminazione nello spazio; DIT = disseminazione nel tempo; PPMS = sclerosi multipla primariamente progressiva; CSF = liquido cerebrospinale; IgG = immunoglobuline G.

botulinica per via intravesicale può essere efficace nel ridurre l'iperattività del detrusore, mentre i cannabinoidi sono risultati efficaci nel ridurre l'in-continenza da urgenza minzionale.

Nei **disturbi gastrointestinali**, quali **stipsi o incontinenza fecale**, oltre all'attività motoria e alle diete specifiche, possono essere utili i lassativi che aumentano la massa fecale e stimolano la peristalsi intestinale. Essi, però, possono causare meteorismo intestinale e flatulenza. In alternativa, possono essere utilizzati i lassativi osmotici, sostanze solubili non assorbibili, ma anche questi farmaci possono causare crampi addominali e flatulenza. Attualmente i farmaci maggiormente utilizzati sono composti isosmotici a base di **glicole polietilenico**: essi sono stati formulati per non causare variazione dei volumi dei fluidi e della concentrazione degli elettroliti e non provocano crampi o flatulenza.

Per l'**incontinenza fecale** si utilizza, in genere, la **loperamide**, un agonista oppioide. Il trattamento di scelta della **disfunzione erettile** è rappresentato dai farmaci inibitori della fosfodiesterasi-5, come il **sildenafil**; in alternativa si può ricorrere all'iniezione intracavernosa di prostaglandina E1 o di papaverina.

ALTRI SINTOMI

TREMORE

Il **tremore intenzionale** e, meno spesso, quello posturale si possono riscontrare frequentemente nel paziente con SM. I farmaci utilizzati per la terapia del tremore sono il **propanololo**, il **clonazepam**, la **carbamazepina**, il **pri-midone**, il **gabapentin** e l'**isoniazide** con risultati a volte deludenti. Nei casi particolarmente gravi, può essere tentata la talamotomia stereotassica o la stimolazione cerebrale profonda.

DOLORE

Il **dolore**, specie di tipo parossistico quali la nevralgia del trigemino o gli-spasmi tonici dolorosi, è frequente nei pazienti con SM e può manifestarsi sin dalle prime fasi della malattia. Il trattamento di prima linea è costituito da farmaci antiepilettici, quali **carbamazepina**, **oxcarbazepina**, **topirama-to**, **lamotrigina** e **gabapentin**. I disturbi sensitivi come parestesie o dise-stesie, possono beneficiare della terapia con **amitriptilina**, **gabapentin**, **pregabalin** o **duloxetina**.

DEPRESSIONE

La prevalenza della **depressione** in pazienti affetti da SM oscilla tra il 27 e il 54 per cento. Preferibili gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, quali **sertralina**, **fluoxetina**, **citalopram** o **escitalopram**. In alcuni casi può essere utile anche una psicoterapia cognitivo-comportamentale.

DISTURBI COGNITIVI

Per quanto riguarda i **disturbi cognitivi** in corso di SM, non ci sono dati a favore di un possibile effetto favorevole di farmaci inibitori dell'acetilcolinesterasi, quali **donepezil**, o della **memantina**, antagonista quest'ultima a bassa affinità del recettore NMDA (N-Metil-D-Aspartato).

In conclusione, si può affermare che il trattamento sintomatico acquista una sempre maggior importanza nel *setting* terapeutico del paziente affetto da una malattia cronica, spesso invalidante, qual'è la SM, e un adeguato trattamento dei sintomi può contribuire a migliorare la qualità della vita in molti pazienti con SM.

CONCLUSIONI

I trattamenti che modificano il decorso della SM riducono, come abbiamo visto, il tasso di peggioramento della malattia, ma non lo arrestano. Sia il trattamento farmacologico, sia la neuro-riabilitazione hanno mostrato la possibilità di alleviare il peso di alcuni sintomi, sebbene nessuno di questi due trattamenti sia in grado di influenzare la progressione della malattia. Tuttavia, mai come in questi ultimi vent'anni, vi è stato un così grande fermento nel cercare di comprendere i meccanismi più segreti alla base della SM. I dati illustrati in questo modulo offrono un quadro sull'impegno della ricerca nell'identificazione di nuovi farmaci, che vengono messi a confronto diretto con le terapie "classiche", di cui sono ben noti limiti e pregi. Farmacologicamente, emerge uno scenario incoraggiante che certamente porterà cambiamenti nella pratica clinica e consentirà, in un numero sempre maggiore di pazienti, l'individualizzazione della terapia più adeguata in base alle caratteristiche clinico-immunologiche e neuroradiologiche del singolo soggetto nei diversi stadi della malattia.

QUAL È IL FARMACO DA SOMMINISTRARE IN CORSO DI RECIDIVA DI SM?

Metilprednisolone
Metotrexate
Ciclofosfamide
Ritiximab

QUAL È IL FARMACO DI PRIMA SCELTA NEL TRATTAMENTO DELLA SPASTICITÀ?

Baclofen
Terazosina
Duloxetina
Fampridina

QUAL È L'UNICO CHEMIOTERAPICO APPROVATO PER LA SM?

Mitoxantrone
Azatioprina
Metotrexato
Ciclofosfamide

QUAL È IL MECCANISMO D'AZIONE DEL NATALIZUMAB?

Blocco delle integrine
Sequestro dei linfociti T e B nei linfonodi
Deplezione dei linfociti B CD52
Distruzione dei linfociti B CD20

QUALI SONO I FARMACI DI PRIMA LINEA NEL TRATTAMENTO DELLA SM?

Glatiramer acetato, Interferone β , Teriflunomide
Glatiramer acetato, Interferone β , Alemtuzumab
Glatiramer acetato, Interferone β , Rituximab
Interferone β , Natalizumab, Fingolimod

QUALI SONO I FARMACI PIÙ COMUNEMENTE USATI NEL DOLORE DI TIPO PAROSSISTICO IN CORSO DI SM?

Antiepilettici
Serotoninergici
Cannabinoidi
Oppioidi

MODULO 6

Terapia non farmacologica della Sclerosi Multipla

ABSTRACT

In questo modulo sono affrontati gli aspetti più significativi della terapia non farmacologica in corso di Sclerosi Multipla (SM), terapia che comprende varie tecniche, quali la riabilitazione, il *counseling*, la terapia occupazionale, la logopedia e la riabilitazione cognitiva. Vengono poi discussi i problemi legati al ruolo dell'infermiere nella cura della SM, sia durante il periodo di ricovero sia nella assistenza domiciliare, e sono fornite brevi indicazioni sui possibili riconoscimenti socio-sanitari ed economici delle persone con SM. Vengono poi illustrati il ruolo fondamentale del Servizio sanitario nazionale e dei Centri Regionali Specializzati nella dispensazione dei farmaci e i costi assistenziali della malattia. Chiude il modulo l'intervento di una esperta dell'Aism (Associazione italiana sclerosi multipla) che affronta gli aspetti sociali, familiari e psicologici e il ruolo di tale associazione a favore della persona affetta da SM

Pietro Biagio Carrieri¹, Rosa Ciaravolo², Roberto Delfino³, Anna Maria Iannicelli⁴, Enrica Menditto⁵, Giuseppe Orefice¹, Daria Putignano⁵

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, di Napoli

²Presidente AISM - Sezione Provinciale di Napoli

³Dipartimento di Sanità pubblica - Controllo gestione A.O.U., Università Federico II, Napoli.

⁴DAI di Pediatria A.O.U., Università Federico II, Napoli

⁵Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli

UNA PATOLOGIA COMPLESSA

La **sclerosi multipla (SM)** è una malattia complessa, con un decorso protratto nel tempo, potenzialmente disabilitante. Pertanto questa patologia richiede per la sua gestione un notevole impegno da parte sia di diverse figure professionali del campo sanitario sia delle stesse famiglie dei pazienti.

Il *counseling*, la riabilitazione, la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione cognitiva, lo yoga e la musicoterapia rientrano nel trattamento non farmacologico del soggetto con SM.

COUNSELING

L'impatto con la diagnosi di SM è sicuramente un momento difficile, poiché molti pazienti ritengono che la malattia comporti inevitabilmente lo sviluppo di una grave disabilità e il confinamento sulla sedia a rotelle. Dopo la diagnosi il bisogno di informazioni, di consigli e di rassicurazioni, in particolare sulla prognosi e sulle opzioni terapeutiche, è di primaria importanza. In questa fase può essere d'aiuto il *counseling*, termine mutuato dall'inglese *to counse*, ripreso a sua volta dal verbo latino *consulĕre*, traducibile in "consolare", "confortare", "venire in aiuto".

Il *counseling* è stato definito come «un processo relazionale di tipo professionale che coinvolge il **counselor** e la persona che sente il bisogno di essere

aiutata a risolvere un problema o a prendere una decisione. Questo tipo di intervento è caratterizzato da un rapporto basato sull'ascolto in cui un esperto, il *counselor*, dotato di conoscenze specifiche, di abilità e strategie comunicative finalizzate alla riorganizzazione delle risorse personali dell'individuo, facilita scelte e cambiamenti in situazioni percepite come difficili dalla persona stessa, nel rispetto tuttavia dei suoi valori e delle sue capacità di autodeterminazione» (Saffiotti et al., 2005). Il *counseling* per le persone con SM cerca di fronteggiare le incertezze e l'imprevedibilità della malattia, attraverso **un aiuto al paziente e ai suoi familiari**, basato soprattutto sulla comprensione della malattia, sul confronto con la nuova realtà che inevitabilmente la SM comporta e sull'eventuale modifica dello stile di vita. I servizi di *counseling* sono erogati da diverse figure professionali che operano in campo sanitario, in particolare da psicologi clinici.

RIABILITAZIONE

L'obiettivo del trattamento riabilitativo è quello di limitare il progredire della disabilità derivante dalla compromissione dei vari sistemi funzionali. Il primo intervento consiste nella valutazione e nella quantificazione della disabilità del paziente, al fine di attuare un progetto riabilitativo "a misura" per il singolo individuo, progetto che può essere aggiornato in funzione di eventuali modifiche

della condizione fisica. La riabilitazione va effettuata in modo individuale, poiché la malattia presenta una notevole varietà di manifestazioni cliniche. Sebbene i dati di letteratura siano concordi nel sostenere che la riabilitazione non influenzi la progressione della malattia, numerosi studi hanno evidenziato che tale tecnica può risultare utile in corso di SM in quanto riduce gli effetti della disabilità, ottimizza l'autonomia e la funzionalità in diverse aree della vita quotidiana, migliorando in tal modo la qualità di vita del paziente. Il programma riabilitativo deve comprendere anche interventi di tipo socio-sanitario, nonché il supporto psicologico, indispensabile per prevenire i disturbi affettivi, la cui comparsa può influenzare negativamente il trattamento riabilitativo.

Gli obiettivi principali del programma riabilitativo sono rappresentati dal miglioramento del movimento, attraverso il contenimento della spasticità e dei danni all'apparato articolare e muscolare a essa correlati, il contrasto di eventuali andature o atteggiamenti viziati, la prevenzione dei decubiti e il controllo delle funzioni viscerali.

Prima di intraprendere la riabilitazione neuromotoria, è opportuno sottoporre il paziente a una **valutazione cardiologica**, comprensiva di test da stress cardiovascolare, al fine di quantificare sia il rischio cardiaco sia l'intensità degli esercizi da somministrare.

Nei pazienti che lamentano **“fatica”**, è indispensabile eseguire esercizi in aerobiosi, intervallandoli con brevi pause, in modo da non far aumentare la temperatura corporea che può accentuare il sintomo **“fatica”**. La maggior parte dei pazienti con SM, nel decorso della propria malattia, sviluppa **spasticità** che non solo limita la possibilità di deambulare, ma spesso comporta disturbi del sonno, per l'insorgenza di crampi e spasmi dolorosi, e rende difficile lo svolgimento delle normali attività quotidiane. Il paziente e il suo *caregiver* dovrebbero essere istruiti sulla tipologia di esercizi da effettuare, in particolare quelli di *stretching* muscolare e quelli in grado di favorire l'escursione delle articolazioni colpite.

In presenza di **atassia** possono essere utili esercizi che sviluppano l'attenzione e il controllo visivo, di difficoltà crescente, in modo da stimolare il controllo propriocettivo.

I **problemi vescicali** sono tra i sintomi che creano maggiore disabilità: sono rappresentati sia da fenomeni irritativi (urgenza minzionale, aumentata frequenza minzionale, eccetera), sia da manifestazioni di tipo ostruttivo (esitazione, mitto ipovalido, sensazione di incompleto svuotamento, eccetera) con prevalenza dei primi. In oltre il 50 per cento dei pazienti i sintomi sono misti: in questi casi si configura la dissinergia sfintere-detrusoriale, caratterizzata dalla debole contrazione del detrusore frequentemente associata a contrazioni dello sfintere uretrale esterno. Tale condizione è una complicanza grave perché può predisporre al reflusso ureterale.

Il **trattamento dei disturbi minzionali** si basa innanzitutto sulla prevenzione delle complicanze a carico delle vie urinarie, nonché sulla preservazione della funzionalità renale. Può essere utile in tali casi istruire il paziente a effettuare un cateterismo intermittente oppure una riabilitazione perineale.

TERAPIA OCCUPAZIONALE

La terapia occupazionale è una disciplina riabilitativa che ha come scopi principali quelli di aiutare il paziente a svolgere nel miglior modo le attività della vita quotidiana e a raggiungere la massima autonomia possibile e la più soddisfacente integrazione sociale, lavorativa e, soprattutto, familiare. Il programma è personalizzato e basato sulle specifiche esigenze, capacità, interessi, livello culturale e *background* occupazionale.

LOGOPEDIA

Di frequente riscontro nel paziente con SM, specie nelle fasi avanzate della malattia, è la **disartria** di tipo cerebellare di cui espressione tipica è la cosiddetta parola scandita. A volte può essere presente anche disfagia sia per i solidi sia per i liquidi. La riabilitazione di questi disturbi è compito del logopedista attraverso l'utilizzo di tecniche ed esercizi di *training*.

RIABILITAZIONE COGNITIVA

La riabilitazione cognitiva può essere definita come un insieme di interventi aventi come obiettivo il recupero funzionale delle abilità di vita quotidiana del paziente. L'obiettivo primario della riabilitazione è di incrementare le capacità cognitive, al fine di permettere al paziente di rispondere nel miglior modo possibile alle richieste dell'ambiente familiare, scolastico, sociale, lavorativo. Nella SM si verificano solo di rado eventi che portano alla perdita totale delle capacità cognitive e si tratta purtroppo di situazioni spesso irrecuperabili.

Utile, al contrario, l'approccio mirato a ristabilire una singola funzione indebolita. Importante in tal senso la diagnosi precoce del disturbo cognitivo eventualmente presente e l'utilizzo precoce di strategie riabilitative.

Gli approcci utilizzati si basano su **metodiche compensatorie**, attraverso l'uso di ausili esterni, come appunti, agende o liste per pianificare le attività quotidiane, in caso di deficit della memoria. È opportuno altresì che il soggetto colpito possa sviluppare una maggiore consapevolezza delle proprie capacità per attivare un controllo attivo sulle proprie prestazioni.

Un secondo approccio sono i **sistemi riabilitativi computer-assisted**, che hanno il vantaggio di essere semplici, ripetibili e praticabili a domicilio. Questo tipo di approccio può anche migliorare l'attenzione, le funzioni esecutive e le *performance* mnestiche ed estendersi anche al sintomo fatica, all'umore e alla qualità di vita. Da alcuni studi con risonanza magnetica funzionale (fMRI), sembrerebbe potenziata anche la plasticità cerebrale (Filippi et al., 2012).

Il sistema riabilitativo *computer-assisted* ha il vantaggio di poter stimolare, in base alle necessità del singolo paziente, determinati domini cognitivi piuttosto che altri, e di poterne quantificare il miglioramento attraverso la fMRI.

YOGA

È noto che lo stress può influire sul sistema immunitario e favorire la suscettibilità a malattie a patogenesi autoimmune come la SM. È logico pensare, pertanto, che una metodica anti-stress, quale lo *yoga*, possa svolgere un ruolo positivo sul decorso di questa malattia. Lo *yoga* è una pratica olistica che comprende la meditazione, le tecniche respiratorie, la consapevolezza del proprio corpo, l'attività fisica e gli esercizi posturali. Purtroppo fino a oggi è stato pubblicato un solo studio randomizzato e controllato che ha evidenziato un miglioramento significativo della fatica in un gruppo di pazienti affetti da SM dopo sei mesi di trattamento *yoga*.

MUSICOTERAPIA

La musicoterapia consiste nell'utilizzo della musica e/o degli elementi musicali (suono, ritmo, melodia e armonia) da parte di un musicoterapeuta qualificato, allo scopo di favorire lo sviluppo di un **“contatto”** con il singolo paziente o con un gruppo di pazienti, in modo da facilitare e favorire la comunicazione, la relazione, l'apprendimento, la motricità e l'espressione. La musicoterapia mira a sviluppare le funzioni potenziali e/o residue dell'individuo in modo tale che questi possa meglio realizzare l'integrazione intra e inter-personale e di conseguenza migliorare la qualità di vita. La ricerca sulla musicoterapia ►

ha evidenziato un impatto positivo sulla gestione di alcuni sintomi, quali il dolore, la spasticità, l'equilibrio, i disturbi cognitivi, e tra questi ultimi, in particolare, l'attenzione e la memoria. Anche alcuni aspetti psicologici e la disartria, che nel paziente con SM si manifesta come “**parola scandita**”, possono essere influenzati positivamente dalla musicoterapia. Mancano purtroppo studi multicentrici e controllati, a dimostrazione della validità scientifica di questa metodica.

I BISOGNI DELL'AMMALATO E L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA

Come abbiamo visto nei moduli precedenti, la persona affetta da Sclerosi Multipla (SM) manifesta una serie di sintomi e di segni neurologici variamente associati. Per fronteggiare questa ampia variabilità di disturbi, **l'approccio** al paziente con SM è **multidisciplinare** e molte sono le figure professionali coinvolte: oltre al neurologo e ad altri medici specialisti, tra i quali soprattutto l'urologo, anche l'infermiere, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, il logopedista, coadiuvati, se necessario, da uno psicologo e da un assistente sociale.

I problemi più frequenti riguardano le **sferes motoria, sfinterica e psicologica**; l'assistenza infermieristica dovrà essere sempre in relazione al quadro clinico presentato in quel momento dal paziente (Carrieri et al, 2009).

DISTURBI MOTORI

L'infermiere dovrà incoraggiare il paziente a deambulare o, a seconda del caso, a passare dal letto alla sedia, e viceversa. L'infermiere potrà anche sollecitare o effettuare semplici esercizi di **fisioterapia**, quali la mobilizzazione passiva degli arti per evitare compromissioni a carico delle articolazioni, favorite anche dalla concomitante presenza di spasticità. Nelle situazioni più gravi, con il paziente allettato per la maggior parte del tempo, l'infermiere dovrà controllare anche il trofismo cutaneo per prevenire piaghe da decubito.

DISTURBI SFINTERICI

Si dovrà attuare una cateterizzazione quando vi sia ritenzione urinaria; in alcuni casi sarà lo stesso paziente a praticare una **auto-cateterizzazione** intermittente, dopo aver ricevuto le opportune informazioni e un breve *training* da parte dell'infermiere. Nei casi di incontinenza urinaria, l'infermiere potrà suggerire al paziente di urinare a tempi prestabiliti, dopo aver introdotto una certa quantità di liquidi.

PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE

Alcuni soggetti, almeno inizialmente, non accettano l'idea della malattia e tendono all'isolamento e al rifiuto di qualsiasi forma di aiuto, con atteggiamenti di risentimento anche nei confronti del personale sanitario. Il soggetto affetto da SM potrà trovare nell'infermiere una persona molto disponibile nei suoi confronti, specie nelle fasi immediatamente successive alla diagnosi e sarà sollecitato dall'infermiere a intrattenere relazioni normali con parenti, amici e altri degenti. Se al contrario alcune abilità fisiche risulteranno compromesse, sarà incoraggiato, anche dall'infermiere, ad accettare la sua nuova condizione, modificando il suo stile di vita in relazione a eventuali limitazioni fisiche. Anzi, in alcuni casi, il paziente troverà proprio nell'infermiere quella figura di riferimento cui potrà comunicare alcuni sintomi come parestesie, dolori, depressione del tono dell'umore,

disfunzioni sessuali o fatica che egli non ha voluto o saputo descrivere al neurologo. Nell'*équipe* sanitaria, l'infermiere può rappresentare il collegamento tra i diversi operatori e il paziente e, al contempo, essere anche un esperto di competenze, informazioni e supporto.

IL RAPPORTO INFERMIERE-PAZIENTE

Il momento della comunicazione del sospetto diagnostico e della sua definitiva conferma è uno dei momenti più importanti nella relazione che si instaura tra il soggetto con SM e l'infermiere. È questo un momento molto particolare nella vita del paziente con SM, in quanto proprio in queste circostanze la persona ammalata si sente particolarmente minacciata sia nella sua sfera socio-affettiva e nelle sue abilità, sia soprattutto nelle aspettative future, anche in considerazione della età di esordio della malattia.

L'infermiere, proprio in questo frangente, rappresenta una figura fondamentale, perché contribuisce all'instaurarsi di un rapporto basato sull'ascolto e sulla comprensione dei bisogni, anche attraverso una buona padronanza della comunicazione verbale e non verbale: l'analisi e l'osservazione del comportamento non verbale è un valido contributo alla pianificazione assistenziale.

L'infermiere, oltre a infondere sicurezza e fiducia nel paziente, coinvolgerà nella gestione della patologia anche la famiglia, in modo da favorire il ritorno del paziente alle sue abituali attività e, qualora questo risulti difficile, alla ricerca e all'identificazione di nuovi ruoli, pianificando i mutamenti e individuando ritmi a lui più consoni. Lo stesso paziente avvertirà naturalmente le difficoltà causate dalla malattia, che potranno determinare una modifica del suo stile di vita. Anche l'infermiere che si prende cura di queste persone dovrà riconsiderare il concetto di tempo e porsi egli stesso in modo tale da non far trasparire quel senso di fretta che spesso accompagna le nostre attività quotidiane (Daniels et al, 2014).

ASSISTENZA DOMICILIARE

Tradizionalmente l'assistenza domiciliare è rivolta alla popolazione anziana, ma in alcuni casi anche soggetti con SM necessitano di tale forma di assistenza. Per le particolari caratteristiche delle persone con SM, quali l'età giovanile, la presenza di depressione del tono dell'umore e i deficit sfinterici, ma con aspettative di vita maggiori rispetto ad altre patologie, sarebbe opportuno fornire agli infermieri, da parte delle strutture istituzionali, quelle informazioni e quelle dotazioni fondamentali per affrontare nel migliore dei modi questo compito, anche al domicilio del paziente. In particolare, si dovrebbero loro fornire strumenti in grado di sostenere la gestione e la trasmissione delle informazioni sulla SM, la **standardizzazione delle procedure** cliniche e la **gestione degli aspetti psico-sociali** e della **cura quotidiana**.

L'infermiere, soprattutto quello domiciliare, assume un ruolo primario nella organizzazione della attività della vita quotidiana dei soggetti con SM.

A questa figura competono una serie di compiti tra i quali l'assistenza infermieristica propriamente detta, la prevenzione delle complicanze e l'educazione terapeutica finalizzata all'autogestione della terapia farmacologica. Possiamo così sintetizzare le aree prioritarie dell'assistenza infermieristica domiciliare alla persona con SM:

- ♦ gestione dei sintomi;
- ♦ prevenzione e gestione delle complicanze; ♦ contenimento delle disabilità;
- ♦ somministrazione delle terapie farmacologiche e del trattamento preventivo immuno-modulante;

- ♦ interventi sulla qualità della vita, particolarmente rivolti alla comprensione da parte del paziente della malattia e alle sue problematiche. Considerando tali obiettivi, risulta evidente quanto sia cruciale che gli infermieri domiciliari coordinino con i loro colleghi ospedalieri e con i neurologi dei centri di riferimento il trattamento e la modalità di erogazione delle pre-stazioni assistenziali.

RICONOSCIMENTI SOCIO-SANITARI ED ECONOMICI PER LA PERSONA AFFETTA DA SM

La persona affetta da Sclerosi Multipla (SM) potrà essere sottoposta, nel corso della sua malattia, ad accertamenti medico-legali per l'ottenimento di benefici economici, di prestazioni assistenziali, anche a domicilio, e di assistenza sociale. Tali accertamenti possono riguardare anche la verifica di specifiche idoneità per l'attività lavorativa o per compiti particolari, come la guida di autoveicoli. C'è da chiarire, innanzitutto, che la SM non è inserita nelle tabelle previste nel Decreto del ministero della Sanità del 5 febbraio 1992, tuttora utilizzate nel riconoscimento delle invalidità: pertanto alla SM non è attribuibile una percentuale di invalidità minima fissa, come previsto per altre patologie. A un soggetto con SM vengono invece riconosciuti **percentuali di invalidità** in base alla presenza di deficit fisici e psichici previsti dalle suddette tabelle ministeriali. Negli ultimi anni è invalso in molte commissioni mediche l'uso della scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) per quantizzare il livello di invalidità nei soggetti con SM, anche in assenza di specifiche direttive ministeriali.

PROCEDURE PER OTTENERE I BENEFICI PREVISTI DALLA LEGGE

Il medico di medicina generale deve attestare la natura delle patologie invalidanti con appositi modelli di certificazione predisposti dall'Inps da inviare al suddetto ente via **web**. La richiesta per il riconoscimento dell'invalidità sarà poi presentata, sempre **via web all'Inps**, dall'interessato direttamente o con l'ausilio di strutture abilitate, come i patronati, i Caf o le associazioni di categoria.

BENEFICI PREVISTI PER I SOGGETTI CON SM CHE PRESENTANO COMPROMISSIONI PSICO-FISICHE

Invalidità civile

una condizione caratterizzata dalla presenza di infermità fisiche, psichiche o sensoriali, che comportino una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo; i soggetti con meno di diciotto anni devono invece presentare difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie dell'età.

Non sono considerati invalidi civili gli invalidi di guerra, del lavoro, per servizio, oppure i ciechi e i sordomuti, categorie per cui si applicano leggi diverse. Ai soli fini dell'assistenza socio-sanitaria e della concessione dell'indennità di accompagnamento, si considerano mutilati e invalidi civili i soggetti ultra-sessantacinquenni che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età.

Pensione di inabilità

Spetta agli invalidi civili, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, cui sia stata riconosciuta, dalle apposite Commissioni sanitarie, una inabilità lavorativa permanente e totale (del 100 per cento) con reddito personale inferiore a

determinate soglie stabilite annualmente. Oltre il sessantacinquesimo anno di età la pensione si trasforma in assegno sociale.

Indennità di accompagnamento

concessa agli invalidi civili con 100 per cento di invalidità che per patologie fisiche o psichiche:

- ♦ siano impossibilitati a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore;
- ♦ non siano in grado di compiere gli atti quotidiani della vita, come alimentarsi, lavarsi o andare in bagno, in maniera autonoma e necessitano pertanto di assistenza continua.

L'indennità di accompagnamento è indipendente dall'età e dal reddito, al contrario di altre forme di beneficio pensionistico concesse agli invalidi.

Stato di handicap

Lo stato di *handicap*, definito dalla Legge 104/1992, è una condizione differente da quello di invalidità civile. L'art. 3 di tale legge infatti recita: «È persona handicappata colui che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che causa difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione».

Pertanto, nel soggetto con *handicap*, l'aspetto più importante è la **difficoltà d'inserimento sociale** o di **svantaggio sociale**, causata dalla presenza di una minorazione, rispetto a una persona che si consideri normale. Al contrario, nel soggetto con invalidità civile la riduzione della capacità lavorativa non comporta l'impossibilità di un inserimento lavorativo, ma la difficoltà nel portare a termine un particolare compito.

Lo stato di *handicap* può assumere anche caratteri di gravità quando «la minorazione, singola o plurima, abbia ridotto l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale».

Le Commissioni mediche, che valutano la presenza di *handicap*, sono integrate da un operatore sociale e da uno specialista della patologia da esaminare. Al contrario della invalidità civile, l'*handicap* viene vagliato con criteri medico-sociali, e non medico-legali, e non viene espresso in percentuali.

La domanda per il riconoscimento di un *handicap* segue le stesse regole previste per l'invalidità civile. Sono numerose le agevolazioni previste per i soggetti portatori di *handicap* e per i loro familiari descritte nella legge precedentemente citata.

Amministratore di sostegno

Un breve cenno infine sull'amministratore di sostegno, figura istituita con la Legge n. 6/2004 a tutela della persona che ha difficoltà nel provvedere alle proprie esigenze di ordine pratico. In particolare, si fa riferimento a un soggetto che non si trova in condizioni psico-fisiche tali da dover ricorrere all'interdizione o all'inabilitazione. L'amministratore di sostegno è nominato dal **giudice tutelare** e scelto, quando possibile, tra i familiari della persona da tutelare.

Può trattarsi di un'infermità sia fisica sia psichica, talora temporanea, con limitazioni anche solo per alcuni atti. Al contrario dell'interdizione, l'ufficio dell'amministrazione di sostegno non prevede infatti l'annullamento delle capacità del beneficiario a compiere validamente atti giuridici.

Tra i compiti dell'amministratore di sostegno rientra in particolare la cura degli interessi del disabile, ivi inclusa la riscossione dei trattamenti pensionistici. In ►

ogni caso l'assistito conserva la capacità di agire per tutti gli atti che non richie-dono la rappresentanza dell'amministratore di sostegno.

RUOLO DEL SSN E DEI CENTRI REGIONALI SPECIALIZZATI E COSTO ASSISTENZIALE DELLA MALATTIA

Il ruolo del Ssn e dei centri specializzati

Secondo i dati dell'Organizzazione mondiale della sanità il 50 per cento delle disabilità nel mondo è dovuto a problemi di tipo neurologico. Solo in Europa si stima che il 38 per cento della popolazione (circa 165 milioni di persone) soffra di disturbi di natura neurologica come epilessia, malattia di Parkin-son, malattia di Alzheimer, sclerosi multipla, ictus e cefalee: patologie con un impatto rilevante, non solo sulla vita dei pazienti, ma anche su quelle dei loro familiari, con ricadute economiche e socio-assistenziali considerevoli. Il peso delle malattie neurologiche è pari al 35 per cento della spesa sanitaria generale che, a sua volta, ammonta a oltre 380 miliardi di euro. Per questi motivi e per la diffusione e l'incidenza che hanno sulla popolazione mondiale, le malattie neurologiche vengono definite malattie sociali.

La Sclerosi Multipla (SM) incide sulle risorse economiche più dell'ictus e della malattia di Alzheimer, in quanto colpisce la popolazione giovane-adulta, creando disabilità di vario grado per una durata media di 40 anni. La gestione a lungo termine dei pazienti affetti da SM viene effettuata da un *team* multidisciplinare che comprende, oltre al neurologo, altre figure professionali come oculista, fisiatra, urologo, psichiatra, radiologo, medico di medicina generale, psicologo, infermiere e fisioterapista, come illustrato nei moduli precedenti e in questo stesso modulo. Tali professionisti operano sia nell'ambito ospedaliero sia sul territorio. È proprio attraverso l'integrazione delle differenti competenze e la partecipazione dei fruitori, dei pazienti e degli *stakeholders* che è possibile il perseguimento di obiettivi di efficienza attraverso l'utilizzo di strumenti dedicati e specifici.

La SM vive un momento di ripensamento, in quanto si tratta di patologia acuta, ma al tempo stesso cronica, in quanto alterna fasi di acuzie, a volte gravi, fasi di regressione o di stabilizzazione e fasi di progressione. Nel suo decorso, poi, la malattia può comportare la comparsa di complicazioni, quali disfagia, spasticità, ulcere da decubito, gravi deficit cognitivi, infezioni urinarie, complicanze settiche e disturbi respiratori, che configurano vere e proprie emergenze mediche. Accanto a ciò, vi è il progressivo affacciarsi di farmaci nuovi, costosi e complessi nella loro gestione, che pongono il medico nella necessità di acquisire sempre nuove conoscenze, al fine di selezionare correttamente il miglior trattamento terapeutico per il singolo paziente e di sviluppare protocolli di valutazione della risposta terapeutica e del profilo di *safety* del farmaco.

Nel mondo si contano circa 3 milioni di persone con SM, di cui 450.000 in Europa e circa 65.000 in Italia, dove si stima che ogni quattro ore una persona riceva una diagnosi per questa malattia.

In Italia esiste una rete ben organizzata di centri dedicati alla SM, nati circa quindici anni fa, presenti in Aziende ospedaliere (Ao), Aziende ospedaliere universitarie (Aou) e Aziende sanitarie locali (Asl) e riconosciuti dal ministero della Salute per la gestione dei pazienti affetti da SM in termini di diagnosi e trattamenti terapeutici.

I pazienti con sospetto clinico di SM possono essere accolti presso le strutture ospedaliere di riferimento sia in Degenza Ordinaria (DO) sia in Day Hospital/Day Service (DH/DS) per lo specifico iter diagnostico. Il ricovero

in DO solitamente è riservato alla gestione delle seguenti condizioni: ricovero diretto da Pronto Soccorso; forme maligne di malattia (forme bulbari, mieliti acute, varianti iperacute); grave deficit funzionale o particolari situazioni (distanza, condizioni familiari trattamento di una ricaduta) non compatibili con osservazione in DH/DS; eventi avversi gravi in corso di terapie; valutazione nutrizionale, gastrectomia endoscopica percutanea (PEG); valutazione spasticità con test al baclofen, impianto di pompa al baclofen; valutazione insufficienza respiratoria secondo percorso specifico.

Il ricovero in regime di DH/DS è finalizzato all'attività diagnostica, terapeutica in acuto oppure specifica a lungo termine e può essere effettuato a seguito di un ricovero in degenza ordinaria concordato con il team SM oppure a seguito di visita neurologica ambulatoriale, di una visita neurologica urgente in Pronto Soccorso o della richiesta di altro specialista o Medico di medicina generale.

Durante la prima visita in DH/DS viene di solito effettuato un colloquio preliminare volto alla presentazione dell'*équipe* medica, infermieristica di riferimento, alla conoscenza del paziente e del suo contesto familiare e lavorativo. Inoltre viene effettuata l'anamnesi e la valutazione della documentazione medica eventualmente in possesso del paziente e si programmano eventuali terapie. Il *follow-up* clinico e terapeutico viene effettuato a livello ambulatoriale presso i centri di riferimento in maniera congiunta da parte del *team* multidisciplinare.

Nel corso degli anni l'attività di questa rete di Centri si è ampiamente consolidata divenendo un modello efficace ed efficiente per la gestione e il trattamento della malattia, creando allo stesso tempo una forte competenza e specializzazione degli operatori che fa del nostro Paese uno dei punti di eccellenza mondiale nell'assistenza ai pazienti con SM. Nonostante ciò, nell'ambito della gestione territoriale nazionale e regionale della SM da parte di tali Centri si riscontrano comunque diverse problematiche legate:

- ♦ al piano di rientro del disavanzo cui sono sottoposte alcune Regioni;
- ♦ alla inappropriatezza delle prescrizioni.

Pertanto la nascita e lo sviluppo di un modello organizzativo dei Centri SM, con gli appropriati adattamenti alle realtà regionali potrebbe consentire la realizzazione di una **rete** più adeguata, in termini di efficacia ed efficienza, alle esigenze dei pazienti e dei *caregiver*. Diviene a questo punto sempre più importante una forte propulsione all'aggiornamento degli operatori in quanto le variabili di cui si deve tenere conto nelle scelte terapeutiche diventano sempre più numerose. Inoltre il modello organizzativo dei Centri SM, insieme alla costruzione di un **Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale** (PDTA), di indicatori e della messa in atto di una rete, rappresenta un valido strumento organizzativo e gestionale per contrastare le criticità del sistema a supporto delle regioni e delle aziende sanitarie. In particolare il termine **percorso** serve a definire:

- ♦ l'iter del paziente dal primo contatto con il mondo sanitario alla diagnosi e alla terapia;
- ♦ l'iter organizzativo che si realizza nella realtà aziendale dal momento della presa in carico del paziente.

I termini **diagnostico**, **terapeutico** e **assistenziale** servono a definire:

- ♦ la presa in carico globale, dalla prevenzione alla riabilitazione, della persona che ha un problema di salute;
- ♦ gli interventi multi-professionali e multi-disciplinari interessanti diversi ambiti, da quello psico-fisico a quello sociale, o rivolti al trattamento delle eventuali disabilità.

Nello specifico, la metodologia del PDTA rende possibile una programmazione e quindi successivamente il controllo, la verifica e la valutazione basata sui singoli processi produttivi.

I tagli lineari regionali e aziendali, un *budget* calcolato sullo "storico" e non rispetto a **obiettivi/programmazione** a monte, la non piena consapevolezza delle ripercussioni sociali della malattia e dei relativi costi e di conseguenza le difficoltà del Centro SM nello svolgimento delle attività routinarie (carenza di risorse umane, difficoltà nell'accesso ai farmaci, eccetera) e degli stessi farmacisti nell'approvvigionamento di farmaci e nella gestione magazzino, possono realmente essere contrastati e migliorati in termini di efficacia ed efficienza attraverso il prezioso utilizzo dei suddetti strumenti. Ciò garantisce che i risultati siano raggiunti attraverso azioni e comportamenti **appropriati**.

I costi della SM

La valutazione della valenza socio-economica di patologie come la SM è indispensabile soprattutto alla luce della "rivoluzione demografica" ovvero dell'invecchiamento delle popolazioni che ha determinato un cambiamento del quadro epidemiologico, caratterizzato dal prevalere delle patologie croniche ad alto impatto assistenziale. Questa nuova condizione di salute della popolazione ha provocato un'enorme crescita della domanda di prestazioni sanitarie, generando un rapporto "critico" tra il bisogno di salute e le risorse economico-finanziarie progressivamente insufficienti. La complessità del rapporto tra domanda (bisogno di salute) e offerta (risorse economiche disponibili) ha reso necessario definire delle priorità operando delle scelte nell'ambito dei possibili interventi da finanziare. È nata quindi la **farmaco-economia** ovvero una disciplina di applicazione dell'economia al farmaco per rispondere all'esigenza di distribuire, in modo ottimale, le risorse economico-finanziarie tra i possibili usi alternativi. È la **ricerca** che identifica, misura e confronta i costi e i benefici relativi ai farmaci e alle altre procedure terapeutiche. Nel processo allocativo delle risorse, la valutazione economica si propone quale ausilio alla decisione e non decisione essa stessa, potendo pertanto definirsi come "l'analisi comparativa dei corsi di azione alternativi in termini sia di costi sia di conseguenze". In altre parole, affinché si possa considerare completa una valutazione economica, devono sussistere le seguenti due condizioni:

- ♦ il confronto di due o più alternative;
- ♦ l'analisi sia dei costi che dei benefici associati alle alternative in questione. Un problema fondamentale delle analisi economiche degli interventi sanitari consiste infatti nella corretta quantificazione dei costi, che possono essere suddivisi in:
 - ♦ costi diretti (sanitari e non sanitari),
 - ♦ costi indiretti,
 - ♦ costi intangibili.

I **costi diretti sanitari** indicano l'insieme di risorse del sistema sanitario assorbite dalle attività di prevenzione, diagnosi, trattamento e *follow-up* della malattia; i **costi diretti non sanitari** si riferiscono, invece, alle risorse di natura non sanitaria consumate sia dal paziente che da familiari e/o terzi soggetti a causa di malattia (per esempio trasporto del paziente, eliminazione delle barriere architettoniche per pazienti disabili, i costi generati da lesioni gravi a cose o persone). Per **costi indiretti** si intendono generalmente quelli derivanti dalla perdita di produttività da parte del paziente, temporanea o permanente, provocata direttamente dalla patologia e/o

dalla necessità di esami o ricoveri. In questa tipologia di costi è opportuno inserire anche i costi dell'assistenza informale, ossia il tempo dedicato dai familiari, volontari, amici.

A tal proposito è utile ricordare che ben il 64 per cento di pazienti affetti da SM ha dovuto modificare la propria attività lavorativa a causa del maggiore senso di fatica e delle difficoltà di movimento. Di questi circa il 50 per cento ha dovuto interrompere l'attività lavorativa, il 30 ridurla, il 10 cambiarla, mentre il 9 è stato pre-pensionato e l'1 per cento licenziato. I **costi intangibili** identificano infine la peggiore qualità di vita di coloro che, in maniera più o meno diretta, sono coinvolti dalla malattia: ad esempio il disagio psico-fisico vissuto dal paziente, il dolore, l'ansia e lo stress di chi lo assiste.

La SM è una malattia ad ampio impatto socio-economico ed è caratterizzata da una forte incidenza di costi indiretti. In particolare è stato dimostrato che il 35 per cento dei costi totali è da attribuire a costi diretti sanitari e il 65 per cento a costi indiretti e intangibili. Nel 2010 il costo totale della SM in Europa è stato stimato intorno ai 14,6 miliardi di euro, ovvero l'1,8 per cento dei costi totali dovuti alle patologie cerebrali. Per quanto riguarda l'Italia, recente è la pubblicazione (Ponzio et al, 2014) di uno studio nazionale volto a valutare i costi diretti, indiretti e intangibili della SM. I risultati di tale studio hanno rivelato che in Italia i costi sociali nel 2011 hanno raggiunto oltre i 2,5 miliardi di euro con una tendenza costante dell'aumento del costo totale in relazione alla progressione della gravità della SM, alla presenza di recidive e a una peggiore qualità della vita. In particolare, un paziente con disabilità lieve costa in media 23.000 euro l'anno, mentre un paziente con disabilità grave ne costa almeno 63.000.

Il costo sociale medio annuo per paziente è di circa 38.000 euro a cui si sommano oltre 15.000 euro dovuti ai costi intangibili. I costi per riabilitazione ammontano a 3.418,4 euro (26,7 per cento dei costi sanitari) dei quali una quota considerevole dovuta al ricovero in ospedale. I costi diretti sanitari, adducibili alla spesa farmaceutica, rappresentano solo il 12 per cento dei costi totali. Secondo i dati presentati dal **rapporto Osmed 2013**, i farmaci anti-neoplastici e immuno-modulatori (ATC L1L), di cui fanno parte i prodotti per la SM, rappresentano la terza categoria terapeutica in termini di spesa farmaceutica complessiva (3.589 milioni di euro) e la dodicesima categoria in termini di consumi pari a 13,8 DDD ogni 1.000 abitanti die. Se si considera la distribuzione della spesa in funzione delle diverse modalità di erogazione, la quasi totalità di essa (92,1 per cento) deriva dall'acquisto dei farmaci anti-neoplastici e immuno-modulatori da parte delle strutture sanitarie pubbliche (3.305 milioni di euro). Il 7 per cento della spesa è stata erogata in regime di assistenza convenzionale (252 milioni di euro), mentre il residuo 0,9 è relativo alla spesa privata sostenuta direttamente dal cittadino. La spesa *pro capite* totale per farmaci anti-neoplastici e immuno-modulatori è pari a 60,1 euro. Parte dei farmaci per la SM (il glatiramer acetato, gli interferoni e il fingolimod) è sottoposto alla Nota 65 e per essi si registra una spesa territoriale *pro capite* pari a 5,7 euro, in aumento di circa il 24 per cento rispetto al 2012. Il fingolimod si conferma tra i principi attivi, insieme agli interferoni, a maggior impatto sulla spesa e sui consumi dell'intera categoria terapeutica: nel 2013 ha registrato una spesa pro-capite pari a 1,09 euro con uno scostamento percentuale rispetto al 2012 superiore al 100 per cento.

LA PERSONA CON SM E LA SUA FAMIGLIA

Oggi si stima che siano circa 72.000 gli italiani che condividono la loro esistenza con la Sclerosi Multipla e che ogni giorno si trovano ad affrontare i ►

problemi che la malattia comporta, le difficoltà, l'ansia e soprattutto la paura per il domani. Nonostante la forza di volontà, la determinazione e la consapevolezza nel raggiungere le proprie aspirazioni, le sfide che devono essere sostenute quotidianamente risultano complesse e spesso demoralizzanti. Apprendere che tutto quanto si era programmato o anche solo sognato (una casa, la carriera, una famiglia, dei figli) potrà subire cambiamenti anche radicali provoca sentimenti di smarrimento, stress, paura, senso di impotenza che possono portare a stati di disagio, depressione e rabbia.

La reazione più comune e frequente è la **non accettazione della malattia** e delle problematiche a essa connesse, con conseguente rifiuto di tutto ciò che rappresenta la SM.

Questo stato d'animo può provocare conseguenze rilevanti nell'affrontare una terapia, nella gestione della malattia e infine anche nei rapporti sociali. Alla base di questi aspetti negativi spesso si nasconde una mancanza di informazione corretta, una conoscenza superficiale ed erronea della SM o l'impossibilità di confrontarsi con altre persone. Tutto ciò alimenta dubbi e preoccupazioni.

La SM pone tante domande e spesso comporta un forte disagio sia nella persona che deve affrontare la malattia sia nel partner, nel genitore, nei figli e in tutto il nucleo familiare. In famiglia possono cambiare i ruoli, le aspettative e gli stessi progetti futuri. Questo richiede costanti riadattamenti delle proprie abitudini e delle proprie aspirazioni, ma può essere fonte di stress e di incomprensioni anche nel rapporto di coppia più solido.

La SM può diventare il centro di ogni attenzione e di ogni pensiero, influenzando sia l'intimità sia la serenità della vita di coppia. Una mancanza di comunicazione o il timore di affrontare insieme gli aspetti della SM che coinvolgono la coppia e la famiglia sono un ostacolo importante nelle relazioni interpersonali. Spesso, la persona con SM ha difficoltà a parlare delle proprie emozioni, delle proprie paure e dell'impatto della malattia, teme di ferire il partner, i genitori o i figli e spera così di tenere lontani i problemi legati

alla malattia, aumentando invece inconsapevolmente le distanze da una corretta gestione dei disturbi.

AIMS: UN IMPEGNO A 360° CONTRO LA SCLEROSI MULTIPLA

L'impegno quotidiano dell'**Associazione italiana sclerosi multipla (Aism) onlus** è rivolto a far sì che le persone con SM e le loro famiglie abbiano il diritto a una buona qualità di vita e a una piena integrazione sociale.

Aism è l'unica organizzazione italiana che interviene a 360 gradi sulla SM: promuove ed eroga servizi a livello nazionale e locale, rappresenta e afferma i diritti delle persone con SM e sostiene, indirizza e promuove la ricerca scientifica.

Da oltre quarant'anni Aism è un utile e **concreto punto di riferimento** per circa 72.000 persone con SM e per i loro familiari. Ogni quattro ore nel nostro Paese una persona riceve una diagnosi di SM e occorre ricordare che il 50 per cento delle persone con SM sono giovani, in età compresa tra i 20 e i 40 anni, e cioè nel periodo della vita più ricco di progetti.

L'impegno dell'Aism è di promuovere l'**empowerment** delle persone che convivono con la SM attraverso risposte personalizzate ai loro bisogni. L'Aism crede fermamente che le persone con SM abbiano diritto a una buona qualità di vita e alla piena integrazione sociale e per questo è al loro fianco con progetti mirati e innovativi, dedicati in particolare alle donne, ai giovani, alle coppie e alle famiglie. Si tratta di incontri, convegni e seminari e di attività di consulenza su argomenti specifici e con pubblicazioni dedicate. Attraverso un'**informazione corretta e adeguata**, un confronto e una condivisione con altre persone e con altre famiglie che vivono la stessa malattia e l'opportunità di consultare operatori qualificati e competenti, l'Aism si colloca al fianco di chi vive con la SM con un aiuto personalizzato.

Aism è attiva sul territorio con oltre 10.000 volontari e ha come finalità l'impegno a diffondere una corretta informazione sulla SM, la sensibilizzazione dell'opinione pubblica, l'erogazione di servizi socio-sanitari adeguati, anche là dove il servizio pubblico non arriva, e infine la promozione di iniziative di raccolta fondi a sostegno della ricerca scientifica.

Aism è un'Organizzazione non lucrativa di utilità sociale (Onlus), che opera dal 1968 su tutto il territorio italiano e dal 1998 è affiancata da Fism, Fondazione italiana sclerosi multipla, anch'essa una Onlus, istituita per finanziare e promuovere la ricerca scientifica sulla SM.

Aism: numero verde e Sclerosi Multipla in età pediatrica

Attraverso il numero verde o l'email, si può accedere a un servizio di informazioni gestito da operatori ed esperti che rispondono ai quesiti più vari sulla SM e a temi a essa correlati, tra cui per esempio la conoscenza di norme, di strumenti e di procedure che permettono il rispetto dei propri diritti.

Numero verde: 800.80.30.28; email: numeroverde@aism.it; in alternativa si possono inviare le proprie richieste direttamente al sito **www.aism.it**, compilando il modulo relativo.

L'Aism promuove il Gruppo Sclerosi Multipla Pediatrica che ha l'obiettivo di fornire risposte attinenti sia alla ricerca sia alla presa in carico delle famiglie con un bambino o un adolescente con SM. Questa iniziativa coinvolge tutte le società scientifiche di riferimento, quali la Società italiana di neurologia (Sin), la Società italiana di pediatria (Sip), il Gruppo di studio di neuroimmunologia pediatrica Sip (Gsnip), la Società italiana di neurologia pediatrica (Sinp), la Società italiana di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza (Sinpia).

La Sclerosi Multipla in numeri

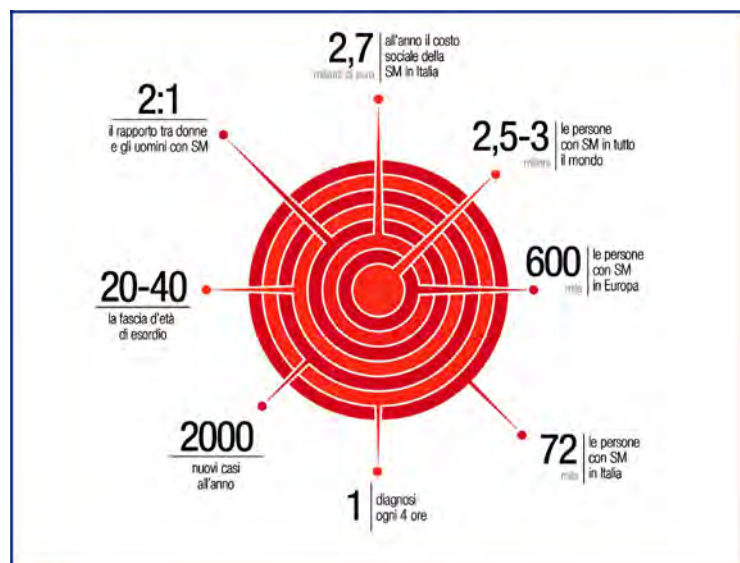
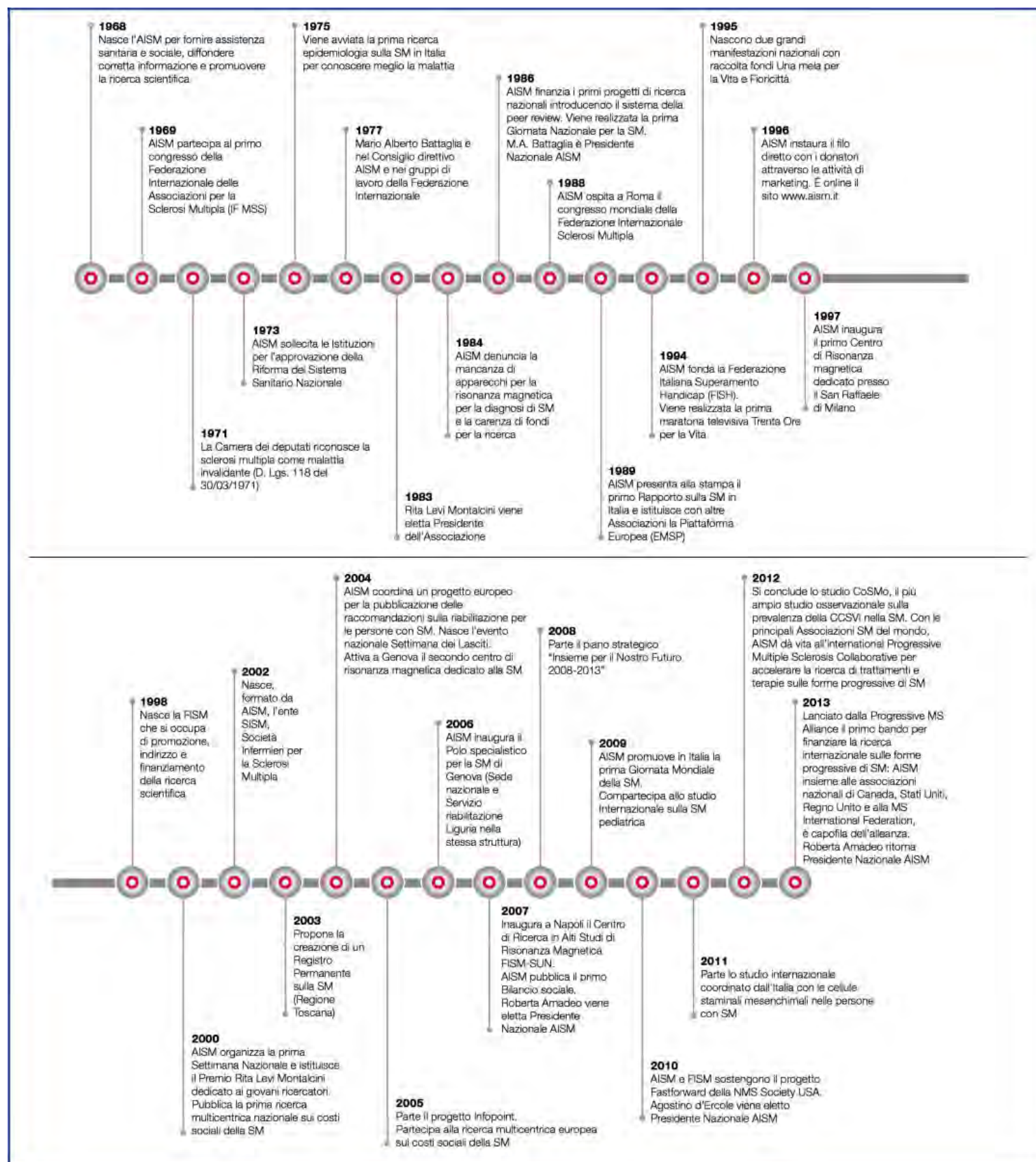


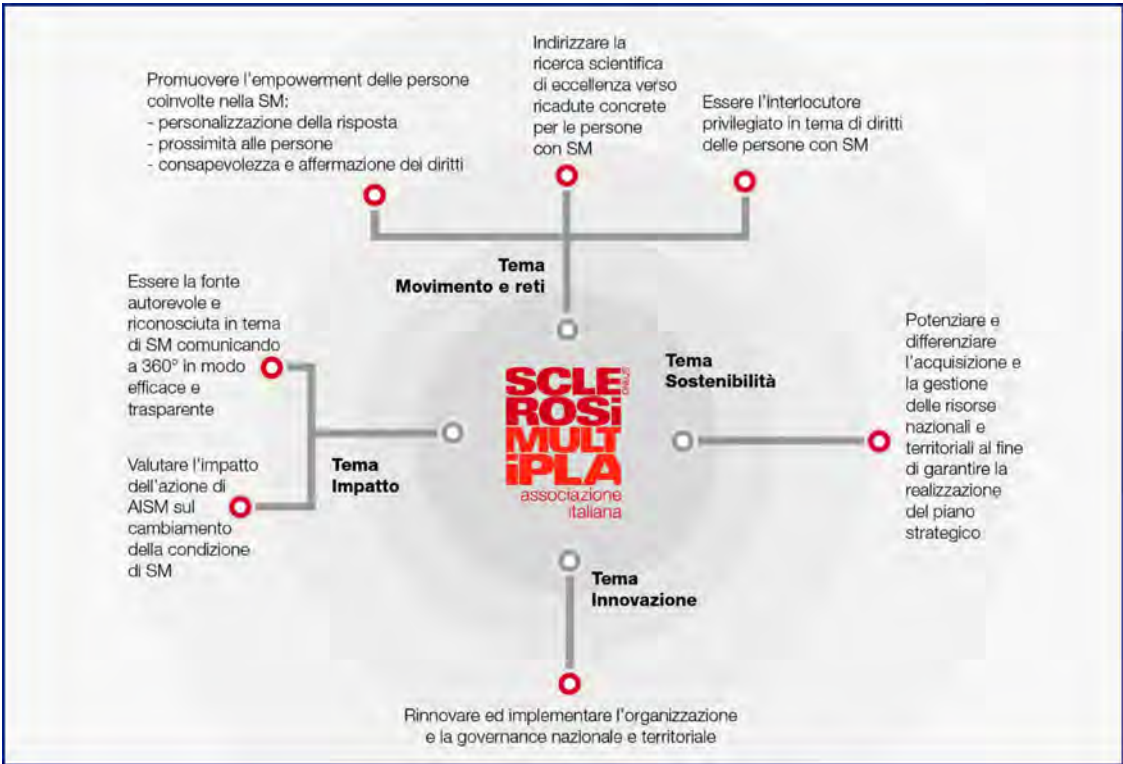
Figura 1

La storia di Aism





Aism: piano strategico 2014-2016



Mapa degli obiettivi che guideranno l'azione di Aism nei prossimi anni, in risposta alle esigenze espresse innanzitutto dalle persone con SM, dagli interlocutori dell'Aism e dall'Aism stessa

Box 2

GLI STAKEHOLDER: “AZIONISTI SOCIALI DI AISM”

L'obiettivo di Aism è di identificare i propri *stakeholder*, instaurare con loro un contatto diretto che si trasformi poi in dialogo e, infine, in collaborazione. I principali *stakeholder* dell'Associazione sono stati raggruppati in tre macro classi:

- **partecipanti:** ricoprono ruoli istituzionali, forniscono o usufruiscono dei ser-vizi e delle iniziative di Aism;
- **sostenitori:** supportano Aism con attività, donazioni, risorse economiche e beni materiali;
- **influenzatori:** per il ruolo che rivestono nella società, possono sensibilizzare l'opinione pubblica su Aism e la SM, sulle persone con SM e sui volontari Aism.



CARTA DEI DIRITTI

Il 21 Maggio 2014 è stata presentata a Roma la Carta dei Diritti delle per-sone con SM, promossa da Aism e sottoscritta dal ministro della Salute Beatrice Lorenzin.

«La Carta dei Diritti è lo strumento attraverso cui chiunque, coinvolto dalla SM, può riconoscere i propri diritti e agirli al fine di mettere in atto tutte quel-le strategie che servono a superare gli ostacoli quotidiani e per dare il meglio di sé» ha dichiarato Roberta Amadeo, presidente nazionale Aism.

Sono **sette i punti fondamentali** che dovrebbero permettere alle donne e agli uomini colpiti da questa malattia di vivere una vita piena. La campagna di sottoscrizione sarà diffusa su tutto il territorio nazionale anche attraver-so il sito Internet www.aism.it.

Diritto alla salute - Tutte le persone con SM hanno diritto a cure adeguate in ogni fase della malattia e a essere sempre al centro delle scelte di salu-te che le riguardano: a una diagnosi tempestiva, alla terapia personalizzata con i farmaci innovativi specifici, al sostegno psicologico, alla riabilitazione, alle terapie sintomatiche, al supporto sociale, con un approccio interdisCIPLI-nare e risposte integrate socio-sanitarie.

Diritto alla ricerca - Tutte le persone con SM hanno diritto a una ricerca scientifica rigorosa, innovativa e di eccellenza, orientata a scoprire le cause, comprendere i meccanismi di progressione e le potenzialità di riparazione del danno, individuare e valutare i possibili trattamenti specifici, con ricadute concrete per una vita di qualità in ogni fase della malattia.

Diritto all'autodeterminazione - Tutte le persone con SM hanno diritto di scegliere liberamente e autonomamente per realizzare il proprio progetto di vita, con garanzia di pari opportunità e uguaglianza sostanziale, sostenute nel diritto alla vita indipendente anche in caso di più gravi limitazioni determinate dalla malattia.

Diritto all'inclusione - Tutte le persone con SM hanno diritto alla piena inclusione in ogni momento e luogo e in condizioni di effettiva equità, superando ogni forma di discriminazione e rimuovendo ogni ostacolo che sia di impedimento, con particolare attenzione alle condizioni di donna con SM, di gravità della malattia, di famiglia coinvolta nella SM.

Diritto al lavoro - Tutte le persone con SM hanno il diritto e il dovere di essere parte attiva della società, con pieno accesso al mondo del lavoro

sin da giovani e con il mantenimento dell'occupazione anche al variare delle condizioni determinate dall'evoluzione discontinua della malattia.

Diritto all'informazione - Tutte le persone coinvolte dalla SM hanno il diritto in ogni fase di vita e di malattia a una informazione corretta, chiara, completa e tempestiva sulla sclerosi multipla nel suo complesso, sulle scelte di cura, sulla qualità delle risposte, sui propri diritti e opportunità, per esercitare con consapevolezza il diritto all'autodeterminazione.

Diritto alla partecipazione attiva - Tutte le persone con SM hanno il diritto e il dovere di partecipare ai processi decisionali inerenti le politiche e i programmi che le riguardano, sia come singoli sia nelle formazioni sociali dove trovano voce ed espressione i bisogni individuali e le aspirazioni collettive.

TEST

QUANTI SONO I PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA

IN ITALIA? a) Tra 60.000 e 90.000

b) Meno di 30.000

Tra 30.000 e 60.000

Oltre 90.000

COSA SI PROPONE IL TRATTAMENTO

RIABILITATIVO? a) Limitare il progredire della disabilità

b) Ridurre la spasticità

Aumentare la forza muscolare

Potenziare la plasticità cerebrale

IN COSA CONSISTE LA CONDIZIONE DI

HANDICAP? a) Difficoltà d'inserimento sociale

b) Riduzione della capacità lavorativa

Impossibilità a deambulare in maniera autonoma

Inabilità lavorativa permanente e totale

COME VALUTANO LE COMMISSIONI SANITARIE L'INVALIDITÀ IN UN SOGGETTO CON SM?

Mediante tabelle del Ministero per la Salute che riconoscono un punteggio a ogni singolo deficit

La SM è inserita in apposite tabelle del Ministero per la Salute che prevedono un minimo e un massimo

Mediante la scala EDSS

(*Expanded Disability Status Scale*)

Solo se sia documentabile e necessario un intervento assistenziale permanente e continuativo

COSA È COMPRESO TRA I COSTI INDIRETTI DI UNA MALATTIA?

Perdita della produttività da parte del paziente

Eliminazione delle barriere architettoniche

Costo del trasporto del paziente

Spese per il follow-up della malattia

QUALI SONO LE PERCENTUALI ATTRIBUIBILI RISPETTIVAMENTE AI COSTI DIRETTI E AI COSTI INDIRETTI E INTANGIBILI PER LA SCLEROSI MULTIPLA?

35 e 65 %

45 e 55 %

60 e 40 %

80 e 20 %

Risposte corrette dei test

DIABETE MELLITO TIPO 2

MODULO 1 - Il diabete mellito:

classificazione, diagnosi e quadro clinico

1 d); 2 d); 3 a); 4 d); 5 d); 6 d); 7 d); 8 b)

MODULO 2 - Epidemiologia e fisiopatologia del

diabete 1 c); 2 d); 3 a); 4 a); 5 d); 6 a); 7 b); 8 b)

MODULO 3 - Diabete, prevenzione delle complicanze acute e croniche

1 d); 2 b); 3 c); 4 c); 5 b); 6 b); 7 c); 8 d)

MODULO 4 - Terapia non farmacologica del diabete

1 c); 2 c); 3 a); 4 a); 5 b); 6 d); 7 b); 8 a)

MODULO 5 - Terapia insulinica

1 c); 2 a); 3 c); 4 a); 5 c); 6 d)

MODULO 6 - Terapia farmacologica del diabete mellito

1 b); 2 b); 3 b); 4 a); 5 b); 6 a)

MALATTIA DI ALZHEIMER

MODULO 1 - Malattia di Alzheimer: il paziente, la famiglia, la società

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a); 7 a)

MODULO 2 - Etiopatogenesi della malattia di Alzheimer

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 3 - Aspetti preclinici e clinici della malattia di Alzheimer

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 4 - Diagnosi di malattia di

Alzheimer 1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 5 - Terapia non farmacologica

1 b); 2 b); 3 d); 4 a); 5 c); 6 a)

MODULO 6 - La terapia farmacologica della malattia di Alzheimer

1 b); 2 a); 3 a); 4 b); 5 a); 6 a)

MODULO 7 - Assistenza e tutele legali all'ammalato di Alzheimer

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

SCLEROSI MULTIPLA

MODULO 1 - Caratteristiche generali, epidemiologia e genetica della Sclerosi Multipla (SM)

1 c); 2 c); 3 b); 4 b); 5 a); 6 a)

MODULO 2 - Eziologia, patogenesi fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM)

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 d); 6 d)

MODULO 3 - Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 4 - Sclerosi Multipla: criteri e tecniche diagnostiche, scale di valutazione di disabilità

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 5 - La terapia farmacologica della Sclerosi Multipla (SM)

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

MODULO 6 - Terapia non farmacologica della Sclerosi Multipla

1 a); 2 a); 3 a); 4 a); 5 a); 6 a)

Indice degli autori

CAPALDO Brunella	8	MILAN Graziella	88, 96
CAROTENUTO Antonio	118	MONTELLA Silvana	118
CARRIERI Pietro Biagio	60, 70, 76, 82, 108, 132, 140, 148, 164	MUSELLA Caterina	88, 108
CERILLO Ilaria	60, 70, 76, 82	NOVELLINO Ettore	28, 36
CIARAVOLO Rosa	164	OREFICE Giuseppe	118, 132, 140, 148, 164
COCOZZA Sara	2	OREFICE Nicola Salvatore	148
DE FILIPPIS Anna	126	ORLANDO Valentina	48, 96, 108, 148
DELFINO Roberto	164	PATERNÒ Roberto	126
DELLA PEPA Giuseppe	8	PETRACCA Maria	140
FIORENTINO Denise	48	POSTIGLIONE Alfredo	88, 96, 108
GALLOTTA Giovanni	88	PUTIGNANO Daria	28, 36, 96, 148, 164
GUERRIERO Francesca	48	PUTIGNANO Salvatore	108
IADEVAIA Vincenzo	28, 36, 148	RICCARDI Gabriele	22, 48
IANNICELLI Anna Maria	164	RIVELLESE Angela A.	14, 48
INGLESE Matilde	140	SANTARPIA Concetta	126
MAZZARELLA Raffaella	14	SORRENTINO Paolo	88, 96
MENDITTO Enrica	28, 36, 48, 96, 148, 164	VACCARO Olga	2
		VETRANI Claudia	22

