la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVI ~ NUMERO 3.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

SCLEROSI MULTIPLA

Sempre più vicini al traguardo di un controllo adeguato della patologia

NUTRIZIONE

Il ruolo del sodio nella patogenesi della sclerosi multipla

FILOSOFIA DELLA MEDICINA

Un viaggio nell'arte attraverso il cervello

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 8,00

medico e paziente

MP edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos

CREDERE NELLA SCIENZA SIGNIFICA CREDERE NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

Carta di credito
Collegandosi al sito
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it

RUBRICHE

34
News dalla letteratura

38
News dalle aziende

ARTICOLI

5
SCLEROSI MULTIPLA
SEMPRE PIÙ VICINI AL TRAGUARDO DI UN CONTROLLO ADEGUATO DELLA PATOLOGIA

Una maggiore comprensione dei meccanismi patogenetici accanto a tecniche diagnostiche sempre più evolute e farmaci innovativi garantiscono oggi una migliore qualità di vita al paziente
GIANLUIGI MANCARDI

6
LA PATOGENESI
ANTONIO UCCELLI, ALICE LARONI

12
LA DIAGNOSI
MATILDE INGLESE, CATERINA LAPUCCI, ELISABETTA CAPELLO

20
LA TERAPIA
GIANLUIGI MANCARDI, ELVIRA SBRAGIA, GIACOMO BOFFA

36
NUTRIZIONE
IL RUOLO DEL SODIO NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA.
EVIDENZE E CONTROVERSIE
Esiste una "relazione pericolosa" tra un eccessivo consumo di sale e rischio di SM?
PIERA PARPAGLIONI

40
FILOSOFIA DELLA MEDICINA
UN VIAGGIO NELL'ARTE ATTRAVERSO IL CERVELLO
Brain and Art è un affascinante e sorprendente viaggio tra due mondi che per certi versi potrebbero essere le due facce della stessa medaglia
CESARE PECCARISI

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVI – NUMERO 3.2020 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVI - n. 3 - 2020

MP edizioni Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Giacomo Boffa, Elisabetta Capello, Matilde Inglese, Caterina Lapucci, Alice Laroni, Gianluigi Mancardi, Elvira Sbragia, Antonio Uccelli

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.

Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati, via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp**
   n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. **Bonifico bancario**:
   Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

SCLEROSI MULTIPLA

Sempre più vicini al traguardo di un controllo adeguato della patologia

La sclerosi multipla è una malattia che sta al centro della medicina, non solo della neurologia, per tanti motivi: **è un esempio tipico di malattia autoimmune organo-specifica e gli avanzamenti che la riguardano hanno ricadute su tutte le numerose malattie autoimmuni che colpiscono gli esseri umani***; è un modello di studio di predisposizione a sviluppare autoimmunità su cui giocano fattori ambientali che, nonostante tutti gli sforzi, non conosciamo ancora, ma che probabilmente sono condivisi dalle altre malattie autoimmuni; associa infiammazione come fattore scatenante, seguita da degenerazione, non dissimile alle malattie degenerative classiche, essendo quindi insieme un modello di studio per l'infiammazione immunomediata e la degenerazione nervosa; gli esami di laboratorio e le indagini strumentali hanno contribuito, insieme alla clinica, a cambiare le conoscenze sulla malattia e il modo di affrontarla;* **gli avanzamenti scientifici sulla malattia e sulle sue terapie hanno avuto negli ultimi anni sviluppi enormi** *ed è necessario formare una nuova generazione di neurologi che sia in grado di affrontare adeguatamente e fin dall'inizio la malattia con le armi che abbiamo già a disposizione; è una malattia che colpisce i giovani e diventa cronica e dura tutta una vita ed* **è frequente essendo almeno 120.000 le persone affette in Italia, con un coinvolgimento di una parte non irrilevante della popolazione del Paese; pone enormi problemi non solo sanitari, ma anche di tipo assistenziale, sociale e di organizzazione dei servizi.**

La Clinica Neurologica di Genova, come molti altri Centri in Italia, ha cercato in questi anni di fornire un suo apporto ai diversi e complessi aspetti della malattia ed è onorata di fornire un contributo ai neurologi e ai medici in generale sulle conoscenze che abbiamo ora su questa malattia. Gli avanzamenti percorsi negli ultimi anni sulla malattia sono riportati in questo numero dedicato de La Neurologia Italiana e aprono la strada ad un concreto ottimismo, che ci suggerisce che mai come ora non siamo poi così lontani dal potere fornire, nella maggior parte dei casi, un controllo adeguato della malattia.

Gianluigi Mancardi
Professore di Neurologia,
Università di Genova

IN BREVE

- La sclerosi multipla è una patologia complessa autoimmune e multifattoriale, alla cui patogenesi contribuiscono sia fattori genetici che ambientali.
- Gli studi volti a comprendere la patogenesi della SM, dimostrano in modo inequivocabile la stretta associazione tra i meccanismi dell'infiammazione e quelli della neurodegenerazione che sottendono alla perdita della funzione nervosa, e dunque ai sintomi caratteristici della malattia. Il processo neurodegenerativo presente già nelle prime fasi di malattia, in cui è potenzialmente reversibile, diventa irreversibile con il progredire del danno assonale e la morte neuronale.

GLI AUTORI

Antonio Uccelli, Alice Laroni

Ospedale Policlinico San Martino, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; Dipartimento di Neuroscienze Oftalmologia Genetica e Scienze Materno-infantili (DINOGMI) Università di Genova, Genova

SYNOPSIS SCLEROSI MULTIPLA

La patogenesi

La sclerosi multipla (SM) è considerata una malattia autoimmune, che si manifesta in soggetti geneticamente suscettibili, probabilmente in seguito a eventi stocastici e a stimoli ambientali, iniziata da linfociti autoreattivi che riconoscono antigeni del sistema nervoso centrale (SNC), la cui precisa natura, tuttavia, rimane enigmatica. Alla sua patogenesi contribuiscono fattori genetici e fattori ambientali.

⊙ FATTORI GENETICI

Sebbene la SM sia una malattia sporadica e non trasmissibile, è noto da molti anni che i famigliari di primo grado di persone con SM hanno un rischio aumentato di ammalarsi, a loro volta, di SM (3-5 per cento [%] rispetto allo 0,1% della popolazione generale) (1). La concordanza tra gemelli identici è più alta, tra il 15 e il 30% (2). Il fatto che la concordanza tra gemelli identici non sia totale rivela tuttavia l'importanza di altri fattori, quali quelli ambientali, nella patogenesi della SM.

Il primo locus genetico identificato, e tuttora il locus più fortemente associato al rischio di SM, è nel cromosoma 6 (6p21.3), dove sono codificati i geni del sistema "Human Leukocyte Antigen" (HLA) di classe 1 e di classe 2. Tecnologie sempre più sofisticate hanno permesso di identificare più di 100 locus genici non-HLA associati al rischio di SM, la maggior parte dei quali codifica per proteine coinvolte nella risposta immunitaria (3). Il complesso HLA, chiamato anche complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) è un insieme di 200 geni altamente polimorfi, 40 dei quali codificanti per proteine leucocitarie. Attraverso gli studi di associazione genome-wide sono stati identificati numerosi alleli di rischio appartenenti alle molecole HLA di classe 2: in particolare all'interno del locus HLA-DRB1, la variante DRB1*1501 è quella più fortemente associata al rischio di SM nel nord Europa e nel nord America anche se altri alleli possono aumentare il rischio di SM, forse con variabilità territoriali (4). Anche alcuni alleli HLA di classe 1, sebbene in misura minore, sono associati al rischio di SM (5).

Sono stati riportati numerosi loci non-HLA associati a una maggiore suscettibilità alla SM. Tra questi è stato riportato il polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) del recettore per l'interleukina-7 (IL-7), una molecola coinvolta in diverse funzioni dei linfociti T (6). Questo polimorfismo modifica il rapporto tra isoforma solubile e di membrana del recettore, aumentandone la forma solubile. Si è visto che l'aumento di recettore solubile, a sua volta, potenzia l'effetto di IL-7 sui linfociti T.

Il polimorfismo del gene per la subunità α del recettore per IL-2, associato alla SM, aumenta la quota di recettore solubile. Nei pazienti con SM, si è visto che il polimorfismo del gene per la subunità α del recettore per IL-2 è associato a un aumento del numero di linfociti T helper memoria che producono la citochina granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (7).

Un'altra variante allelica associata al rischio di SM codifica per una forma solubile di recettore per il TNF (8).

Un altro studio genome-wide condotto in Sardegna ha trovato che una variante del gene che codifica per il fattore di attivazione per i linfociti B (BAFF) è più frequente nella SM e nel lupus eritematoso sistemico. Tale variante causa un aumento dei livelli circolanti di BAFF, poiché il trascritto che genera sfugge all'inibizione da parte dei micro-RNA (9).

⊙ FATTORI AMBIENTALI

I fattori genetici non bastano a spiegare da soli il rischio di SM, come dimostrato da diverse osservazioni epidemiologiche: 1) la già discussa parziale concordanza per la SM nei gemelli monozigoti, concordanza che varia in diverse regioni geografiche; 2) il fatto che la migrazione da aree geografiche a bassa prevalenza ad aree ad alta prevalenza prima dell'adolescenza porti ad acquisire il rischio della regione in cui si migra, mentre questo non accade se la migrazione avviene dopo l'adolescenza (10); 3) il fatto che la prevalenza di SM sia in aumento in molte regioni geografiche (11). Ne deriva che altri fattori, presumibilmente ambientali, sono in grado di favorire l'insorgenza della SM, probabilmente attraverso meccanismi epigenetici che determinano modificazioni dell'espressione di geni rilevanti per la malattia (12).

Latitudine e vitamina D

La prevalenza di SM aumenta, in generale, con l'aumento della latitudine (13). Questa osservazione, confermata da molti studi, ha l'eccezione notevole della penisola italiana, dove la prevalenza sembra maggiore nelle regioni meridionali, oltre che in Sardegna. Negli ultimi decenni, il gradiente di latitudine si è attenuato, soprattutto nell'emisfero settentrionale, ma non nell'emisfero australe. Tra i fattori che caratterizzano le regioni a elevata latitudine, vi è una minore quantità di ore di luce solare durante l'anno. Per tale motivo, la possibile associazione tra luce solare e SM è stata indagata in molti studi. I livelli di vitamina D, un ormone sintetizzato nella cute in risposta all'illuminazione solare, sono più bassi in coloro che vivono a latitudini più elevate. Alcuni studi hanno dimostrato che bassi valori di vitamina D prima della diagnosi di SM sono associati a un aumento del rischio di SM (14). L'effetto immunomodulante della vitamina D potrebbe spiegare questa associazione (15). La vitamina D ha, inoltre, un effetto antimicrobico che potrebbe influenzare indirettamente il rischio di SM. È stato inoltre descritto un aumento del rischio di SM nei pazienti nati in maggio, rispetto a quelli nati in novembre, in Nord Europa e Canada, particolarmente se portatori dell'allele di rischio HLA DRB1*15 (16), il cui promotore contiene elementi responsivi alla vitamina D, che ne modulano l'espressione; si è pertanto ipotizzato che bassi livelli di vitamina D, in utero o nella prima infanzia, possano influire sulla risposta immunitaria coinvolta nella patogenesi della SM (17). Si è ipotizzato che bassi livelli di vitamina D nelle popolazioni che vivono in regioni a elevata latitudine possano spiegare la maggior concordanza tra gemelli monozigoti osservata in quelle regioni. È stata inoltre riportata una correlazione inversa tra i livelli urinari di melatonina, un ormone ad azione immunomodulante secreto principalmente dalla ghiandola pineale durante le ore di buio, e attività di malattia nella SM (18).

Infezioni

Il ruolo delle infezioni, e in particolare delle infezioni virali, nella patogenesi della SM è stato molto studiato. Tra i virus più studiati ci sono gli herpesvirus, e in particolare HHV6 e il virus di Epstein-Barr (EBV). HHV6 è un virus linfotropico e neurotropico, può infettare gli astrociti ed è stato rinvenuto nelle placche di SM (19). EBV infetta i linfociti B e la maggior parte delle persone con SM presenta anticorpi contro EBV (20). Inoltre, nelle meningi di pazienti con SM, sono stati trovati linfociti B all'interno di strutture linfoidi ectopiche positivi per EBV (21). L'infezione da EBV potrebbe contribuire alla patogenesi della SM attraverso diversi meccanismi incluso il mimetismo molecolare, causando uno stato di infiammazione cronica all'interno del SNC, e/o attivando il sistema immunitario in periferia.

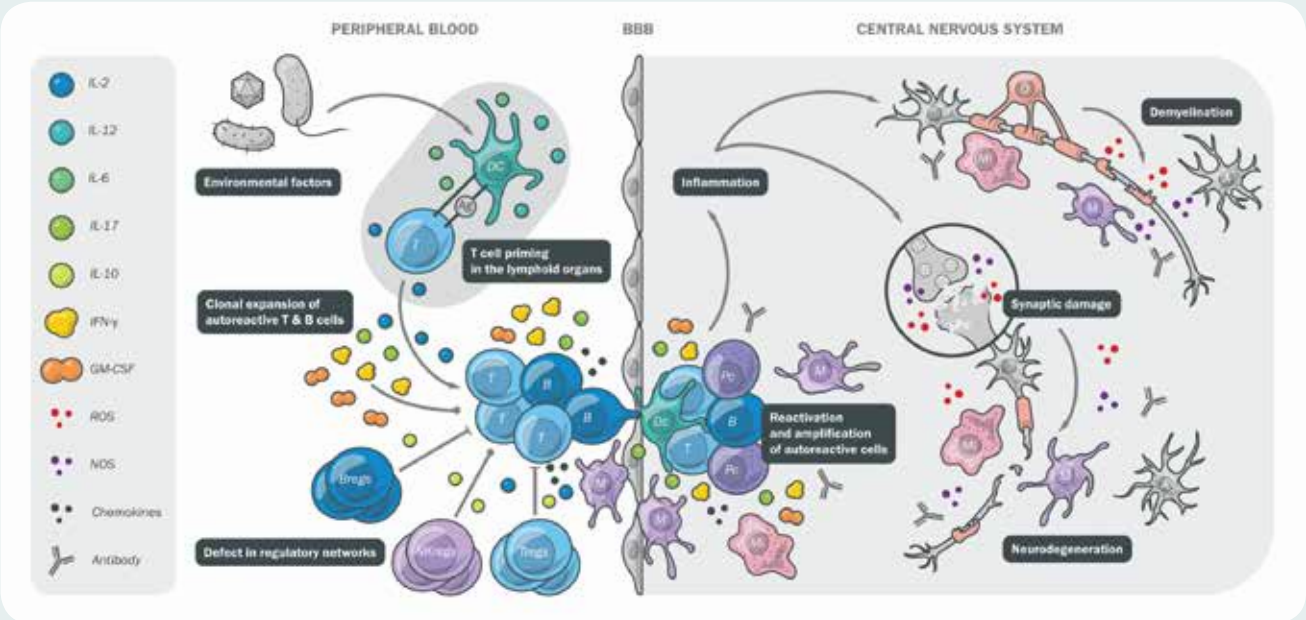
Microbiota intestinale

Gli animali cresciuti in un ambiente di laboratorio sterile (germ-free) non sviluppano l'encefalite autoimmune sperimentale (EAS) (22). Questa osservazione ha portato a ipotizzare che il microbiota intestinale possa essere implicato nella patogenesi della SM. La presenza di batteri nell'intestino modula non solo la funzione delle cellule immunitarie intestinali, ma anche le risposte immunitarie sistemiche. Studi epidemiologici suggeriscono un'associazione tra la composizione del microbiota e il rischio di SM. Studi sulla composizione del microbiota intestinale nella SM hanno mostrato una diminuzione di alcuni ceppi batterici quali Clostridia (phylum Firmicutes) e Bacteroidetes e l'aumento di alcune specie batteriche, come Prevotella e Sutterella, in pazienti trattati rispetto ai non trattati (23). Il microbiota intestinale, attraverso la produzione di metaboliti derivati dalla digestione di nutrienti, è in grado di modificare la risposta immunitaria (24) contribuendo a spiegare l'effetto nella SM. In relazione con questi studi, è stato riportato che una dieta con bassi livelli di acidi grassi polinsaturi è associata con un maggior rischio di sviluppare la SM (25).

Fumo di sigaretta e obesità

Il fumo di sigaretta è un altro fattore di rischio associato alla SM. Si è ipotizzato che l'irritazione cronica polmonare indotta dal fumo abbia un ruolo patogenetico in questo caso, perché l'uso di tabacco da masticare non porta a un aumento di rischio di SM (26).
Anche l'obesità nella prima infanzia e nell'adolescenza è stata riportata come fattore di rischio per l'insorgenza della sclerosi multipla, soprattutto nelle donne (27).

FIGURA 1 Meccanismi immunopatogenetici della sclerosi multipla



Note: BBB, barriera ematoencefalica; GM-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor; IFN, interferone; IL, interleuchina; NOS, specie reattive dell'ossido nitrico; ROS, specie reattive dell'ossigeno

⊙ MECCANISMI IMMUNOPATOLOGICI

Le tipiche lesioni sono caratterizzate dall'infiltrazione di cellule immunitarie, principalmente linfociti T e B e monociti, provenienti dalla circolazione periferica dove sono attivati presumibilmente attraverso meccanismi di mimetismo molecolare (28,29) oppure casualmente nel corso di una risposta antigene-specifica non correlata (30). Le cellule attivate sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) della microvascolatura cerebrale e la barriera emato-liquorale (BEL) dei plessi corioidei per raggiungere gli spazi drenati dal liquido cerebrospinale (LCS) e successivamente superare la *glia limitans* infiltrando il parenchima nervoso (31) dove causano infiammazione, demielinizzazione, gliosi, danno ossidativo e sofferenza mitocondriale cui consegue degenerazione neuro-assonale e interruzione della trasmissione sinaptica (32) **(FIGURA 1)**.

Il danno tissutale nella SM è secondario a un'interazione complessa tra il sistema immunitario, la glia (oligodendrociti che producono la mielina e i loro precursori, microglia e astrociti) e neuroni. Sebbene si discuta se la causa principale della SM sia intrinseca al SNC o, più probabilmente, estrinseca, studi condotti in modelli animali, in particolare nell'EAS, insieme alla caratterizzazione delle cellule immunitarie e dei loro prodotti nel liquor e nel sangue delle persone con SM e le evidenze dell'efficacia di terapie che modulano la risposta immunitaria prima nell'animale e successivamente nell'uomo, hanno rivelato un ruolo critico per l'immunità acquisita.

Il ruolo dell'immunità acquisita

La presenza di cellule T all'interno delle placche di demielinizzazione è prominente nelle prime fasi della sclerosi multipla e la nota associazione con molecole MHC di classe 2 si ritiene rifletta la possibilità di presentazione di autoantigeni del SNC ai linfociti T CD4+ reattivi contro proteine mieliniche quali per esempio la proteina basica della mielina (MBP) e la glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG). Peraltro le cellule T reattive agli antigeni della mielina sono state osservate in proporzioni simili in individui con e senza SM, suggerendo che queste cellule siano probabilmente disfunzionali nella SM o che anche altri fattori immunitari svolgano un ruolo critico. Le cellule Th1 e le cellule Th17 sono le principali sottopopolazioni di cellule T CD4+ implicate nella malattia, in grado di produrre interferone-γ (IFN-γ), granulocyte–macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) e interleuchina-17 (IL-17) rispettivamente (33,34).

Sia le cellule T helper (CD4+) che citotossiche (CD8+) sono state descritte nelle lesioni della SM: i CD4 sono più concentrati nella "cuffia" perivascolare, mentre i CD8 sono più numerosi nel parenchima e nelle lesioni della sostanza grigia corticale e correlano con il danno assonale (32). Nella SM i linfociti T CD8+ producono spesso

IL-17, tumor necrosis factor α (TNFα) e proteine citotossiche come granzyme B e perforine, e hanno il fenotipo di mucosa-associated invariant T cells (MAIT cells) (35). Rispetto ai linfociti T, i numeri delle cellule B infiltranti il SNC prevalgono nelle fasi progressive della malattia. Le cellule B espanse clonalmente possono essere trovate nelle meningi, nel parenchima e nel liquido cerebrospinale (36); le cellule B intratecali producono anticorpi rilevabili nel liquor che hanno valore diagnostico (bande oligoclonali) (37). Le meningi dei pazienti con SM, soprattutto nelle forme progressive, spesso contengono strutture linfoidi terziarie formate da aggregati di plasmacellule, linfociti B, linfociti T e cellule dendritiche follicolari, dove è possibile avvenga la maturazione dei linfociti B e la loro espansione clonale (38).

Nonostante alcuni studi che avrebbero dimostrato come alcuni autoantigeni, inclusi MOG, neurofascina, contactina e la proteina del canale del potassio KIR4.1, siano il bersaglio di autoanticorpi in alcuni sottogruppi di pazienti, questi risultati attendono ancora una verifica (39). Peraltro, benché la capacità di produrre anticorpi da parte dei linfociti B sia considerata importante, almeno in alcuni tipi di lesione, la rapidità della risposta clinica alle terapie depletanti le cellule B, ben prima che si osservi una riduzione delle immunoglobuline circolanti, fa ritenere che altre funzioni di queste cellule, quali la capacità di presentare gli antigeni ai linfociti T e la produzione di citochine in grado di modulare la risposta immune, giochino un ruolo più rilevante per la patogenesi della malattia (37).

Molti studi hanno evidenziato che uno dei meccanismi principali che sta alla base della patogenesi della SM è associato a un'alterata funzione dei circuiti regolatori. In particolare è stato riportato che i linfociti regolatori CD4+ (Treg) che esprimono il fattore di trascrizione "forkhead box P3" (FOXP3) e i linfociti T di tipo 1 che producono IL-10 (TR1) sono disfunzionali nei pazienti con SM (40). Analogamente, recenti evidenze supportano la possibilità di un mal funzionamento di altri meccanismi di controllo coinvolgenti linfociti B (41) e cellule "Natural killer" (NK) $CD56^{bright}$ (42) con funzione regolatoria.

Il ruolo dell'immunità innata

Anche le cellule dell'immunità innata sono importanti nella patogenesi della SM (43). Monociti e macrofagi derivati dai monociti di origine ematogena infiltrano le lesioni attive dove rimuovono i detriti di mielina rilasciando molecole proinfiammatorie e citotossiche quali citochine, chemochine e reactive oxygen species (ROS). Il numero di macrofagi correla positivamente con l'estensione della demielinizzazione. Sono inoltre presenti macrofagi perivascolari, nelle meningi e nei plessi corioidei che controllano l'ingresso e il fenotipo delle cellule immunitarie che entrano dalla periferia.

La microglia, i macrofagi residenti del SNC, è abbondante nelle lesioni in corso di SM e la sua attivazione da parte di citochine pro-infiammatorie rilasciate nel microambiente è associata al danno ossidativo e dei mitocondri e alla fagocitosi della mielina danneggiata (44). Peraltro, numerose evidenze sperimentali suggeriscono che monociti, macrofagi e microglia sono funzionalmente eterogenei nelle lesioni, soprattutto nelle fasi croniche e possono avere un'azione neuroprotettiva influenzando fortemente la rigenerazione della mielina (31). Nella SM vi è inoltre evidenza di una resistenza dei linfociti T ai meccanismi di regolazione mediati dai linfociti del sistema innato, e in particolare delle cellule NK $CD56^{bright}$, come discusso nel paragrafo precedente (42).

Il ruolo delle cellule gliali

Nelle placche acute si osservano astrociti e microglia attivati, talora associati a oligodendrociti apoptotici. L'attivazione microgliale è prominente nelle lesioni della sostanza bianca rispetto a quelle nella grigia. Nella sostanza grigia, la microglia può limitare il danno attraverso l'eliminazione delle sinapsi disfunzionali. Questo processo di potatura può tuttavia diventare patologico attraverso l'attivazione degli astrociti che accelerano la degenerazione (46). Gli astrociti possono anche avere un'azione neuroprotettiva catturando l'eccesso di glutammato, fornendo supporto metabolico agli assoni e mantenendo la barriera ematoencefalica (47). Un'altra cellula rilevante nella patogenesi della SM, anche in relazione alla sua numerosità nel SNC (circa il 10% di tutte le cellule del SNC) è la cellula precursore degli oligodendrociti (OPC), che esprime il proteoglicano NG2. Nella SM, gli OPC si trovano spesso sul bordo della placca e possono differenziare in oligodendrociti premielinizzanti, ma non riescono ad avvolgere la mielina. Pertanto, promuovere la differenziazione cellulare dei precursori degli oligodendrociti è una strategia attraente per migliorare la rimielinizzazione endogena per esempio attraverso l'attivazione del recettore GPR17 (48). Inoltre, gli oligodendrociti possono diventare disfunzionali anche senza morire, causando danni ai tessuti attraverso la perdita della capacità di fornire supporto trofico agli assoni. Sebbene il relativo risparmio assonale a fronte di demielinizzazione sia un segno distintivo delle fasi precoci della SM, le transezioni assonali sono frequenti, soprattutto nelle placche acute (49). Nelle lesioni cronicamente demielinizzate, gli assoni denudati rimangono vulnerabili e possono degenerare lentamente; a questo processo contribuiscono il trasporto assonale alterato, la disfunzione mitocondriale e la maggiore richiesta di energia correlata alla sovraregolazione dei canali ionici (32). Tuttavia,

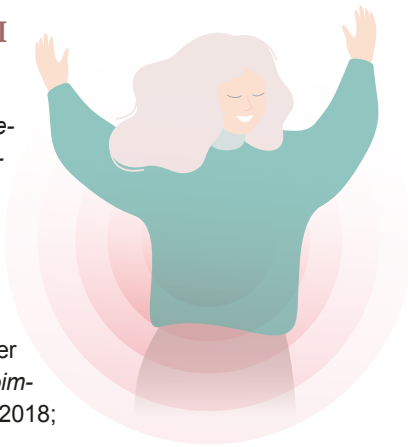
una trasmissione sinaptica alterata, causata dall'infiammazione acuta, può verificarsi precocemente nella SM, indipendentemente dalla demielinizzazione e dalla perdita assonale e può essere la causa di danno eccitotossico. Trattandosi di alterazioni precoci potenzialmente reversibili rappresentano un interessante bersaglio terapeutico (50).

⊙ CONCLUSIONI

Gli studi sulla patogenesi della sclerosi multipla dimostrano inconfutabilmente la stretta associazione tra i meccanismi dell'infiammazione e quelli della neurodegenerazione che sottendono alla perdita della funzione nervosa e quindi ai sintomi tipici della SM. L'infiammazione acuta, sostenuta prevalentemente da cellule dell'immunità acquisita di provenienza ematogena è seguita da una fase cronica in cui predomina il ruolo delle cellule dell'immunità innata che interessa non solo la sostanza bianca, ma anche la grigia compresa la corteccia. Il processo neurodegenerativo che compare già nelle prime fasi della malattia, momento in cui è ancora potenzialmente reversibile, diventa irreversibile con il progredire della perdita assonale e la morte neuronale cui contribuisce la compartimentalizzazione della risposta infiammatoria nel SNC e la sua dissociazione dai meccanismi immunologici periferici, un quadro tipico della fase progressiva della malattia. Questo scenario è in grado di spiegare la modesta risposta, nella SM progressiva, alle terapie modificanti il decorso che impattano prevalentemente sulle cellule dell'immunità acquisita in periferia.

Bibliografia

1. Sadovnick AD, Baird PA. *The familial nature of multiple sclerosis: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients*. Neurology 1988; 38(6): 990–990.
2. Ristori G et al. *Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: A nationwide study*. Ann Neurol 2006; 59(1): 27–34.
3. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.* Nature 2011; 476(7359): 214–219.
4. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. *Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis.* Nat Genet 2015; 47(10): 1107–1113.
5. Cree BAC et al. *A Major Histocompatibility Class I Locus Contributes to Multiple Sclerosis Susceptibility Independently from HLA-DRB1*15:01*. PLoS ONE 2010; 5(6): e11296.
6. Gregory SG et al. for the Multiple Sclerosis Genetics Group. *Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis.* Nat Genet 2007; 39(9): 1083–1091.
7. Hartmann FJ et al. *Multiple sclerosis-associated IL2RA polymorphism controls GM-CSF production in human TH cells.* Nat Commun 2014; 5(1): 5056.
8. Gregory AP et al. *TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis*. Nature 2012; 488(7412): 508–511.
9. Steri M et al. *Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk.* N Engl J Med 2017; 376(17): 1615–1626.
10. Gale CR, Martyn CN. *Migrant studies in multiple sclerosis.* Progress in Neurobiology 1995; 47(4–5): 425–448.
11. Feigin VL et al. *Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet Neurology 2019; 18(5): 459–480.
12. Chan VS-F. *Epigenetics in Multiple Sclerosis [Internet].* In: Chang C, Lu Q, editors. Epigenetics in Allergy and Autoimmunity. Singapore: Springer Singapore; 2020 p. 309–374.[cited 2020 Oct 7] Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-3449-2_12
13. Simpson S et al. *Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90(11): 1193–1200.
14. Munger KL et al. *Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis.* JAMA 2006; 296(23): 2832.
15. Bernard JJ, et al. *Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system*. Nat Rev Immunol 2019; 19(11): 688–701.
16. Ramagopalan SV et al. *HLA-DRB1 and month of birth in multiple sclerosis.* Neurology 2009; 73(24): 2107–2111.
17. Ramagopalan SV et al. *Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D*. PLoS Genet 2009; 5(2): e1000369.
18. Farez MF et al. *Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses.* Cell 2015; 162(6): 1338–1352.
19. Challoner PB et al. *Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis*. Proceedings of the National Academy of Sciences 1995; 92(16): 7440–7444.
20. Ascherio A, Munger KL. *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection.* Ann Neurol 2007; 61(4): 288–299.
21. Serafini B et al. *Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain.* Journal of Experimental Medicine 2007; 204(12): 2899–2912.
22. Berer K et al. *Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination.* Nature 2011; 479(7374): 538–541.
23. Chen J et al. *Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls*. Sci Rep 2016; 6(1): 28484.
24. Haghikia A et al. *Dietary Fatty Acids Directly Impact*



Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. Immunity 2015; 43(4): 817–829.
25. Bjørnevik K et al. *Polyunsaturated fatty acids and the risk of multiple sclerosis.* Mult Scler 2017; 23(14): 1830–1838.
26. Hedstrom AK et al. *Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis*. Neurology 2009; 73(9): 696–701.
27. Liu Z et al. *Excess Body Weight during Childhood and Adolescence Is Associated with the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis.* Neuroepidemiology 2016; 47(2): 103–108.
28. Fujinami R, Oldstone M. *Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity.* Science 1985; 230(4729): 1043–1045.
29. Harkiolaki M et al. *T Cell-Mediated Autoimmune Disease Due to Low-Affinity Crossreactivity to Common Microbial Peptides.* Immunity 2009; 30(3): 348–357.
30. Whiteside SK et al. *Bystander T Cells: A Balancing Act of Friends and Foes.* Trends in Immunology 2018; 39(12): 1021–1035.
31. Engelhardt B, Ransohoff RM. *Capture, crawl, cross: the T cell code to breach the blood–brain barriers*. Trends in Immunology 2012; 33(12): 579–589.
32. Lassmann H. *Multiple Sclerosis Pathology.* Cold Spring Harb Perspect Med 2018; 8(3): a028936.
33. Sospedra M, Martin R. *Immunology of multiple sclerosis.* Ann Rev Immunol 2005; 23(1): 683–747.
34. Dendrou CA et al. *Immunopathology of multiple sclerosis.* Nat Rev Immunol 2015; 15(9): 545–558.
35. Willing A et al. *Production of IL-17 by MAIT Cells Is Increased in Multiple Sclerosis and Is Associated with IL-7 Receptor Expression.* J Immunol 2018; 200(3): 974–982.
36. Colombo M et al. *Accumulation of Clonally Related B Lymphocytes in the Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients.* J Immunol 2000; 164(5): 2782–2789.
37. Li R et al. *Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis.* Nat Immunol 2018; 19(7): 696–707.
38. Uccelli A et al. *Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment.* Trends in Immunology 2005; 26(5): 254–259.
39. Brickshawana A et al. *Investigation of the KIR4.1 potassium channel as a putative antigen in patients with multiple sclerosis: a comparative study.* The Lancet Neurology 2014; 13(8): 795–806.
40. Dominguez-Villar M, Hafler DA. *Regulatory T cells in autoimmune disease.* Nat Immunol 2018; 19(7): 665–673.
41. Ran Z et al. *Regulatory B Cells and Its Role in Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Diseases.* Front Immunol 2020; 11: 1884.
42. Laroni A et al. *Dysregulation of regulatory CD56 (bright) NK cells/T cells interactions in multiple sclerosis.* J Autoimmun 2016 Aug; 72: 8-18. doi: 10.1016/j.jaut.2016.04.003.
43. Mayo L et al. *The innate immune system in demyelinating disease: Innate immunity in demyelinating disease.* Immunological Reviews 2012; 248(1): 170–187.
44. Bsibsi M et al. *Demyelination during multiple sclerosis is associated with combined activation of microglia/macrophages by IFN-γ and alpha B-crystallin.* Acta Neuropathol 2014; 128(2): 215–229.
45. Miron VE et al. *M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination.* Nat Neurosci 2013; 16(9): 1211–1218.
46. Liddelow SA et al. *Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia.* Nature 2017; 541(7638): 481–487.
47. Linnerbauer M et al. *Astrocyte Crosstalk in CNS Inflammation.* Neuron 2020; S0896627320306437.
48. Lecca D et al. *Regulation and signaling of the GPR17 receptor in oligodendroglial cells*. Glia 2020; 68(10): 1957–1967.
49. Peterson JW et al. *Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions: Cortical Lesions in MS.* Ann Neurol 2001; 50(3): 389–400.
50. Mandolesi G et al. *Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol 2015; 11(12): 711–724.

IN BREVE

- La sclerosi multipla è una patologia estremamente variabile e imprevedibile, fin dall'esordio. Con la disponibilità di terapie sempre più mirate ed efficaci, la diagnosi precoce è diventata fondamentale al fine di avviare il paziente al regime di trattamento più appropriato.
- L'identificazione precoce della malattia e la diagnosi differenziale si basano sulla corretta interpretazione di una combinazione di dati clinici, neuroradiologici, liquorali ed elettrofisiologici. In un contesto clinico suggestivo per SM, l'insieme di questi dati acquista un "peso" significativo in termini di ottimizzazione e personalizzazione delle scelte terapeutiche da adottare.

GLI AUTORI

Matilde Inglese[1,2], Caterina Lapucci[3], Elisabetta Capello[2]

1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica, Scienze Materno-Infantili (DINOGMI), Università di Genova, Genova
2. Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genova
3. Laboratorio di Neuroscienze Sperimentali HNSR, Ospedale Policlinico San Martino-IRCCS, Genova

SYNOPSIS SCLEROSI MULTIPLA

La diagnosi

La diagnosi di sclerosi multipla (SM) si basa sull'integrazione di dati clinici, radiologici, bioumorali, ed elettrofisiologici. Il concetto cardine nella diagnosi è la dimostrazione di "disseminazione nello spazio (DIS) e nel tempo (DIT)", rappresentata dal coinvolgimento di diverse regioni dell'encefalo e/o del midollo spinale in momenti diversi nel corso della vita del paziente. Gli attuali criteri diagnostici di McDonald (1) esprimono la necessità di differenziare il primo episodio clinico (sindrome clinicamente isolata, CIS) da altre malattie neurologiche mediante la verifica di DIS e DIT.
Sia DIS sia DIT possono essere valutate dal punto di vista clinico, ma anche sulla base dei dati derivanti dalla risonanza magnetica (RM) (sviluppo di nuove lesioni), dall'esame del liquor (presenza di bande oligoclonali) e dai potenziali evocati multimodali.

⊙ QUADRO CLINICO

La SM è una malattia variabile e imprevedibile, a partire dalle modalità di esordio, che può essere monosintomatico o polisintomatico.
Nel 40 per cento (%) dei casi l'esordio è rappresentato dalla comparsa di ipostenia di uno o più arti; nel 22% da una neurite ottica; nel 21% da parestesie e disestesie, vertigini e disturbi della minzione.
Tali disturbi tendono a regredire dopo un tempo variabile e poi a ricomparire, uguali o in altre forme, sempre indicative di sofferenza focale del Sistema nervoso centrale (SNC).

- ***a. Disturbi piramidali:***

ipostenia, più spesso degli arti inferiori in genere in modo asimmetrico;
spasticità;
fatica (80% dei casi), definita come eccessivo affaticamento anche dopo attività minime.

- ***b. Disturbi delle sensibilità:***

superficiali: sensazione di intorpidimento, fasciatura (esempio: sensazione di essere avvolti in un corsetto stretto o di "avere i guanti"), formicolii;
profonde: ipopallestesia a volte associata ad alterazioni della batiestesia (alterata percezione dello stimolo vibratorio e del senso di posizione di un arto o di una sua parte nello spazio).

- ***c. Disturbi cerebellari:***

tremore intenzionale;
dismetria agli arti;
alterazioni dell'equilibrio.

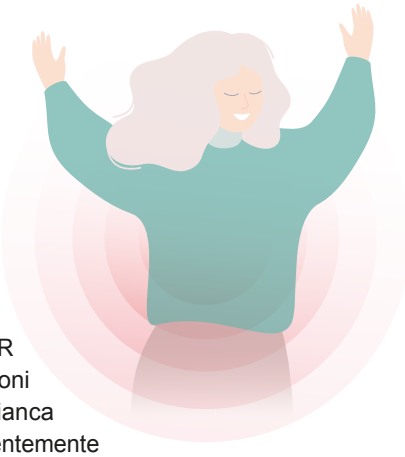
- ***d. Disturbi visivi e a carico dei nervi cranici:***

neurite ottica unilaterale spesso associata o preceduta da dolore sovraorbitario o ai globi oculari, determinante un calo, spesso rapido, dell'acuità visiva ("vista annebbiata", attraverso un "vetro appannato");
nevralgia del trigemino;
paralisi periferica del nervo faciale.

- ***e. Disturbi affettivi e cognitivi***;
- ***f. Disturbi sfinterici e sessuali***.

⊙ DECORSO CLINICO

Tradizionalmente, il corso della SM è distinto in 3 fenotipi:
a. SM recidivante-remittente (SMRR, 80% dei pazienti), caratterizzata da recidive con disabilità neurologica di diversa entità tra gli episodi.



b. SM secondaria progressiva (SMSP), che può essere considerata l'evoluzione della storia naturale della malattia, in cui la neurodegenerazione è il principale processo fisiopatologico, nonostante si possano anche osservare segni clinici e/o neuroradiologici di attività infiammatoria. Fino al 50% e al 90% dei pazienti sviluppano un decorso progressivo secondario rispettivamente 10 e 25 anni dopo la diagnosi di SMRR.
c. SM progressiva primaria (SMPP, 10-15% dei pazienti), caratterizzata dallo sviluppo progressivo di una disabilità crescente.
Nel 2013 Lublin e i suoi collaboratori (2) hanno ridefinito il decorso clinico della SM, sottolineando il ruolo della malattia "attiva" dimostrata sia clinicamente sia con indagine radiologica non solo nelle forme a ricadute e remissioni, ma anche nelle forme progressive.
Negli ultimi anni è stata introdotta anche la *Radiologically isolated syndrome* (RIS), caratterizzata dalla presenza di alterazioni radiologiche suggestive per SM (e che quindi soddisfano i criteri DIS) in soggetti privi di sintomi e/o segni clinici compatibili con la stessa. Si tratta generalmente di riscontri "incidentali" in soggetti che eseguono la RM encefalica non nel sospetto di SM, ma per indagare altre eventuali patologie (es. emicrania) o a seguito di traumi.

⊙ RISONANZA MAGNETICA

Per molto tempo la risonanza magnetica (RM) ha rappresentato lo strumento paraclinico più sensibile alla presenza di lesioni demielinizzanti e quindi ha svolto un ruolo essenziale per supportare la diagnosi clinica di SM. A iniziare dal 2001, anno della pubblicazione dei criteri diagnostici di McDonald (3) il ruolo della RM è diventato cruciale, permettendo una diagnosi di SM sempre più precoce (1), molto prima della comparsa del secondo episodio clinico fino a permettere la diagnosi in fase subclinica nella cosiddetta "RIS".
Riportiamo di seguito una descrizione dettagliata degli attuali criteri diagnostici di SM **(TABELLA 1 a pagina 13)** (1). In oltre il 95% dei pazienti con SM, le sequenze T2 pesate o le sequenze FLAIR mostrano la presenza di lesioni localizzate della sostanza bianca encefalica, di aspetto prevalentemente ovoidale, con morfologia digitata **(FIGURA 1A)**, a localizzazione soprattutto periventricolare, juxtacorticale e infratentoriale. Frequente è anche il coinvolgimento del corpo calloso, con il tipico aspetto di "lesioni a fiamma" **(FIGURA 1B).** Un'altra sede frequentemente colpita dalla patologia è rappresentata dal midollo spinale; lesioni midollari sono descritte nel 97% circa dei pazienti con SM definita e nel 30-40% dei pazienti all'esordio della malattia. Generalmente, queste lesioni hanno una morfologia allungata, sono localizzate più frequentemente a livello cervicale e possono essere più o meno estese, generalmente non superando una lunghezza pari a tre metameri **(FIGURA 1C)**. Attraverso l'acquisizione di sequenze T1 pesate, dopo somministrazione di mezzo di contrasto (gadolinio) si può osservare che alcune lesioni presentano presa di contrasto, con una captazione che può essere omogenea, o a cercine **(FIGURA 1D)**. La presenza di una captazione contrastografica indica un danno a carico della barriera ematoencefalica, espressione di infiammazione in fase acuta, per cui la lesione viene definita "attiva". Molto utili risultano anche le sequenze T1 pesate prima della somministrazione di gadolinio, in quanto permettono di vedere le regioni del SNC in cui l'infiammazione ha causato un danno tessutale irreparabile, con perdita irreversibile della mielina. La valutazione e la conta di queste lesioni, dette

FIGURA 1 Caratteristiche lesioni da SM visibili in RM encefalica e midollare

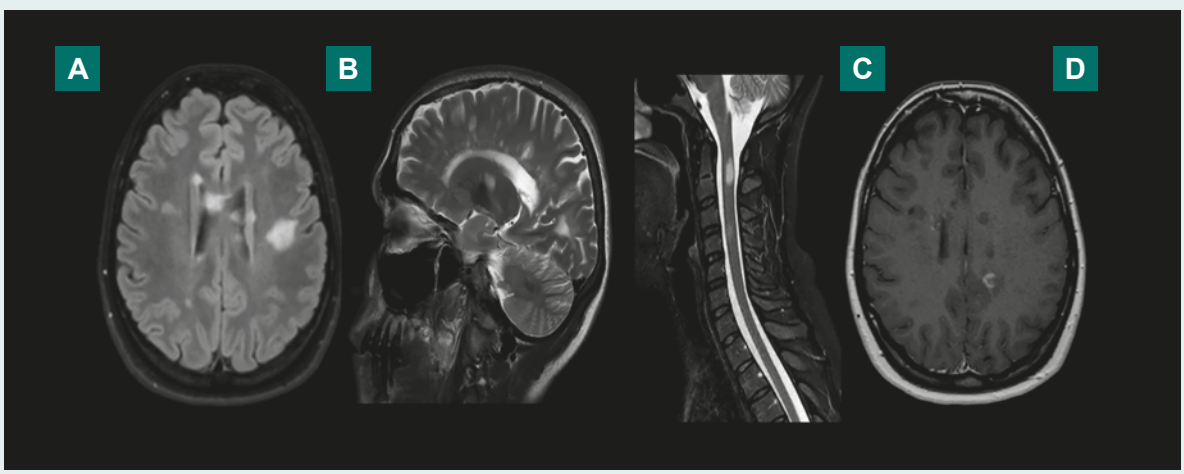


TABELLA 1 I criteri diagnostici di SM di McDonald 2017

PER SOGGETTI CON PRIMO EPISODIO DI CIS	
MANIFESTAZIONI CLINICHE	**CRITERI AGGIUNTIVI PER LA DIAGNOSI DI SM**
2 o più attacchi ed evidenza clinica di 2 o più lesioni; ***O*** 2 o più attacchi ed evidenza clinica di 1 lesione con evidenza storica di un attacco precedente che ha coinvolto una zona diversa	Nessuno. DIS e DIT sono stati soddisfatti.
2 o più attacchi ed evidenza clinica di 1 lesione	DIS DIMOSTRATO DA UNO DI QUESTI CRITERI: - ulteriore attacco clinico che coinvolge diverse zone del SNC - 1 o più lesioni SM-tipiche T2 in 2 o più aree del SNC: periventricolare, cortico-juxtacorticale, infratentoriale o midollo spinale
1 attacco ed evidenza clinica di 2 o più lesioni	DIT DIMOSTRATO DA UNO DI QUESTI CRITERI: - ulteriore attacco clinico - presenza simultanea di lesioni alla RM captanti e non captanti mezzo di contrasto, o nuova lesione T2 o presenza di lesione captante rispetto alla scansione di base (indipendentemente da quando è stata eseguita la RM di riferimento) - bande oligoclonali nel CSF
1 attacco ed evidenza clinica di 1 lesione	DIS DIMOSTRATA DA UNO DI QUESTI CRITERI: - attacco aggiuntivo che coinvolge diverse zone del SNC - 1 o più lesioni SM-tipiche T2 in 2 o più aree del SNC: periventricolare, cortico-juxtacorticale, infratentoriale o del midollo spinale ***E*** DIT DIMOSTRATO DA UNO DI QUESTI CRITERI: - ulteriore attacco clinico - presenza simultanea di lesioni alla RM captanti e non captanti mezzo di contrasto, o nuova lesione T2 o presenza di lesione captante rispetto alla scansione di base (indipendentemente da quando è stata eseguita la RM di riferimento) - bande oligoclonali CSF
PER SOGGETTI CON DECORSO PROGRESSIVO DELLA MALATTIA SIN DALL'INIZIO	
MANIFESTAZIONI CLINICHE	**CRITERI AGGIUNTIVI PER LA DIAGNOSI DI SM**
1 anno di progressione della malattia (retrospettivo o prospettico)	DIS DIMOSTRATO DA ALMENO DUE DI QUESTI CRITERI: - 1 o più lesioni SM-tipiche T2 (periventricolare, cortico-juxtacorticale o infratentoriale) - 2 o più lesioni T2 del midollo spinale - bande oligoclonali CSF

Fonte: Thompson AJ et al. Lancet Neurol 2018 (1)

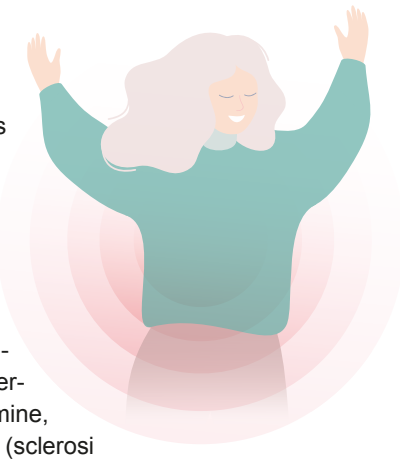
"black holes", rappresenta un parametro molto importante per capire quanto l'infiammazione causata dalla patologia si traduce in un danno tessutale che non potrà essere recuperato negli anni, con ripercussioni fondamentali sulle diverse scelte terapeutiche. Più recentemente, grazie a sequenze dedicate (Double Inversion Recovery, DIR) è possibile, inoltre, dimostrare la presenza di lesioni anche a livello corticale, correlate anch'esse allo sviluppo di disabilità nella progressione di malattia, in particolare dal punto di vista dei disturbi cognitivi.

Infatti, una novità della revisione dei criteri diagnostici attualmente in uso (1), è l'introduzione della localizzazione corticale delle lesioni accanto a quella juxtacorticale (sede "cortico-juxtacorticale"), per soddisfare i criteri di DIS.

Pertanto, al momento, il protocollo RM più comunemente utilizzato nella pratica clinica per la diagnosi di SM include le seguenti sequenze (4):

- Three-dimensional (3D) T1 (Fast Spoiled Gradient-echo, FSPGR; Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, MPRAGE)
- 3D T2FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery)
- DWI (Diffusion Weighted Images) con elaborazione delle mappe di ADC (Apparent Diffusion Coefficient)
- 3D T1 (MPRAGE o SPACE) dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (gadolinio e similari).

La RM svolge un ruolo molto importante non solo nella diagnosi della patologia, ma anche nella diagnosi differenziale tra SM e altre patologie che possono avere una presentazione clinica simile (5). Tra queste ci sono le patologie nello spettro della neuromielite ottica (NMO-



SD), causate dalla presenza di autoanticorpi diretti contro l'acquaporina 4 (AQP-4) o da anticorpi anti-MOG. La RM encefalica e midollare aiutano nella distinzione tra le due patologie mostrando lesioni midollari che occupano la parte centrale del midollo stesso, e che si estendono per più di 3 metameri, in presenza di una RM encefalica negativa o con lesioni non tipiche per SM. Un'altra patologia che entra frequentemente in diagnosi differenziale con la SM è l'emicrania. Infatti nei soggetti affetti da emicrania, si osserva un'aumentata prevalenza di alterazioni della sostanza bianca, generalmente di morfologia rotondeggiante, localizzate soprattutto nel contesto dei lobi frontali, in taluni casi sia in sede profonda sia in sede periventricolare, regione che, come sopra citato, risulta frequentemente coinvolta nella SM.

Più raramente, la diagnosi differenziale si pone con altre patologie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, sindrome di Behçet, sindrome di Sjögren, sarcoidosi), malattie infettive (neurosifilide, HIV, infezione da virus HTLV1, malattia di Lyme), patologie genetiche (adrenoleucodistrofia, CADASIL) e malattie determinate dalla carenza di vitamine, in particolare di vitamina B12 (sclerosi combinata).

La RM è andata affermandosi inoltre, quale strumento di monitoraggio dell'attività di malattia subclinica, da considerarsi, al pari di quella clinica, parametro di parziale/assente risposta alla terapia. A testimonianza del ruolo

MP e edizioni
Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione
La Neurologia italiana | AlgosFlogos

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

Carta di credito
Collegandosi al sito
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952
abbonamenti@medicoepaziente.it | edizioni-medicoepaziente.it

fondamentale della RM nel follow-up dei pazienti affetti da SM citiamo l'indice NEDA (Non Evidence of Disease Activity) oggi sempre più utilizzato nei trials clinici e nella pratica clinica per valutare la risposta a un determinato trattamento. Il NEDA rappresenta un parametro mediante il quale viene valutato l'andamento della malattia e la risposta alla terapia, sia dal punto di vista clinico (assenza di ricadute e assenza di progressione di ricadute) sia radiologico (assenza di nuove o enlarging lesioni in T2 e assenza di lesioni attive captanti mezzo di contrasto). Pertanto, in relazione al tipo di paziente, della forma di malattia e della terapia effettuata, esistono diversi protocolli di sorveglianza neuroradiologica.

Nella pratica clinica inoltre, la RM svolge un ruolo fondamentale anche nel monitoraggio delle complicanze che possono derivare dalla somministrazione delle terapie utilizzate per la cura della SM. Lo stato di immunodepressione rappresenta infatti un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze infettive sia a livello sistemico, ma anche a livello del SNC (encefaliti). In corso di terapia con natalizumab, si può sviluppare la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) causata dalla riattivazione del virus John Cunningham (JCV). La PML che spesso nelle prime fasi può essere completamente asintomatica, può essere invece precocemente identificata mediante la RM encefalica (6) che è caratterizzata dalla comparsa di un'alterazione di segnale iperintensa in T2-FLAIR, che può interessare uno (monofocale) o più (multifocale) regioni dell'encefalo. Caratteristico è l'interessamento delle "fibre a U" sottocorticali, talvolta con sconfinamento anche nella corteccia limitrofa; spesso, in vicinanza della lesione da PML di maggiori dimensioni è possibile osservare la presenza di un'alterazione puntiforme della sostanza bianca che, proprio per il suo aspetto, viene definita *milky way* (o segno della via lattea). Diverso è invece il quadro che si può costituire quando, in presenza di una PML, si assiste a un'immunoricostituzione del paziente (ad esempio, a seguito della sospensione di natalizumab per il riscontro stesso della PML). In questo caso, la presenza dell'infezione può scatenare una massiva risposta immunitaria all'interno dell'encefalo che ha lo scopo di combattere l'infezione ma che, nello stesso tempo, può essa stessa causare importanti danni al tessuto cerebrale. Questo quadro viene definito IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) - PML ed è caratterizzato da un cospicuo incremento dimensionale delle presistenti lesioni da PML e da una spiccata captazione contrastografica. La distinzione tra PML e IRIS-PML, che spesso nelle fasi iniziali di una IRIS-PML può essere anche molto complicata, risulta di importanza fondamentale da un punto di vista terapeutico, in quanto lo steroide, che non deve essere somministrato in un quadro di PML, può invece determinare un significativo miglioramento clinico e/o radiologico in caso di IRIS-PML. A tal proposito, sono stati prodotti specifici protocolli di rischio, basati sul titolo degli anticorpi anti-JC virus e sull'attento e ripetuto monitoraggio con la RM, tali da minimizzare il più possibile lo sviluppo e la progressione di tale complicanza.
Parimenti, la RM può identificare la comparsa di encefaliti da virus Varicella Zoster (VZV), batteriche (Lysteria monocitoenes) o micotiche (Aspergillo, Criptococco e altri) in pazienti affetti da SM immunosoppressi in quanto in terapia con farmaci quali fingolimod e alemtuzumab.

Recentemente, l'attenzione della ricerca scientifica si è concentrata molto su due aspetti che potrebbero migliorare la diagnosi differenziale della SM: l'identificazione dei cosiddetti *vena centrale* e *iron rim*.
Da un punto di vista istopatologico, caratteristica è la localizzazione centrovenulare delle lesioni di SM; l'utilizzo di sequenze particolari di RM pesate in "suscettibilità magnetica" permettono di identificare la presenza della venula all'interno delle lesioni. Parimenti, l'evidenza del cosiddetto "iron rim" risulta utile per identificare quelle lesioni che lentamente si espandono nel tempo (slowly expanding lesions o lesioni croniche attive), e che possono spiegare l'andamento progressivo di patologia anche in assenza di nuove lesioni focali a livello encefalico e/o midollare. Al momento il ricorso a queste metodiche risulta confinato all'ambito di ricerca per i lunghi tempi di processing e interpretazione delle immagini, fattori che limitano l'applicabilità in ambito clinico. Sono in corso di sviluppo programmi in grado di accelerare tali tempi e rendere i processi di analisi automatizzati; una volta validati e dimostratane l'affidabilità, tali ausili permetteranno l'utilizzo delle suddette metodiche avanzate anche nella pratica clinica, con importanti ripercussioni nelle scelte terapeutiche per il singolo paziente.

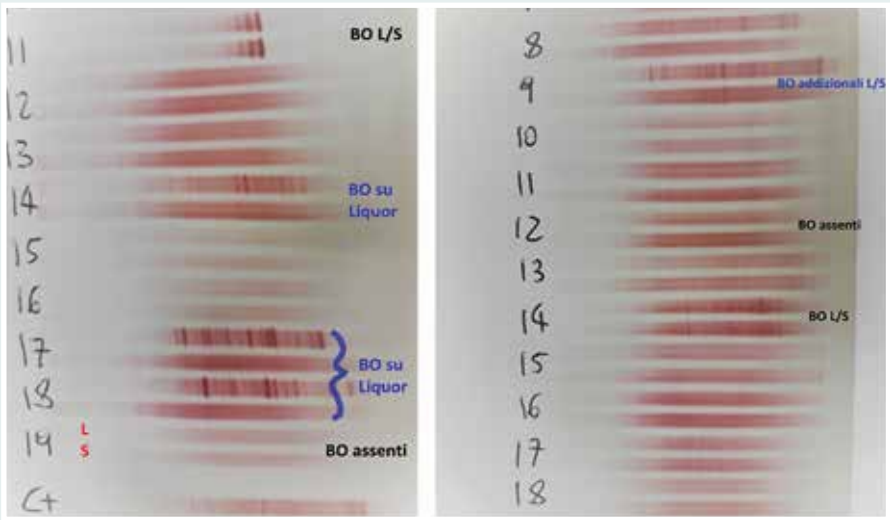
ESAME DEL LIQUOR

L'analisi del liquor o liquido cefalorachidiano (LCR) comprende una serie di test necessari alla valutazione qualitativa e quantitativa delle sostanze in esso presenti, al fine di diagnosticare varie possibili patologie a carico del SNC. L'elemento caratteristico dell'analisi del CSF nei pazienti affetti da SM (presente in circa il 90% dei casi) è rappresentato dalla presenza di bande oligoclonali (BO) su liquor. A tal proposito, è importante ricordare che il ruolo dell'analisi del CSF nella diagnosi di SM ha subito diverse modificazioni nel corso degli anni e dei criteri diagnostici che si sono succeduti nel tempo.
L'analisi liquorale era considerata infatti, pietra miliare nella diagnosi di malattia nei criteri clinici di Schumacher del 1965 e quindi in quelli di Poser del 1983 (7) che introducevano il concetto di SM definita laboratory-supported. In questo contesto, la presenza di BO andava a equivalere alla DIT. Successivamente i criteri di Mc Donald (2001[3] e 2005) affermavano che sia RM, sia liquor, sia PEV

andavano a completare la diagnosi clinica. L'analisi del CSF veniva indicata dal Consensus Europeo e Nord-Americano del 2005 come il gold standard dotato della più elevata sensibilità e specificità nella diagnosi di SM. Rivoluzionaria, in senso opposto, la revisione dei criteri di McDonald nel 2011(8) che centralizzava la diagnosi di SM sulla RM, con scomparsa del liquor, a eccezione delle forme PP, in cui il CSF positivo per BO era uno dei tre criteri fondamentali di diagnosi. L'ultima revisione dei criteri diagnostici del 2017 (1) ha riaffermato il ruolo dell'analisi del liquor sottolineando che la presenza di 2 o più BO nel liquor può sostituire il criterio DIT e consentire la diagnosi di SM nei pazienti con il primo episodio di CIS.

I risultati di metanalisi e studi multicentrici indicano inoltre che le BO liquorali sono un predittore di conversione indipendente da CIS a SM clinicamente definita. La ragione prima per effettuare lo studio liquorale in una CIS, indipendentemente dal fatto che converta a SM, è l'esclusione di altre possibili diagnosi. Infatti, una survey effettuata negli Stati Uniti e in Canada dimostrava una significativa incidenza di diagnosi errate in pazienti non sottoposti a rachicentesi. A oggi, fase in cui la diagnosi precoce e la pronta terapia sono necessarie, la presenza di RM alterata in maniera tipica e l'evidenza di BO sembrano essere la combinazione migliore sia nella popolazione adulta (Shaffler, 2011) (9) che pediatrica (Heussinger 2015) (10). La probabilità che una SM si sviluppi in un soggetto con una CIS in presenza di RM e analisi del CSF nella norma è molto bassa (<5%) (11). Al contrario, in un soggetto con CIS e RM non informativa, se il CSF è positivo per la presenza di BO, la probabilità di sviluppare SM diviene >25% (11).

FIGURA 2 Esempi di Immunoblot su liquor e siero



Pattern significativi di SM sono BO su L, o addizionali L/S

L'analisi liquorale inoltre, può fornire informazioni utili per la diagnosi differenziale. L'assenza di BO nel liquor suggerisce la possibilità di una diagnosi differente da quella di SM; pertanto, prima di pensare a una SM a liquor negativo, è necessario escludere diagnosi alternative quali, ad esempio, la vasculite del SNC e le leucodistrofie. Al contempo, è bene ricordare che BO su liquor possono essere riscontrate in altre malattie autoimmuni del SNC come il neurolupus (BO + 50%), il neuro-Behçet (BO + 20%), la neurosarcoidosi (BO <5%), la sindrome di Vogt Koyanaghi Harada (BO 60%) e in malattie infettive del SNC quali la neurolue (BO 5%).

Infine, la presenza o assenza di BO sul liquor è dotata anche di un importante valore prognostico: i pazienti con SM BO negativi sembrano avere un decorso di malattia più benigno (12).

La comunità neurologica europea ha prodotto delle linee guida, nel 1994, le cui raccomandazioni principali riguardavano l'uso di isoelettrofocusing (IEF) con immunofissazione di IgG per il rilevamento delle BO con "pattern 2" (BO su liquor tipico di SM). Nel 2005, un consenso Nord Americano ed europeo sostennero definitivamente che "IEF e immunofissazione (IgG) rappresentano il gold standard con la massima sensibilità e specificità per la diagnosi di SM". Complementare è la valutazione nefelometrica dello stato della BEE mediante quoziente dell'albumina (rapporto LCS/siero dell'albumina). Nella SM la barriera è integra, rilevandosi quindi una sintesi di IgG all'interno del SNC (sintesi intratecale). La presenza di una sintesi intratecale di IgG viene pertanto dimostrata anche mediante calcoli matematici o dosaggio immunochimico peraltro tecnicamente propedeutico alla ricerca di BO di IgG all'immunoblot (metodo qualitativo).

I due metodi sono pertanto complementari e il pattern tipico di SM prevede quindi: modesta pleiocitosi linfocitaria all'esame citochimico (<30 GB/mm^3), sintesi di IgG in assenza di danno di barriera all'esame immunochimico e BO su liquor all'immunoblot **(FIGURA 2)**.

Ma e fortunatamente, come per altre patologie neurologiche e non, la ricerca di biomarkers complementari o alternativi a BO sta andando avanti da molti anni ormai. Nuovi biomarcatori liquorali sono considerati prometten-

ti: la quantificazione delle catene leggere libere kappa (κ-FLCs) e lambda (λ-FLCs), la quantificazione di BO IgM, il dosaggio dei neurofilamenti a catena leggera (NfL). La produzione intratecale di BO si accompagna a un aumento patologico di catene leggere, soprattutto κ-FLCs, la cui determinazione è più rapida e facile avvenendo con un analizzatore automatico. Le κ-FLCs sono state individuate nel liquor di circa il 50% di 33 pazienti con BO negative (13). In un recente studio condotto in 4 centri che includeva CIS, SM e altre patologie, con tecnica nefelometrica è stata studiata la sintesi intratecale di k-FLCs che sono risultate simili a BO nei pazienti con SM clinicamente definita, ma più elevate (82% vs 72%) nelle CIS. Un altro biomarcatore emergente è l'immunoblot per IgM. La presenza di bande liquorali IgM all'esordio di malattia sembrerebbe correlare con una più elevata disabilità, nuove ricadute con peggiore prognosi, più breve intervallo a conversione alla forma SP. Nel 2005 Villar ha studiato la specificità delle bande IgM in SM dimostrando che queste riconoscono i lipidi mielinici, soprattutto la fosfatidilcolina (87% casi). Bisogna però segnalare che le IgM pentameriche devono essere risolte a monomeri solubili per effettuare la migrazione, con possibilità di riassociare e rendere difficile l'interpretazione del pattern oligoclonale quando le bande sono inferiori a 5.
Infine, il dosaggio degli NfLs sia nel liquor, sia nel siero offre l'opportunità di valutare direttamente specifici processi infiammatori del SNC e di identificare i cambiamenti nel modello immunologico dovuti alla progressione della patologia demielinizzante.

⊙ POTENZIALI EVOCATI MULTIMODALI

I potenziali evocati possono esplorare diversi domini: visivo, uditivo, somatosensitivo e motorio. In particolare, trattandosi di una malattia demielinizzante, il reperto tipico per SM è rappresentato da un aumento del tempo di latenza con ampiezza del potenziale invariato. I potenziali evocati visivi (PEV) sono alterati nel 90% dei pazienti con storia di neurite ottica e in più dei 2/3 dei pazienti con SM definita. I potenziali evocati somatosensitivi (PES) risultano rallentati nel 70-90% dei casi come espressione della conduzione rallentata nei cordoni posteriori del midollo. I potenziali evocati motori (PEM) e il tempo di conduzione centrale esprimono, invece, il grado di integrità del fascio piramidale. I potenziali evocati uditivi (PEU) risultano positivi nel 50% dei pazienti.

In conclusione, la diagnosi precoce di SM e la diagnosi differenziale si basano sulla corretta interpretazione e combinazione di dati clinici, neuroradiologici, liquorali ed elettrofisiologici, e sull'esclusione di patologie che possono mimare la malattia. La valutazione integrata di tali dati e, soprattutto, la loro valorizzazione in presenza di una clinica suggestiva per SM, è importante per una diagnosi precoce e per l'ottimizzazione e personalizzazione delle successive scelte terapeutiche.

Bibliografia

1. Thompson AJ et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.* Lancet Neurol. 2018 Feb; 17(2): 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
2. Lublin FD et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560.
3. McDonald WI et al. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Ann Neurol 2001 Jul; 50(1): 121-7. doi: 10.1002/ana.1032.
4. Filippi M et al. *Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines.* Brain 2019 Jul; 142(7): 1858–1875. doi: 10.1093/brain/awz144
5. Solomon AJ et al. *The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. A multicenter study.* Neurology 2016 Sep 27; 87(13): 1393–1399. doi: 10.1212/WNL.0000000000003152
6. Wattjes MP et al. *MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016 Aug; 87(8): 879-84. doi: 10.1136/jnnp-2015-311411.
7. Poser CM et al. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols.* Ann Neurol. 1983; 13: 227–31.
8. Polman CH et al. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria.* Ann Neurol. 2011 Feb; 69(2): 292–302. doi: 10.1002/ana.22366
9. Schäffler N et al. *Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis-a systematic review.* Acta Neurol Scand 2011 Sep; 124(3): 151-64. doi: 10.1111/j.1600-0404.2010.01454.x.
10. Heussinger N et al. *Oligoclonal bands predict multiple sclerosis in children with optic neuritis.* Ann Neurol 2015 Jun; 77(6): 1076-82. doi: 10.1002/ana.24409.
11. Rojas JI et al. *Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis.* J Neurol 2010 Jul; 257(7): 1188-91. doi: 10.1007/s00415-010-5490-y.
12. Annunziata P et al. *Absence of cerebrospinal fluid oligoclonal bands is associated with delayed disability progression in relapsing-remitting MS patients treated with interferon-beta.* J Neurol Sci 2006 May 15; 244(1-2):97-102. doi: 10.1016/j.jns.2006.01.004
13. Goffette S et al. *Detection of oligoclonal free kappa chains in the absence of oligoclonal IgG in the CSF of patients with suspected multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 Feb; 75(2): 308-10. doi: 10.1136/jnnp.2003.010710.

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER

Basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it

IN BREVE

- Oggi a disposizione del neurologo vi sono diverse opzioni di trattamento per il paziente affetto da sclerosi multipla. Un ampio ventaglio di molecole, frutto di un'intensa attività di ricerca che nel giro di qualche anno ha compiuto passi da gigante, rendendo sempre più concreta la possibilità di avvicinarsi a un adeguato controllo della malattia.
- I trattamenti farmacologici attualmente approvati (almeno 15 differenti farmaci) si differenziano per meccanismo d'azione,efficacia e sicurezza, e offrono l'opportunità al clinico di attuare una scelta terapeutica su misura, che tenga conto sia delle caratteristiche cliniche e radiologiche della malattia sia della storia del singolo paziente.

GLI AUTORI

Gianluigi Mancardi[1,2], Elvira Sbragia[1], Giacomo Boffa[1]

1. Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili, Università di Genova e Ospedale Policlinico IRCCS San Martino, Genova

2. IRCCS Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

SYNOPSIS SCLEROSI MULTIPLA

La terapia

Pochi settori della medicina hanno conosciuto uno sviluppo così importante e tumultuoso come la terapia della sclerosi multipla (SM). Dalla pubblicazione del 1993 su *Neurology* (1) che dimostrava l'efficacia sulla clinica e sulla RMN dell'interferone beta-1b sono trascorsi poco più di 25 anni e ora abbiamo a disposizione almeno 15 differenti farmaci approvati e a carico del SSN, con diverso meccanismo di azione ed efficacia, e specifici profili di sicurezza. Alcuni nuovi farmaci che hanno avuto il via libera dagli Organi Regolatori Europei stanno per essere approvati da AIFA, molecole innovative sono in fase di avanzata sperimentazione in trials di fase 3 e anche alcune strategie terapeutiche off-label vengono, in casi particolari, utilizzati con successo. La SM è quindi in una situazione particolarmente favorevole, ma non tutti i pazienti rispondono adeguatamente alle terapie, specie quando inizia la fase progressiva, ove i farmaci a disposizione sono molto meno attivi. Nella attuale realtà clinica i farmaci più efficaci sulla componente infiammatoria della malattia non vengono ancora sufficientemente utilizzati dagli specialisti nelle fasi iniziali della malattia, quando sono più indicati. Recentemente sono state pubblicate le linee guida terapeutiche dell'European Academy of Neurology e dell'European Committe for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (2), dell'American Academy of Neurology (3,4) e sono oramai terminate e presto verranno pubblicate le linee guida della Società Italiana di Neurologia, ma nella SM, come peraltro in generale in medicina, le diverse terapie vanno adattate alla clinica e alla situazione generale e personale dei singoli pazienti. I farmaci che si utilizzano nella SM possono essere classificati in differente maniera. AIFA divide i farmaci in quelli di prima linea (glatiramer acetato e glatiramoidi, interferone beta-1b e -1a a differenti dosaggi e vie di somministrazione, il peginterferon beta-1a, i farmaci orali teriflunomide e dimetilfumarato) e farmaci di seconda linea (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab). In questi ultimi, AIFA ne monitora l'appropriatezza prescrittiva tramite specifici registri o piani terapeutici. In generale si può dire che i farmaci di prima linea hanno un'efficacia modesta ma un buon o discreto profilo di sicurezza, mentre i farmaci di seconda linea sono senza dubbio più efficaci (highly effective drugs) ma portano con sé maggiori rischi di complicanze. Un altro modo di classificare i farmaci nella SM è quello di definirli immunomodulanti, che modificano la funzione di alcuni componenti del sistema immune, (come il GA e i glatiramoidi o i beta interferoni) o immunosoppressivi (che eliminano alcune cellule infiammatorie responsabili del processo autoimmune (come alemtuzumab o cladribina). Una classificazione interessante fa riferimento a quei farmaci che devono essere continuamente somministrati per mantenere il loro effetto e in cui la malattia riprende (o può anche avere una riattivazione) dopo la loro sospensione (come tutte le terapie di prima linea e nelle terapie di seconda linea i farmaci anti-trafficking come il fingolimod e il natalizumab) e farmaci o strategie terapeutiche altamente efficaci (come l'alemtuzumab, la cladribina e il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche) che vengono somministrati per brevi periodi, ma che determinano una profonda immunosoppressione e immuno-ricostituzione del sistema immune

che può diventare tollerante per un periodo significativo di tempo (5). Con così tanti farmaci a disposizione vanno considerate le modalità di azione dei farmaci con i quali si inizia la terapia, la loro efficacia e il profilo di tollerabilità, le possibili modificazioni terapeutiche che vanno effettuate nel tempo, le interazioni delle diverse terapie nella sequenza temporale in cui vengono usate, che possono interferire con la loro efficacia e con la loro sicurezza.

⊙ LE FORME A RICADUTE E REMISSIONE: L'INIZIO DELLA TERAPIA

Nella maggior parte dei casi la SM inizia con la comparsa di segni focali di sofferenza del sistema nervoso centrale (85% dei casi) e solo nel 15% la malattia inizia subito con una progressione dei sintomi (forme primariamente progressive). In genere, l'inizio della terapia deve essere il più precoce possibile. Nelle sindromi demielinizzanti clinicamente isolate (CIS), cioè in quei pazienti che hanno avuto un unico episodio e non hanno tutti i criteri clinici e strumentali e di laboratorio per arrivare a una diagnosi di SM (6), tutti gli studi effettuati con differenti terapie di prima o seconda linea hanno dimostrato l'efficacia delle terapie nel diminuire il rischio di una seconda ricaduta o la comparsa di nuove lesioni alla RMN (interferoni, GA, teriflunomide, cladribina). Tuttavia tali trattamenti non sono rimborsati dal SSN per le CIS e in genere, in tali casi, se proprio non si riesce a fare diagnosi di SM, si sceglie di seguire il paziente con frequenti visite cliniche ed esami di RMN, per potere iniziare al più presto la terapia in caso di nuova ricaduta o di evidenza di attività di malattia. Certamente esistono casi in cui la diagnosi rimane incerta, la clinica è dubbia, la RMN molto poco alterata, la neurofisiologia negativa. In tali situazioni, se non vi sono diagnosi alternative, è opportuno osservare il paziente nel tempo e rimandare le decisioni terapeutiche a quando i dubbi saranno risolti.

La decisione su quale farmaco utilizzare e quale strategia terapeutica dipende da molti fattori: certamente dai dati clinici (numero di ricadute, presenza o meno di sintomi o segni neurologici, sistemi funzionali interessati), dal carico lesionale e dall'attività alla RMN, dall'età, dal sesso, dal desiderio di avere in tempi brevi una gravidanza, e anche dalla personalità e caratteristiche caratteriali del paziente e dalla sua propensione ad accettare o meno possibili effetti collaterali e rischi connessi alla terapia. In generale esiste una strategia di "induzione" (induction therapy) che si caratterizza per l'utilizzo iniziale di farmaci ad alta efficacia (farmaci di seconda linea come natalizumab, alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab) e una strategia di progressivo aumento dell'efficacia delle terapie utilizzate (escalation therapy) partendo da farmaci a minor attività, ma con un buon profilo di sicurezza per salire a farmaci a maggiore efficacia in caso di ricomparsa di attività clinica o RMN. Le diverse strategie terapeutiche si devono adattare e personalizzare alla situazione specifica di quel determinato paziente. Chiaramente le terapie vanno discusse e concordate, ma il neurologo deve essere propositivo e indicare comunque la terapia più adatta nel singolo caso, motivando adeguatamente la scelta.

Pazienti con attività di malattia lieve o moderata

Si tratta di pazienti che clinicamente stanno bene o abbastanza bene e hanno un carico lesionale alla RMN modesto, senza segni apparenti di atrofia. In tali casi, in genere, sembra ragionevole adottare una strategia di tipo "escalation therapy", partendo da farmaci di prima linea o anche da fingolimod, che pur essendo un farmaco collocato nella seconda linea, ha un profilo che lo avvicina molto alle terapie di prima linea. ***Gli interferoni e il GA e i glatiramoidi*** sono farmaci iniettivi che agiscono con meccanismi di tipo immunomodulante facilitando lo shift da una risposta TH1 a una risposta antinfiammatoria TH2. Il profilo di sicurezza è molto buono, ma esistono effetti collaterali non banali (specie con il beta interferon, sintomi simil-influenzali e reazioni locali e talvolta, nel caso del GA, reazioni generalizzate transitorie –immediate post-injection reaction, nel 10-20% dei casi, non pericolosa e del tutto occasionale, ma che può allarmare il paziente). Riducono la frequenza di ricadute del 30% circa, ma la loro reale efficacia sulla progressione della disabilità o sull'ingresso nella fase progressiva della malattia è certo molto modesta. Il loro utilizzo, per la scarsa efficacia e gli effetti collaterali, sta diminuendo a favore dei farmaci orali, il dimetilfumarato (DMF) e la teriflunomide (TFN), e anche il fingolimod (FING). Va però sottolineato che esistono alcuni pazienti che sembrano rispondere bene a interferon beta o GA e glatiramoidi e che sono da molti anni in terapia con tali farmaci. Va anche riportato che né il DMF né la TFN negli studi registrativi hanno dimostrato una maggiore efficacia del GA o dell'inteferon beta 1a ad alto dosaggio (7,8). Il beta interferon e il GA trovano quindi ancora il loro utilizzo in casi particolari, o per la paucità del quadro clinico del paziente o per la scelta, in casi selezionati, di non effettuare terapie più efficaci, ma che hanno un peggior profilo di sicurezza. Infine, si tratta di terapie che possono essere scelte in caso di forte desiderio di gravidanza, in quanto i dati della letteratura ne dimostrano la buona sicurezza.

Il dimetilfumarato (DMF) ha diversi meccanismi di azione, con attività di tipo antiossidante mediata dall'attivazione di Nrf-2, riduce le citochine pro-infiammatorie, diminuisce

il numero totale dei linfociti T e B e aumenta le cellule NK immunomodulatorie CD56^{bright}. Gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da disturbi gastrointestinali, come nausea, diarrea, vampate di calore, che in genere diminuiscono dopo il primo mese di terapia e talvolta rispondono abbastanza bene all'aspirina e ai sintomatici. Abbastanza frequente è la linfopenia che può essere anche importante (meno di 500 xmm^3), a cui bisogna prestare attenzione e che non deve prolungarsi nel tempo per più di 6 mesi, dopo i quali una sospensione del farmaco va considerata. Un problema importante, anche se raro, è il rischio di sviluppare una leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), rischio che è legato alla persistenza di una linfopenia e all'età più elevata dei pazienti, anche se si sono avuti casi senza linfopenia e in soggetti giovani. L'incidenza sembra essere di 0,02 casi per 1.000 trattati (9). Il DMF è un farmaco interessante, che bene si adatta a un inizio di terapia nelle forme lievi-moderate di malattia.

La teriflunomide (TFN) ha un'attività antinfiammatoria che si manifesta attraverso l'inibizione selettiva dell'enzima mitocondriale diidro-orotato deidrogenasi, a cui segue una riduzione della sintesi della pirimidina e un effetto citostatico sulla proliferazione dei linfociti. Gli studi registrativi (Temso e Tenere) hanno dimostrato una riduzione della frequenza di ricadute di circa il 30-35% e un effetto simile al beta interferon-1a ad alto dosaggio. La TFN riduce del 43% il rischio di una seconda ricaduta nelle CIS confrontata con placebo (10). Riguardo al profilo di sicurezza e agli effetti collaterali, si tratta di un farmaco in genere ben tollerato, ma sono riportati casi di aumento delle transaminasi, di leucopenia, raramente di neuropatia periferica, cefalea, nausea e aumento della pressione arteriosa. La TFN è controindicata in gravidanza e questo può essere un problema non banale in donne giovani, perché può avere un effetto teratogeno sul feto. Se necessario, può essere rapidamente eliminata utilizzando la colestiramina o carbone attivo per via orale. Sulla base dei dati dei clinical trials e dell'osservazione postmarketing, tuttavia, in casi di gravidanza in corso di terapia con TFN non si sono osservate modificazioni rispetto alla popolazione generale per quanto riguarda le malformazioni alla nascita, ma questo problema va comunque considerato e discusso in maniera approfondita.

Il fingolimod (FING) fosforilato in vivo è un agonista dei recettori della sfingosina 1 fosfato presenti sui linfociti, causando una loro internalizzazione nelle stazioni linfonodali e riducendo la loro circolazione, in particolare dei linfociti autoreattivi verso antigeni del sistema nervoso centrale. Vi sono almeno 5 subtipi di recettori della sfingosina 1 fosfato (S1P1-5), espressi anche sulle cellule muscolari cardiache (S1P3) e su neuroni e cellule gliali del sistema nervoso centrale (S1P-5). Il FING passa la barriera emato-encefalica e agisce anche a livello del SNC. Riduce la frequenza delle ricadute rispetto al beta interferone-1a per via intramuscolare del 40-50%. Può dare rallentamento del rimo cardiaco alla prima somministrazione e pertanto l'inizio della terapia va fatta in ospedale sotto controllo elettrocardiografico, ma in genere la comparsa di bradicardia sintomatica o di blocco atrioventricolare è evento raro; può causare edema maculare 3-6 mesi dopo l'inizio della terapia (0,5% dei casi, che rientra con la sospensione del farmaco e la terapia steroidea), aumento delle transaminasi, aumento del rischio di sviluppare carcinomi cutanei baso-cellulari, rari casi di infezione meningea da criptococco. La linfopenia è un effetto aspettato della terapia ed è consigliabile controllare frequentemente la formula e valori inferiori a 200 linfociti x mm^3 prolungati nel tempo devono portare all'interruzione del farmaco fino a che i valori non risalgono a livelli normali. La conta linfocitaria ritorna a valori normali circa 2 mesi dopo la sospensione del farmaco. In corso di terapia con FING sono stati descritti casi di PML e attualmente il numero di casi riportati è di 38 su 303.600 pazienti in terapia e il rischio di contrarre la malattia è di 1,25 su 10.000 (dato Novartis comunicato agli Autori). Complessivamente comunque il farmaco è efficace, ben tollerato e rappresenta un'ottima soluzione, non solo da somministrare a pazienti che hanno fallito terapie di prima linea, ma anche per iniziare una terapia in casi che hanno una moderata attività di malattia, come peraltro rimarcato anche dalla scheda tecnica. È più efficace delle terapie orali di prima linea nel raggiungimento del NEDA3 (11) e anche nei pazienti che provengono dai farmaci di prima linea iniettabili (12). C'è da considerare che il farmaco non va usato in gravidanza (riportato un aumento delle malformazioni congenite in caso di esposizione al farmaco nel primo trimestre, 13). Con la sospensione del fingolimod, situazione che non raramente accade, proprio per un desiderio di gravidanza, sono riportati, anche se rari, casi di rebound di malattia (14).

Pazienti con attività di malattia moderata o elevata

In pazienti che si presentano con criteri prognostici non favorevoli (presenza di importante attività clinica e RMN, interessamento del sistema motorio o cerebellare o di più sistemi funzionali, segni obiettivi all'esame neurologico, carico lesionale moderato o elevato) è necessario iniziare subito con terapie di seconda linea, scegliendo fra fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, cladribina, o ocrelizumab. Del FING, un farmaco che può essere utilizzato anche in pazienti con attività più moderata, abbiamo già riferito.

Il natalizumab (NTZ) è un farmaco molto attivo e molto gradito e tollerato bene dai pazienti. È un farmaco che legandosi all'integrina alfa 4 presente sui linfociti, impedisce l'ingresso dei linfociti attivati nel SNC e quindi non determina alcuna modificazione dell'anomalo sistema immune del paziente, ma impedisce il traffico delle

cellule autoreattive dalla periferia al sistema nervoso. Il farmaco è molto attivo riducendo la frequenza di ricadute rispetto all'interferone-1a ad alto dosaggio del 50-60%. Il suo problema principale è il rischio di sviluppare PML, rischio che è maggiore nei pazienti trattati per più tempo, in genere più di 2 anni (anche se sono stati descritti casi di PML prima di tale durata di terapia), che hanno effettuato precedenti terapie immunosoppressive, e che hanno un alto titolo di anticorpi anti-JC nel sangue. L'incidenza di PML nei pazienti trattati con NTZ è di 4,22 casi per 1.000 pazienti (15). Nei casi con alto titolo di anticorpi anti-JC, superiore a 1,5, una terapia effettuata per più di 2 anni e assenza di trattamenti immunosoppressivi precedenti il rischio di sviluppare una PML è quasi di 1 probabilità su 100 (16). In caso di alto rischio di sviluppare una PML è molto importante seguire il paziente con visite cliniche e RMN frequenti (ogni 3-4 mesi), in quanto se la diagnosi viene effettuata precocemente o in fase pre-sintomatica gli esiti possono anche essere modesti e non necessariamente devastanti (17). Un altro problema importante del natalizumab è il rischio di "rebound" dopo sospensione della terapia, scelta che viene spesso fatta dopo i primi 2 anni di terapia in un paziente con alto titolo di anticorpi. Il rebound può accadere in circa il 10% dei pazienti in cui si sospende il NTZ. Nella nostra esperienza e anche secondo la letteratura può essere efficacemente prevenuto con un inizio di terapia con rituximab o ocrelizumab dopo 2 mesi dalla sospensione del farmaco (18). Il rischio di sviluppare una PML sembra essere diminuito nei casi trattati con NTZ ogni 6 settimane invece che ogni 4 settimane (19) mentre la sua efficacia clinica sembra essere comunque mantenuta (20). Attualmente la tendenza è, almeno nel nostro Centro, e comunque in generale, di non iniziare la terapia con NTZ nei casi positivi ad alto titolo al dosaggio degli anticorpi anti-JC, a meno di particolari motivazioni. Queste possono essere la necessità di avere un effetto molto rapido, ma limitato nel tempo, la mancanza di valide alternative per l'impossibilità di usare altri farmaci. Un possibile uso del NTZ è quello in gravidanza, specie nel primo trimestre (21) anche se comunque il rischio di aborto spontaneo è aumentato (22), così come quello di problematiche ematologiche nel nascituro in caso di utilizzo prolungato per tutta la gravidanza. Nella **TABELLA 1 a pagina 24** sono riportate le considerazioni sui diversi farmaci in uso nella SM e la gravidanza.

Alemtuzumab (ALZ) è un anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene di superficie CD52 ampiamente rappresentato sui linfociti T e B. Riduce la frequenza di ricadute di circa il 50% rispetto al placebo e anche la progressione della disabilità del 42% rispetto all'interferon beta-1a ad alto dosaggio (23). L'ALZ viene utilizzato per 5 giorni al dosaggio di 12 mg/die per il primo anno e per 3 giorni l'anno successivo. In caso di necessità può essere ripetuto. Ha un profondo impatto sul sistema immune determinando una prolungata deplezione dei linfociti T CD4+ che può durare anche anni. I B linfociti, inizialmente diminuiti, aumentano a livelli superiori al basale dopo 1-2 anni e questo aumento è probabilmente la causa delle frequenti complicanze autoimmuni, specie tiroidee (48% in un follow up di 7 anni, 24), ma anche, più raramente renali o ematologiche (glomerulonefrite e porpora trombotica trombocitopenica). Recentemente, sono stati riportati altri effetti collaterali come microangiopatie trombotiche, epatiti, emorragie alveolari e altri disturbi cardiovascolari, herpes zoster, infezioni da listeria meningitis, linfoistiocitosi emofagocitica, e altre ancora. Un caso di PML in corso di terapia con ALZ è stato segnalato (25) e in altri casi ancora in cui ALZ è stato usato dopo NTZ, che ha avuto una funzione di carry over della malattia. Per tutte queste problematiche legate alla safety, EMA ha avviato nel 2019 una revisione del rapporto costi/benefici per poi arrivare a raccomandare di non utilizzare ALZ in pazienti con altre patologie autoimmuni o con patologie cardiocircolatorie e comunque il suo uso deve sempre essere effettuato in ambiente ospedaliero con possibilità di accesso immediato a terapie intensive. AIFA in una nota informativa del giugno 2019 sottolineava che ALZ deve essere utilizzato quando qualsiasi altro trattamento modificante il decorso della malattia è controindicato o non adeguato. Per tali motivi l'uso di ALZ, anche se presente, è tuttavia in calo, avendo a disposizione altri farmaci che sembrano avere un profilo di sicurezza decisamente migliore.

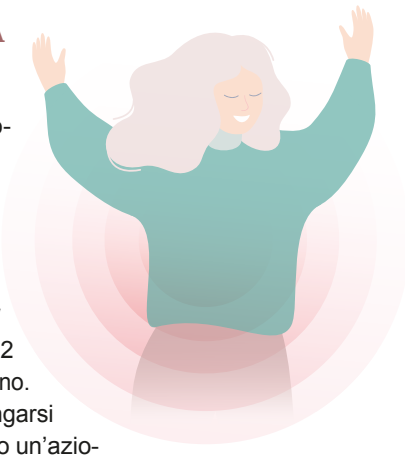
Ocrelizumab (OCZ) è un anticorpo monoclonale IgG umanizzato anti-CD20 che depleta i linfociti B (ma non le B staminali o le plasmacellule). La sua indubbia efficacia è stata dimostrata in studi che lo hanno confrontato con l'interferon beta-1a ad alto dosaggio (Opera I e II), con una riduzione dell'attività di malattia di circa il 50% rispetto al gruppo di controllo. Con OCZ il 47,7% dei pazienti mantiene il NEDA a 96 settimane, che sale però al 72,2% nel periodo 24-96 settimane facendo un re-baseline della RMN dopo 6 mesi dall'inizio della terapia (26). Il farmaco è quindi molto efficace, ma possono comparire reazioni allergiche alle prime infusioni, esiste un lieve rischio di aumento delle neoplasie e di infezioni e di riattivazione dell'epatite B. Il farmaco viene somministrato endovena ogni 6 mesi, ma forse andrebbe considerata la possibilità di utilizzare schemi di terapia basati sulla ripopolazione delle cellule B memoria, come si usa fare ad esempio con il rituximab nella neuromielite ottica (27). Infatti, pur essendo certo una terapia efficace e con un discreto profilo di sicurezza, esistono timori sul suo uso prolungato (rischio di infezioni, neoplasie, diminuzione delle Ig circolanti); per cui un suo utilizzo più mirato sembrerebbe essere ragionevole. Studi prospettici che affrontino questo problema

sono necessari. Una recente metanalisi ha dimostrato che OCZ è superiore o comparabile a tutte le altre terapie approvate per la SM (28). La terapia anti-B rappresenta una reale svolta nel trattamento della SM: se i dati di relativa sicurezza a distanza verranno confermati la terapia anti-linfociti B permetterà in molti casi di SM a ricadute e remissione di controllare adeguatamente la malattia. Recentemente FDA ha approvato l'uso di ofatumumab, anticorpo anti-CD20 umano somministrato mensilmente per via sottocutanea, nella CIS, nella SM a ricadute e nella forma progressiva attiva.

Rituximab (RTX) è un anticorpo monoclonale IgG chimerico umano e di topo anti-CD20. RTX e OCZ agiscono su diversi epitopi del CD20; OCZ in particolare ha una maggiore azione di citotossicità cellulare dipendente direttamente dal legame con l'anticorpo mentre RTX ha una prevalente citotossicità dipendente dal complemento (29). Il RTX venne approvato nel 1997 per la terapia dei

TABELLA 1 Schema riassuntivo dei farmaci e relativo atteggiamento clinico in rapporto a concepimento e gravidanza

FARMACO	CHE FARE NELLA PRATICA CLINICA
GLATIRAMER ACETATO	Il suo utilizzo può essere considerato in gravidanza e durante l'allattamento se clinicamente indispensabile
INFB-1b	Il suo utilizzo può essere considerato in gravidanza e durante l'allattamento se clinicamente indispensabile
INFB-1a (i.m.)	Il suo utilizzo può essere considerato in gravidanza e durante l'allattamento se clinicamente indispensabile
PEGINFB-1a	Il suo utilizzo può essere considerato in gravidanza e durante l'allattamento se clinicamente indispensabile
INFB-1a (s.c.)	Il suo utilizzo può essere considerato in gravidanza e durante l'allattamento se clinicamente indispensabile
TERIFLUNOMIDE	La terapia va interrotta prima del concepimento; è raccomandata la procedura rapida di eliminazione del farmaco (colestiramina/carbone attivo); mantenere contraccezione adeguata fino a che la concentrazione del farmaco è superiore a 0,02 mg/l; interruzione di terapia e procedura di eliminazione vanno effettuate anche nel sesso maschile
DIMETILFUMARATO	La terapia va interrotta prima del concepimento; la contraccezione può essere sospesa anche a breve distanza dall'interruzione del farmaco data la sua breve emivita
FINGOLIMOD	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 2 mesi dopo la sospensione del farmaco
NATALIZUMAB	Se una donna rimane incinta durante il trattamento con natalizumab, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere la terapia; valutando rischi e benefici per paziente e feto si può somministrare l'ultima dose del farmaco alla 34ª settimana ricominciando subito dopo il parto; possibile anche l'estensione all'intera durata della gravidanza, se clinicamente indicato, monitorando il nascituro per la possibile insorgenza di problematiche ematologiche; non è indicato nell'allattamento
CLADRIBINA	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per almeno 6 mesi dopo la sospensione del farmaco (o l'ultima dose); le donne che entrano in gravidanza durante la terapia devono interrompere il trattamento
OCRELIZUMAB	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 12 mesi dopo la sospensione del farmaco; da evitare durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto
ALEMTUZUMAB	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 4 mesi dopo la sospensione del farmaco; da evitare durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto; necessario monitoraggio per malattie autoimmuni durante la gravidanza
MITOXANTRONE	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 6 mesi dopo la sospensione del farmaco
AZATIOPRINA	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 3 mesi dopo la sospensione del farmaco; tuttavia, in assenza di migliore opzione terapeutica, il farmaco può essere mantenuto fino alla diagnosi e anche durante la gravidanza
CICLOFOSFAMIDE	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 3 mesi dopo la sospensione del farmaco
RITUXIMAB	La terapia va interrotta prima del concepimento; mantenere contraccezione adeguata per altri 12 mesi dopo la sospensione del farmaco; da evitare durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il potenziale rischio per il feto



linfomi e viene ora utilizzato, spesso off label, in molte malattie infiammatorie immunomediate. Il farmaco, nello studio Hermes, che aveva valutato la RMN, la clinica e la safety in 104 pazienti con SM a ricadute e remissione, era stato in grado di ridurre del 90% le lesioni che alla RMN prendevano contrasto. Il farmaco è particolarmente utilizzato nel Nord Europa: gli svedesi hanno pubblicato un ampio studio di registro, retrospettivo e osservazionale che riporta l'efficacia del farmaco nel ridurre la frequenza di ricadute e nel rallentare la progressione di malattia (30). Un altro studio osservazionale non randomizzato in pazienti che passavano da NTZ a FING o RTX dimostra la superiorità del RTX sui dati clinici e di RMN (31). Riguardo agli effetti collaterali e alla sicurezza importante è il rischio di effetti collaterali di tipo infusionale legati a fenomeni di tipo allergico. Inoltre esiste un aumentato rischio di infezioni rispetto agli iniettabili e a NTZ e FING (32). Un suo uso prolungato può determinare ipogammaglobulinemia che, se presente, va corretta. Il brevetto del rituximab è scaduto dal 2013 e da allora molti farmaci equivalenti anti-CD20 sono stati utilizzati off label in tutta una serie di malattie autoimmuni. Nella SM l'uso di RTX è stato negli ultimi anni molto ampio, specie in alcuni Paesi, come anche da noi in Italia e in particolare nel nostro Centro. Deve essere sottolineato che, per quanto riguarda la SM, l'OCZ ha avuto tutto il suo percorso sviluppato appieno, con studi di fase I, II e III. Inoltre OCZ è un anticorpo umanizzato mentre RTX è chimerico e quindi il rischio di reazioni allergiche è diverso. Esistono anche differenze, già riportate sul meccanismo di azione diretto contro l'epitopo CD20. Tuttavia, anche nell'esperienza del nostro Centro, l'efficacia del farmaco è notevole e probabilmente non molto dissimile da OCZ. A causa dei costi sensibilmente inferiori di RTX rispetto a OCZ, potrebbe diventare un'attrazione importante nella terapia della SM e studi di confronto stanno andando avanti nel mondo. Tuttavia al momento, non sembra probabile che RTX possa avere un percorso di sviluppo e approvazione simile a quello che hanno avuto gli altri farmaci di seconda linea nella SM, per problemi legati al brevetto scaduto e anche per decisioni di strategia industriale, oltre che di effetti collaterali e meccanismo di azione. Al momento, nel nostro Centro, nelle SM a ricadute e remissione utilizziamo come anticorpo anti-CD20 OCZ, che è un farmaco approvato specificamente per tale malattia. Il rituximab viene utilizzato off label per i pazienti che hanno una forma di SM attiva e che non ricadono precisamente nei criteri definiti nella determina AIFA per OCZ.

Cladribina (CLA) è un analogo nucleosidico della purina, con proprietà antineoplastiche e immunosoppressive che esercita attraverso l'inibizione della sintesi del DNA delle cellule in rapida replicazione. In valutazione per la SM fin dal 1994, è stata studiata nella SM a ricadute e remissione e nelle CIS. Nello studio Clarity è stata dimostrata una sua efficacia verso placebo riducendo la frequenza delle ricadute del 55-58%, la progressione della disabilità e le lesioni alla RMN encefalica. Viene somministrata al dosaggio orale di 3,5 mg/kg in 2 anni, distribuita come un ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno, consistente in 2 settimane di trattamento all'anno. Il suo effetto dovrebbe prolungarsi negli anni successivi, avendo un'azione immunosoppressiva molto importante attraverso una profonda deplezione dei linfociti T CD4+ e dei linfociti B memoria mentre i linfociti T CD8 diminuiscono in maniera meno pronunciata. Alla profonda deplezione linfocitaria segue quindi una ricostituzione immunologica che dovrebbe diminuire la carica autoimmunitaria del paziente. La CLA passa la barriera ematoencefalica e dopo 4 anni quasi tutti i pazienti hanno raggiunto una conta linfocitaria ai limiti inferiori della norma. Riguardo agli effetti collaterali e alla sicurezza esiste un aumentato rischio di infezioni, specie da virus herpes e un'indicazione dallo studio Clarity di un aumentato rischio di neoplasie, che ha portato EMA nel 2011 a sospendere la sua approvazione quale terapia della SM. In seguito, poiché una review dei dati a lungo termine aveva ridimensionato il rischio di neoplasia, l'EMA e poi AIFA hanno approvato il suo uso a carico del SSN nella forma a ricadute e remissione di SM. Lo studio Oracle ha dimostrato un forte impatto sulle CIS diminuendo del 67,3% il rischio di presentare una seconda ricaduta, ma il farmaco non è approvato per tale forma di malattia. La CLA è certo una terapia interessante, riservata a pazienti naïve con forma moderata o elevata di malattia o anche a quei pazienti che non rispondono in maniera adeguata a terapie di prima linea.

Azatioprina (AZA) e ciclofosfamide (CY) sono farmaci utilizzati da molto tempo, per la loro attività immunosoppressiva, nella terapia della SM. Nella Nota 65 relativa alle terapie della SM, AIFA sottolinea che AZA e CY sono farmaci usati nelle malattie autoimmuni del sistema nervoso e quindi il loro utilizzo è adeguato nella SM. In uno studio di alcuni anni fa è stato dimostrato che l'efficacia dell'azatioprina non è inferiore a quella del beta interferon (33). Per quanto riguarda l'azatioprina, il suo uso è andato progressivamente diminuendo nel tempo, a favore di farmaci con meccanismo di azione più innovativo, anche considerato che comunque, la sua efficacia, al dosaggio utilizzato, in genere 100 o 150 mg/die, non era particolarmente entusiasmante. Attualmente trova ancora un suo utilizzo, anche per il suo buon profilo di sicurezza, in casi particolari in cui non esistono alternative percorribili o in caso di altre malattie autoimmuni associate. La ciclofosfamide è un farmaco immunosoppressore utilizzato da sempre nelle malattie autoimmuni. Passa la barriera ematoencefalica e il suo effetto è strettamente dose di-

pendente. Attualmente, a dosaggi molto alti, è utilizzata con risultati molto importanti, nel trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.
Talvolta viene ancora usata al dosaggio di 1.000 mg endovena al mese per 6 mesi in casi altamente instabili, per cercare di controllare l'aggressività della malattia.
Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (***AHSCT,*** autologous hematopoietic stem cell transplantation) rappresenta attualmente una reale ed efficace opzione terapeutica off label per quelle forme aggressive di SM che non rispondono alle terapie tradizionali e continuano, nonostante le cure, a peggiorare rapidamente e ad accumulare carico lesionale alla RMN. Si tratta certamente di uno degli avanzamenti terapeutici più rilevanti degli ultimi anni, per le gravi malattie autoimmuni non sensibili alle comuni terapie, che permette di trattare, spesso con successo, forme di malattia che prima erano destinate a esiti particolarmente gravi (34). Consiste sostanzialmente in una prima fase in cui si somministra ciclofosfamide ad alto dosaggio (2 o 4 grammi /mq endovena, regime di mobilizzazione) a cui segue, dopo una decina di giorni la fuoriuscita dal midollo osseo di cellule staminali ematopoietiche CD34 positive, che vengono raccolte con un'aferesi.
Dopo 1-2 mesi si somministra il regime di condizionamento che può essere di diversa intensità, in genere BEAM (carmustina, citosina-arabinoside, etoposide, e melphalan seguiti da ATG, siero antilinfocitario) o anche ciclofosfamide 200mg/kg in 4 giorni, seguita da ATG e infusione delle cellule staminali ematopoietiche precedentemente raccolte.
Dopo 10-15 giorni le staminali attecchiscono e riproducono nuovi globuli bianchi. Si determina così un'ablazione dell'anomalo sistema immune e la creazione di un nuovo sistema immunologico che dovrebbe rimanere tollerante verso gli antigeni self per un lungo periodo di tempo (35). Dopo i primi anni di studio, verso la fine degli anni '90, in cui erano state trattate forme prevalentemente progressive, si è compreso che il trapianto autologo è particolarmente efficace nelle forme aggressive di SM con un'importante componente infiammatoria, raggiungendo in molti casi (circa il 70% a 3-5 anni) il NEDA3, un'assenza di attività clinica e alla RMN (36).
Gli effetti collaterali sono importanti, specie di tipo infettivo, ma in genere limitati al periodo di terapia, e il rischio di mortalità è intorno all'0,7-1%, quindi la procedura va utilizzata solo quando non esistono valide alternative terapeutiche. Più di 1.500 pazienti con SM sono stati trattati in Europa con trapianto autologo (37).
I pazienti che più si giovano di tale trattamento sono soggetti ancora in fase a ricadute e remissione della malattia, che hanno fallito le terapie approvate, che non sono ancora gravemente disabili, che non hanno importanti disturbi cognitivi. I risultati sono molto interessanti e nella casistica italiana di più di 200 pazienti trattati negli ultimi 20 anni, l'effetto positivo sulla progressione della disabilità è ancora presente, in circa il 70% dei casi, a distanza di 10 anni dal trattamento.

IL CAMBIO E LE MODIFICHE DELLA TERAPIA

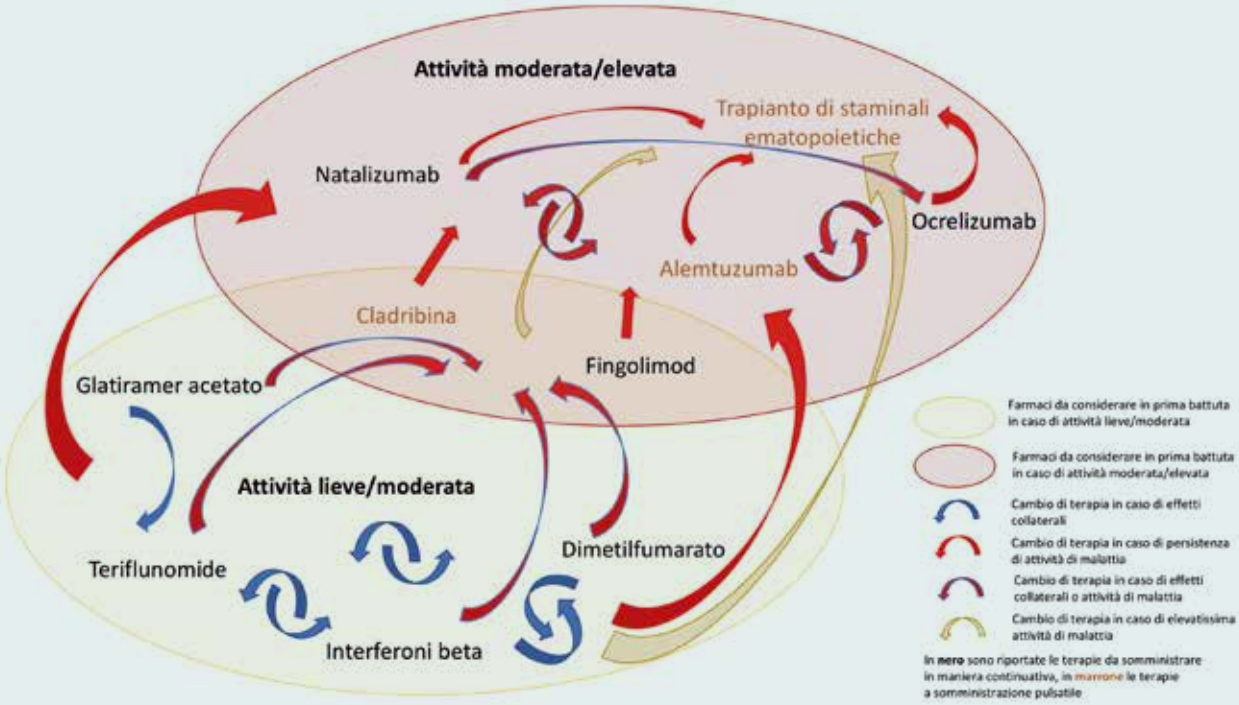
Quando un paziente in terapia con farmaci di prima o seconda linea continua a presentare attività di malattia è, in genere, necessario modificare la terapia, tenendo in considerazione tutta una serie di fattori. Il neurologo deve comprendere il più precocemente possibile se la terapia in corso è inefficace e il paziente andrà incontro a un peggioramento clinico con accumulo di disabilità. Nel 2008 è stato introdotto da Rio e collaboratori uno score in grado di predire una risposta clinica insufficiente alla terapia con beta interferon. Tale criterio è stato modificato nel 2012, score di Rio modificato (38): consiste in un punteggio da 0 a 3 con un punto per la RMN se il paziente ha più di 5 lesioni nuove nelle sequenze T2 pesate; un punto per una ricaduta e due punti per due ricadute. Se il punteggio è 0 il paziente è considerato un paziente che risponde bene alla terapia, se il punteggio è uguale o superiore a 2 è considerato un non responder e quindi è necessario modificare la terapia in corso. Lo score di Rio modificato attualmente non sembra più accettabile, in quanto non cattura una larga percentuale di pazienti con importante attività infiammatoria alla RMN e con modesta attività clinica che sono comunque destinati ad accumulare disabilità in tempi relativamente brevi e che quindi hanno necessità di modifiche del trattamento in corso. Il NEDA3 (no evidence of disease acitivty, assenza di ricadute, assenza di progressione, assenza di attività alla RMN) è certamente l'obiettivo a cui è necessario tendere, anche se certo non è facile da raggiungere. Con le usuali terapie il NEDA3 a 2 anni si raggiunge nel 39% dei casi trattati con alemtuzumab, nel 47% con ocrelizumab, nel 45% con cladribina, nel 33% con fingolimod, nel 18-28% con dimetilfumarato, nel 23% con teriflunomide, nel 12-19% con glatiramer acetato e 13-29% con gli interferoni (39). Il NEDA3 nel trapianto autologo si aggira intorno al 70% dopo 3 anni dalla terapia. Bisogna tuttavia tenere presente che queste percentuali non possono essere comparate direttamente tra loro, in quanto la popolazione di pazienti studiata è spesso molto differente (andando da pazienti con lieve attività di malattia a pazienti con forme aggressive di SM farmaco-resistente), così come lo è la frequenza del monitoraggio clinico e radiologico. Si tratta pertanto di stime indicative dell'efficacia di un farmaco. È necessario avere un certo grado di tolleranza e non necessariamente modificare la terapia in caso di comparsa di aree che prendono contrasto o di nuove aree alla RMN o anche di una ricaduta clinica. Ogni singolo caso va valutato in maniera personalizzata, tenendo conto di diversi fattori, clinici e strumentali e anche delle possibili

alternative terapeutiche. Una considerazione importante è che i farmaci richiedono un minimo di tempo per funzionare e quindi spesso è necessario attendere per potere fare valutazioni corrette. Ad esempio con OCZ è necessario effettuare una RMN di controllo dopo 6 mesi dall'inizio della terapia e considerare quest'ultima come la RMN al baseline a cui riferirsi. ALZ può richiedere anche un anno per potere spegnere l'attività infiammatoria e nuovamente va effettuata una RMN dopo tale periodo per avere una risonanza di confronto. Il NEDA3 andrebbe comunque poi modificato, in quanto non tiene conto degli aspetti degenerativi della malattia. Sarebbe infatti utile aggiungere l'assenza di atrofia cerebrale (NEDA4), ma anche la mancata progressione dei disturbi cognitivi, l'assenza di modificazioni dei potenziali evocati, la valutazione con OCT e il dosaggio dei neurofilamenti (39). In caso di pazienti con farmaci di prima linea può anche essere necessario modificare la terapia per la presenza di effetti collaterali non più sostenibili, oltre che per mancanza di efficacia. Gli interferoni possono causare (non però in tutti i pazienti) effetti collaterali di tipo simil-influenzale che molto possono incidere sulla qualità di vita del paziente. In tale caso è ragionevole, se le condizioni cliniche e la RMN del paziente lo permettono, di shiftare verso una terapia di prima linea orale. In caso di scarsa efficacia sul piano clinico e alla RMN dei farmaci di prima linea iniettabili si può considerare di passare ai farmaci di prima linea orali, ma più spesso, se la ripresa di attività è di una certa rilevanza, è consigliabile passare a una terapia di seconda linea, come FING ad esempio, o a farmaci più efficaci, se la clinica e gli esami strumentali lo richiedono (NTZ, ALZ, CLA, OCZ). In caso di scarsa risposta a farmaci di seconda linea è consigliabile passare ad altri farmaci di seconda linea o, in pazienti molto aggressivi, valutare anche l'intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche. Bisogna sempre considerare il meccanismo d'azione del farmaco, il suo profilo di tossicità, il tempo necessario per il wash out e il rischio di ricadute o di rebound di malattia. In generale, per passare dai farmaci di prima linea iniettabili ad altri farmaci non è necessario un periodo di wash out. Per passare da TFN ad altre terapie è consigliabile effettuare la procedura di eliminazione rapida con colistiramina o carbone attivo, a causa della lunga e prolungata emivita del farmaco. Il DMF può essere responsabile di linfopenia, e pertanto prima di iniziare altri farmaci, specie se questi hanno un'importante attività immunosoppressiva, è necessario che i globuli bianchi ritornino a livelli normali, cosa che non sempre si realizza in tempi brevi. In caso di switching da FING bisogna considerare che il farmaco sequestra i linfociti nei linfonodi periferici e quindi è necessario attendere almeno 6 settimane prima che i linfociti fuoriescano e possano essere bersaglio dei farmaci di seconda linea. Inoltre poiché sono descritti casi di PML in corso di terapia con FING è necessario eseguire sempre una RMN e, in caso di dubbi, anche un esame liquorale per dosaggio JC. È possibile che la sospensione del FING possa essere seguita da una riattivazione della malattia per cui è consigliabile comunque contenere il necessario periodo in cui il paziente rimane scoperto. Per passare da NTZ ad altra terapia, specie in caso di sospensione del farmaco per alto rischio di PML, è necessario escludere l'esistenza appunto di una PML subclinica mediante RMN ed eventualmente anche con esame liquorale, specie se si inizia una terapia con farmaci come ALZ o CLA o OCZ, perché il rischio di un carry over di PML da NTZ non è trascurabile. Inoltre è consigliabile iniziare la nuova terapia entro al massimo tre mesi (meglio due) per evitare il rischio di rebound da NTZ. Farmaci come OCZ, RTX e ALZ dovrebbero essere in grado di evitare il rebound. ALZ e CLA profondamente e a lungo modificano l'assetto immunologico del paziente e la loro azione si prolunga nel tempo, almeno alcuni anni dalla sospensione del farmaco, per cui rimane difficile riportare considerazioni generali che invece devono essere adattate al singolo caso. A titolo di esempio citiamo comunque l'esperienza personale di 3 casi particolarmente aggressivi, che dopo 6-24 mesi dall'ultima somministrazione di alemtuzumab, per la presenza di continua attività clinica e RMN, sono stati trattati con successo con il trapianto autologo (40). Nella **FIGURA 1 a pagina 28** sono riportati gli schemi di cambio di terapia.

⊙ SCREENING INFETTIVOLOGICO E PROTOCOLLO VACCINALE

La maggior parte dei farmaci che utilizziamo per la SM, a parte gli iniettivi, portano con sé dei rischi di infezione attraverso la riattivazione di patogeni latenti, il peggioramento di infezioni croniche esistenti pauci- o asintomatiche, l'acquisizione di nuove patologie infettive. Pertanto è necessario effettuare uno screening sistematico al momento della diagnosi o almeno prima di iniziare una terapia di seconda linea. Nel nostro Centro, di concerto con i colleghi del Dipartimento di Igiene e Prevenzione, abbiamo concordato diversi protocolli di approccio a seconda dei differenti possibili scenari, e in particolare in caso di paziente naïve oppure di paziente che sospende per inefficacia e/o eventi avversi una terapia oppure di paziente che abbia in corso da tempo una terapia e per il quale si desideri comunque avere una copertura vaccinale quanto più estesa possibile. Partendo dal presupposto che i vaccini vivi/attenuati (febbre gialla, tifo -orale-, varicella zoster, parotite, morbillo, rosolia, combinato parotite/morbillo/rosolia, tubercolosi -Bacillo di Clamette-Guérin)

FIGURA 1 Schemi per il cambio della terapia



sono controindicati in corso di terapie immunosoppressive e/o steroidee croniche, in tutti i nostri pazienti è ormai nostra abitudine eseguire sia alla diagnosi, sia allo switch (laterale o verticale) sia eventualmente, se indicato, anche in corso di terapia attiva una valutazione vaccinale e pertanto, preliminarmente, vengono eseguiti i seguenti esami ematochimici: HBsAg, Anti-HBsAg, Anti-HBcAg, Anti-HCV, Anti-HIV, IgG-IgM anti-toxoplasma, IgG-IgM anti-EBV, IgG-IgM anti-CMV, IgG-IgM anti-HSV1-2, IgG-IgM anti-VZV, IgG-IgM parotite/morbillo/rosolia, IgG-IgM anti-CMV (in associazione, sono eseguiti inoltre, quando indicato, a ematochimici basali -ovvero emocromo, coagulazione, funzionalità renale ed epatica, PCR- nonché elettroforesi delle proteine sieriche, esame chimico-fisico delle urine, IgG-A-M e Quantiferon). A seconda poi del profilo anticorpale esitato dai controlli e soprattutto della tipologia di paziente da trattare (in termini anche di comorbidità, età e contesto lavorativo, oltre che del profilo clinico-radiologico della SM), vengono applicati differenti protocolli vaccinali, come sintetizzato dalla **TABELLA 2**. Tali protocolli sono stati stilati da un lato tenendo conto che sono mediamente necessarie almeno 4 settimane per avviare in sicurezza un DMT dopo un vaccino vivo attenuato e almeno 2 settimane per avere un'adeguata risposta anticorpale dopo l'ultima dose di un vaccino (41). Di fatto, si cerca di essere il più *tailored* possibile sulla base delle necessità e delle esigenze cliniche, e ci avvaliamo della facoltà di attendere anche solo fino a 2 settimane dopo l'ultima somministrazione di un vaccino inattivato per l'avvio di un DMT se l'attività di malattia non consente attese più lunghe, anteponendo quindi il controllo di malattia al raggiungimento di un'ottimale risposta anticorpale.

⊙ TERAPIA DELLE RICADUTE

È sempre necessario effettuare una diagnosi precisa di una ricaduta, perché talvolta si può trattare di una fluttuazione della sintomatologia, di peggioramenti legati a problematiche infettive, di disturbi parossistici, di sintomi di tipo funzionale. Accertata l'esistenza di una ricaduta è necessario precisare la data di insorgenza, i sistemi funzionali interessati, la durata, la gravità, il recupero, l'importanza di iniziare una terapia a lungo termine o di rivedere la terapia in corso. Non tutte le ricadute vanno trattate, in particolare quelle lievi e solo sensitive. Ma ridurre il danno causato dall'infiammazione è certamente utile, anche se la terapia steroidea delle ricadute non sembra influenzare il decorso a lungo termine della malattia (42). La terapia consigliata è quella steroidea, in particolare metilprednisolone 1.000 mg endovena per 3-5 giorni. In casi particolarmente gravi si può arrivare anche a 10 giorni, sempre con un'adeguata protezione gastrica e controllo dei sali. Il metilprednisolone può essere somministrato anche per via orale (500 mg/die per 5 giorni, NICE guidelines). Non esistono differenze di efficacia fra la terapia endovena e quella orale (43). Il paziente può essere trattato ambulatorialmente o anche a domicilio, sempre che comunque vi sia una sorveglianza medica,

a causa degli effetti collaterali possibili degli steroidi (ipertensione, problemi gastrointestinali, alterazione dei sali e della glicemia, insonnia, episodi psicotici). Consigliabile è anche un minimo di screening infettivologico. In caso di scarsa risposta agli steroidi può essere preso in considerazione un ciclo di plasmaferesi (44), la cui utilità non è però certa. L'efficacia delle immunoglobuline endovena, come *add on treatment* allo steroide, non è dimostrata.

⊙ LA TERAPIA DELLE FORME PROGRESSIVE DI SM

La SM inizia con una fase a ricadute e remissione nella maggior parte dei casi (85%), e dopo 10-20 anni la malattia evolve in una fase progressiva in cui le ricadute tendono a diradarsi per poi in genere scomparire mentre i pazienti accumulano disabilità con un decorso progressivo, più o meno rapido, in genere caratterizzato da una paraparesi ingravescente che, nelle fasi più tardive, diventa una tetraparesi. Il 15% dei casi ha un decorso primariamente progressivo fin dall'inizio. Attualmente si ritiene che la forma primariamente progressiva e la forma secondariamente progressiva siano un'unica malattia con differente espressività clinica. Nella revisione del 2013 dei criteri che definiscono il decorso clinico della SM (45), la forma progressiva (sia primaria che secondaria) viene divisa in "attiva" con o senza progressione o "inattiva" con o senza progressione. Questa nuova classificazione è importante perché sottolinea la possibilità che nelle forme progressive vi sia attività di malattia, in parte dovuta verosimilmente a infiammazione, che può essere il target di terapie antinfiammatorie, che ora possediamo, mentre non sono attualmente a nostra disposizione terapie che abbiano funzioni di neuroprotezione o di interferenza con il solo processo degenerativo.

Il beta interferone-1b e il mitoxantrone sono terapie approvate per la SM secondariamente progressiva, ma il loro uso è attualmente limitato. Il beta interferone-1b aveva dato qualche risultato sulla progressione della disabilità nello studio europeo (46), contrariamente allo studio americano che non aveva evidenziato differenze rispetto al placebo (47). Le diversità fra i due studi riguardavano la popolazione di pazienti arruolati: più giovani, con più ricadute e con una forma di malattia progressiva da meno tempo nel trial europeo. Comunque l'efficacia del beta interferone-1b è modesta e gli effetti collaterali (sindrome simil-influenzale, aumento della spasticità) impattano fortemente la qualità di vita, specie in una SM nella sua fase progressiva, e il suo utilizzo attualmente è piuttosto limitato. Peraltro anche lo studio Spectrims, che aveva valutato il beta interferone-1a nelle forme secondariamente progressive non aveva dato risultati significativi sulla progressione della disabilità. Il mitoxantrone, approvato nei pazienti con SM secondariamente progressiva con o senza attacchi in fase attiva di malattia (48) non viene sostanzialmente più utilizzato per la sua cardio-tossicità cumulativa dose dipendente e per il rischio di sviluppare leucemie. La cladribina somministrata endovena a 24 pazienti con SM progressiva sembrava essere promettente anche se con effetti collaterali importanti (49), ma uno studio successivo non confermava i dati sulla progressione della disabilità (50).
Certamente lo studio Olympus, in cui è stato studiato rituximab in una popolazione di 439 pazienti con forma primariamente progressiva di SM, rappresenta una svolta:

TABELLA 2 Schema riassuntivo del protocollo vaccinale

TIPOLOGIA DI PAZIENTE	VACCINAZIONI INDICATE A SECONDA DELLE TEMPISTICHE DI AVVIO DEL DMT		
	4 settimane	***8 settimane***	***12 settimane***
Paziente naïve che deve avviare terapia oppure paziente che interrompe DMT per switch*	Antinfluenzale Pneumococcica (13) Meningococco (4+1) Haemophilus	Antinfluenzale Pneumococcica (13+23) Haemophilus Meningococco (4+1) DTP (difterite-tetano-pertosse) Vivi attenuati secondo necessità (singola dose)	Antinfluenzale Pneumococcica (13+23) Haemophilus Meningococco (4+1) DTP Vivi attenuati secondo necessità
	In qualsiasi frangente della terapia		
Paziente in trattamento con DMT	Antinfluenzale Pneumococcica (13+23) Haemophilus Meningococco (4+1) DTP		

* Solo in caso di normale conta linfocitaria - N.B. per tutti, anti-HBV/HPV valutati singolarmente.

TABELLA 3 Sintesi delle terapie e possibili switch

SM A RICADUTE E REMISSIONE	
Inizio della terapia	
ATTIVITÀ LIEVE O MODERATA	INFs, GA, DMF, TFN, FING
ATTIVITÀ MODERATA O ELEVATA	FING, NTZ, OCZ, CLAD, ALZ
Cambio della terapia (swithching)	
EFFETTI COLLATERALI IN PRIMA LINEA	INFs, GA, DMF → DMF, TFN, FING
PERSISTENZA ATTIVITÀ IN PRIMA LINEA	INFs, GA, DMF, TFN → FING, NTZ, OCZ, CLAD, ALZ
	INFs, GA → DMF, TFN
PERSISTENZA ATTIVITÀ IN SECONDA LINEA	FING, NTZ, ALZ, CLAD, OCZ → NTZ, OCZ, CLAD, ALZ
PERSISTENZA ATTIVITÀ IN SECONDA LINEA	Da seconda linea o anche da prima in casi particolarmente aggressivi → AHSCT
RISCHIO PML	NTZ → OCZ, CLAD, ALZ
SM PROGRESSIVA	
SM PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA O PROGRESSIVA ATTIVA	OCZ
SM SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA	INF-1b, MITO, SPD (approvato da EMA in corso di valutazione da AIFA)

Note: INFs, interferoni; GA, glatiramer acetato e glatiramoidi; DMF, dimetilfumarato; TFN, teriflunomide; FING, fingolimod; NTZ, natalizumab; OCZ, ocrelizumab; CLAD, cladribina; ALZ, alemtuzumab; MITO, mitoxantrone; SPD, siponimod; AHSCT: trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

pur non raggiungendo l'endpoint primario, che era la progressione della disabilità, il trial evidenziò in un'analisi successiva di alcuni sottogruppi di pazienti che il farmaco era significativamente superiore al placebo nei soggetti con SM, di età inferiore a 51 anni e che avevano aree alla RMN che prendevano contrasto, suggerendo che una terapia antinfiammatoria effettuata più precocemente in pazienti più giovani e ancora attivi poteva essere almeno parzialmente efficace (51).

Lo studio Oratorio, che ha utilizzato ***ocrelizumab***, ha valutato 732 pazienti con SM primariamente progressiva randomizzati 2:1 verso placebo, dimostrando una riduzione del rischio relativo di progressione di circa il 25% rispetto al placebo, oltre che altri effetti positivi sulla RMN encefalica (52). Va sottolineato che la popolazione dello studio Oratorio era molto simile a quella della sottoanalisi dello studio Olympus, ma più ampia, ed erano stati esclusi pazienti con più di 55 anni e con una durata di malattia più lunga di 10-15 anni. Quindi la terapia anti-B nelle forme primariamente progressive deve rivolgersi a una popolazione di pazienti ancora relativamente giovane, con una storia di progressione di malattia non di lunga durata e con attività di malattia, come peraltro riportato anche sulla scheda tecnica del farmaco relativamente alle indicazioni terapeutiche. Molto rilevanti sono i risultati dello studio Expand (53), in cui è stato studiato ***siponimod (SPD)***, un modulatore selettivo dei recettori per la S1P di tipo 1 e 5, in pazienti con SM secondariamente progressiva, randomizzati in un rapporto di 2:1 per 3 anni. La popolazione inclusa nello studio è sufficientemente rappresentativa delle forme di SM secondariamente progressive: età media di 48 anni, durata di malattia di 17 anni e durata della fase progressiva di 3,9 anni, 64% di casi senza ricadute ed EDSS medio di 5,4 e il 21% dei pazienti che prendeva contrasto alla RMN. SPD è in grado di ridurre il rischio relativo di progressione della disabilità del 21%. Non è un risultato eccezionale, ma è comunque un risultato significativo e soprattutto in una forma di malattia al momento sostanzialmente orfana di terapia modificante il decorso. Il farmaco è già stato approvato negli USA, l'EMA lo ha autorizzato per le forme secondariamente progressive attive. Dovrebbe essere a disposizione dei pazienti in Italia all'inizio del 2021. Nella SM progressiva sono in studio numerose molecole, alcune con proprietà neuroprotettive, o rimielinizzanti o immunomodulanti o antinfiammatorie. Gli studi sono in corso, ma per sviluppare nuove strategie terapeutiche è necessario prima comprendere i meccanismi di base che causano la degenerazione nervosa a seguito di un attacco infiammatorio. Nella **TABELLA 3** sono riportate in maniera sintetica le terapie della SM e i possibili switch.

TERAPIA DELLA SCLEROSI MULTIPLA AL TEMPO DELLA PANDEMIA DA COVID-19

La pandemia da Covid-19 ha avuto un profondo impatto sulla vita di tutti e in particolare sulle persone affette da malattie croniche e invalidanti e spesso in terapia con farmaci che modificano l'assetto immunitario. Oltre agli

effetti di tipo psicologico, al ritardo di inizio di importanti terapie, alla riduzione dei controlli ambulatoriali, alla reale difficoltà di avere informazioni adeguate, alla non rara impossibilità di contattare i propri medici curanti, il problema principale era se nella SM vi fosse un aumentato rischio di contrarre l'infezione e di avere un decorso peggiorativo. Molte organizzazioni scientifiche nazionali e internazionali hanno preso posizione durante la primavera del 2020 attraverso pareri di esperti che in linea di massima consigliavano che ogni decisione doveva essere personalizzata sulla situazione clinica dei diversi pazienti, che i pazienti in terapia con DMT dovevano continuare le terapie, eventualmente, se possibile, dilazionando la somministrazione dei farmaci che determinano una deplezione linfocitaria (54). In linea di massima la maggior parte dei lavori pubblicati, pur con casistiche modeste e con tutti i limiti di questi studi osservazionali, non hanno evidenziato un particolare aumento delle infezioni da Covid-19 nei pazienti in terapia con DMT né un decorso peggiorativo. Per le persone con SM che avevano contratto la malattia i fattori di rischio per un decorso grave rimanevano l'età, l'importanza della disabilità e l'obesità (55). Le conseguenze dell'infezione da Covid-19 nella popolazione di pazienti con SM in terapia con DMT vengono continuamente monitorate (56). I dati più recenti sembrano evidenziare un maggior rischio di infezione nei pazienti in terapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 e al contrario un certo effetto protettivo dei beta interferoni. In alcuni Centri, durante il periodo Covid quindi si sono privilegiate terapie anti-trafficking e spesso è stato scelto di dilazionare nel tempo le terapie anti-B, non raramente sulla base della ricomparsa delle cellule B memoria, piuttosto che utilizzare schemi di terapia fissi nel tempo.

⊙ CONCLUSIONI

Vogliamo terminare questo nostro lavoro sottolineando l'importanza della terapia sintomatica rivolta contro i numerosi sintomi che affliggono le persone con SM (spasticità, dolore, turbe sfinteriche, difficoltà di concentrazione, insonnia, fatica, depressione e altro). In tale area, oltre a riuscire a ottenere a carico del SSN alcuni farmaci già a disposizione ora ma a carico del paziente, è necessario sviluppare protocolli di ricerca e studi prospettici e randomizzati di confronto. Infine va ribadita l'importanza dell'aspetto riabilitativo della malattia, che richiederebbe una trattazione a parte e a sé stante, che certamente influisce sui sintomi del paziente, sulla sua qualità di vita e verosimilmente anche sul decorso in generale della malattia stessa.

Bibliografia

1. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. *Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Neurology 1993 Apr; 43(4): 655-61. doi: 10.1212/wnl.43.4.655.

2. Montalban X et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis.* Mult Scler 2018 Feb; 24(2): 96-120. doi: 10.1177/1352458517751049. Epub 2018 Jan 20

3. Rae-Grant A et al. *Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology 2018 Apr 24; 90(17): 789-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345

4. Rae-Grant A et al. *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology. 2018 Apr 24; 90(17): 777-788. doi: 10.1212/WNL.0000000000005347

5. Sorensen PS, Sellebjerg F. *Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis.* Ther Adv Neurol Disord 2019 Mar 28; 12: 1756286419836913. doi: 10.1177/1756286419836913. eCollection 2019. PMID: 30944586

6. Thompson AJ et al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.* Lancet Neurol 2018 Feb; 17(2): 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29275977

7. Fox RJ et al. *CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis.* N Engl J Med 2012 Sep 20; 367(12): 1087-97. doi: 10.1056/NEJMoa1206328. PMID: 22992072

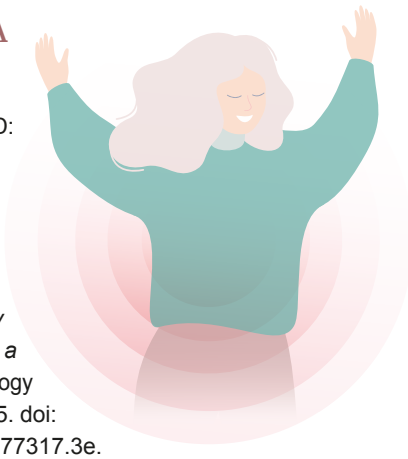
8. Vermersch P et al. TENERE Trial Group. *Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial.* Mult Scler 2014 May; 20(6): 705-16. doi: 10.1177/1352458513507821. Epub 2013 Oct 14.

9. Jordan AL et al. *Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients.* Mult Scler 2020 Aug 18: 1352458520949158. doi: 10.1177/1352458520949158.

10. Miller AE et al. TOPIC Study Group. *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Neurol 2014 Oct; 13(10): 977-86. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70191-7. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25192851

11. Nixon R et al. *No evidence of disease activity: indirect comparisons of oral therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.* Adv Ther 2014 Nov; 31(11):

1134-54. doi: 10.1007/s12325-014-0167-z. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25414048
12. Prosperini L et al. *Fingolimod vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis: A real-world propensity score-matched study.* Neurology 2018 Jul 10; 91(2): e153-e161. doi: 10.1212/WNL.0000000000005772. Epub 2018 Jun 6
13. Pauliat E et al. *Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study.* Mult Scler 2020 Jun 15: 1352458520929628. doi: 10.1177/1352458520929628.
14. Giordana MT et al. *Overexpression of sphingosine-1-phosphate receptors on reactive astrocytes drives neuropathology of multiple sclerosis rebound after fingolimod discontinuation.* Mult Scler 2018 Jul; 24(8): 1133-1137. doi: 10.1177/1352458518763095. Epub 2018 Apr 30.
15. Freedman MS et al. *Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing.* Can J Neurol Sci 2018 Sep; 45(5): 489-503. doi: 10.1017/cjn.2018.17. Epub 2018 Jun 12
16. Plavina T et al. *Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy.* Ann Neurol 2014 Dec; 76(6): 802-12. doi: 10.1002/ana.24286. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25273271
17. Scarpazza C et al. *Italian PML Group. Early diagnosis of progressive multifocal leucoencephalopathy: longitudinal lesion evolution.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019 Mar; 90(3): 261-267. doi: 10.1136/jnnp-2018-319208. Epub 2018 Nov 2
18. Lo Re M et al. *Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers.* A.Neurol Ther 2015 Dec; 4(2): 147-57. doi: 10.1007/s40120-015-0038-9. Epub 2015 Dec 8.PMID: 26647006
19. Ryerson LZ et al. *Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing.* Neurology 2019 Oct 8; 93(15): e1452-e1462. doi: 10.1212/WNL.0000000000008243. Epub 2019 Sep 12. PMID: 3151529
20. van Kempen ZLE et al. *Personalized extended interval dosing of natalizumab in MS: A prospective multicenter trial*. J Neurology 2020 Aug 11; 95(6): e745-e754. doi: 10.1212/WNL.0000000000009995. Epub 2020 Jul 20.PMID: 3269078
21. Demortiere S et al. *Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis.* Mult Scler 2020 Mar 23: 1352458520912637. doi: 10.1177/1352458520912637. Online ahead of print. PMID: 32202216
22. Portaccio E et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. *Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks.* Neurology 2018 Mar 6; 90(10): e823-e831. doi: 10.1212/WNL.0000000000005067. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29438046
23. Coles AJ et al. CARE-MS II investigators. *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial.* Lancet 2012 Nov 24; 380(9856): 1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61768-1. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23122650
24. Tuohy O et al. *Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015 Feb; 86(2): 208-15. doi: 10.1136/jnnp-2014-307721. Epub 2014 May 21. PMID: 24849515
25. Gerevini S et al. *Immune profiling of a patient with alemtuzumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy.* Mult Scler 2019 Jul; 25(8): 1196-1201. doi: 10.1177/1352458519832259. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30964396
26. Havrdová E et al. *No evidence of disease activity (NEDA) analysis by epochs in patients with relapsing multiple sclerosis treated with ocrelizumab vs interferon beta-1a.* Mult Scler J Exp Transl Clin 2018 Mar 12; 4(1): 2055217318760642. doi: 10.1177/2055217318760642. eCollection 2018 Jan-Mar. PMID: 29568544
27. Novi G et al. *Tailoring B cell depletion therapy in MS according to memory B cell monitoring.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020 Aug 4; 7(5): e845. doi: 10.1212/NXI.0000000000000845.
28. McCool R et al. *Systematic review and network meta-analysis comparing ocrelizumab with other treatments for relapsing multiple sclerosis.* Mult Scler Relat Disord 2019 Apr; 29: 55-61. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.040. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30677733
29. Ancau M et al. *CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date*. Expert Opin Biol Ther 2019 Aug; 19(8): 829-843. doi: 10.1080/14712598.2019.1611778. Epub 2019 May 24. PMID: 31027436
30. Salzer J et al. *Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy*. Neurology 2016 Nov 15; 87(20): 2074-2081. doi: 10.1212/WNL.0000000000003331. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27760868
31. Alping P et al. *Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients.* Ann Neurol 2016 Jun; 79(6): 950-8. doi: 10.1002/ana.24651. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27038238
32. Luna G et al. *Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies.* JAMA Neurol 2020 Feb 1; 77(2): 184-191. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3365
33. Massacesi L et al. *Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial.* PLoS One 2014 Nov 17; 9(11): e113371. doi: 10.1371/journal.pone.0113371. eCollection 2014.PMID: 25402490
34. Mancardi G, Saccardi R. *Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis*. Lancet Neurol 2008 Jul; 7(7): 626-36. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70138-8
35. Muraro PA et al. *T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis.* J Clin Invest 2014 Mar; 124(3): 1168-72. doi: 10.1172/JCI71691. Epub



2014 Feb 17
36. Nash RA et al. *High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS.* Neurology 2017 Feb 28; 88(9): 842-852. doi: 10.1212/WNL.0000000000003660. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28148635
37. Sharrack B et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT) and EBMT (JACIE). *Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE).* Bone Marrow Transplant 2020 Feb; 55(2): 283-306. doi: 10.1038/s41409-019-0684-0. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31558790
38. Sormani MP et al. *Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis*. Mult Scler 2013 Apr; 19(5): 605-12. doi: 10.1177/1352458512460605. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23012253
39. Smith AL et al. *Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions*. Neurotherapeutics 2017 Oct; 14(4): 952-960. doi: 10.1007/s13311-017-0548-5. PMID: 28653282
40. Boffa G et al. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation following alemtuzumab therapy in aggressive multiple sclerosis: A report of three cases*. Mult Scler 2020 Aug 25: 1352458520914818. doi: 10.1177/1352458520914818. Online ahead of print. PMID: 32840405
41. Rubin LG et al. Infectious Diseases Society of America. *2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host.* Clin Infect Dis 2014 Feb; 58(3): 309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
42. Filippini G et al. *Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis.* Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD001331. doi: 10.1002/14651858.CD001331. PMID: 11034713
43. Burton JM et al. *Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis.* Cochrane Database Syst Rev 2012 Dec 12; 12: CD006921. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3. PMID: 23235634
44. Weinshenker BG. *Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system.* Clin Apher 1999; 14(3): 144-8. doi: 10.1002/(sici)1098-1101(1999)14:3<144::aid-jca7>3.0.co;2-r. PMID: 10540370 Review.
45. Lublin FD et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions.* Neurology 2014 Jul 15;83(3): 278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874
46. Kappos L et al. European Study Group in Interferon beta-1b in Secondary-Progressive MS. *Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS.* Neurology 2001 Dec 11; 57(11): 1969-75. doi: 10.1212/wnl.57.11.1969. PMID: 11739811
47. Panitch H et al. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. *Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study.* Neurology 2004 Nov 23; 63(10): 1788-95. doi: 10.1212/01.wnl.0000146958.77317.3e. PMID: 15557491
48. Hartung HP et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial.* Lancet 2002 Dec 21-28; 360(9350): 2018-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X. PMID: 12504397
49. Sipe JC et al. *Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis.* Lancet 1994 Jul 2; 344(8914): 9-13. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91046-4. PMID: 7912347
50. Rice GP et al. *Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial.* Cladribine MRI Study Group. Neurology 2000 Mar 14; 54(5): 1145-55. doi: 10.1212/wnl.54.5.1145. PMID: 10720289
51. Hawker K et al. OLYMPUS trial group. *Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial.* Ann Neurol 2009 Oct; 66(4): 460-71. doi: 10.1002/ana.21867. PMID: 19847908
52. Hauser SL et al. *OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.* N Engl J Med 2017 Jan 19; 376(3): 221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002679
53. Kappos L et al. EXPAND Clinical Investigators. *Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.* Lancet 2018 Mar 31; 391(10127): 1263-1273. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29576505
54. Thakolwiboon S et al. *Disease-Modifying Therapies During the COVID-19 Outbreak: A Narrative Review of International and National Recommendations*. Int J MS Care 2020 Jul-Aug; 22(4): 151-157. doi: 10.7224/1537-2073.2020-037. Epub 2020 May 18
55. Louapre C et al. Covisep investigators. *Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis.* JAMA Neurol 2020 Jun 26; 77(9): 1-10. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2581. Online ahead of print. PMID: 32589189
56. Sormani MP et al. *An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis.* Lancet Neurol 2020; 19: 481-482. PMID: 32359409

S. Sotgiu, A. Minutolo, E. Nobile-Orazio et al.

Poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica: il primo caso clinico descritto in età pediatrica

Neurological Sciences 2020 Jul 10.
doi: 10.1007/s10072-020-04588-y. Online ahead of print

In questo studio, Stefano Sotgiu e colleghi dell'Università di Sassari e dell'Irccs Humanitas di Milano descrivono il primo caso di poliradicoloneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (PDIC) in età pediatrica. Nella sua tipica presentazione, la PDIC si manifesta più spesso nei maschi anziani come una disfunzione progressiva/recidivante dei nervi motori e sensoriali con areflessia tendinea. **Ma sono descritte anche presentazioni cliniche atipiche, come le neuropatie sensoriali pure, tra le quali la poliradicoloneuropatia sensoriale immunitaria cronica** (PSIC) rappresenta solo lo 0,5 per cento (%) di tutte le PDIC, senza che siano stati ancora segnalati casi giovanili. Il caso presentato dagli Autori riguarda una ragazza di 17 anni, giunta alla loro attenzione per una progressiva atassia sensoriale e mancanza di coordinazione delle mani. Sono state osservate areflessia tendinea e ipocinestesia diffuse, mentre la conduzione dei nervi motori e sensoriali è risultata nella norma. Le onde F erano normali nei nervi mediani e allungate nei nervi tibiali. Il riflesso H e i potenziali evocati somatosensoriali (SSEP) erano assenti. Nel liquor è stata riscontrata una cellularità normale con iperproteinorrachia. Sono state escluse neuropatie paraneoplastiche, metaboliche e paraproteinemiche.
La diagnosi di PSIC è stata fatta sulla base della presenza di sintomi sensoriali puri in una distribuzione polineuropatica, di studi di conduzione dei nervi periferici, e di due criteri di supporto (SSEP e CSF), utili come test complementari.
In conclusione, **gli Autori suggeriscono ai colleghi di considerare la PSIC nello spettro delle atassie sensoriali sporadiche dell'età pediatrica**. Di particolare rilevanza il fatto che in presenza di onde F e di conduzione dei nervi motori periferici normali, un riflesso H assente possa ulteriormente corroborare i potenziali evocati somatosensoriali nella diagnosi di PSIC. Infine, sul fronte della terapia la somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa è risultata rapidamente efficace e sicura.

M. Cappellari, G. Pracucci, S. Mangiafico et al.

Anestesia generale, sedazione cosciente e anestesia locale durante la trombectomia: tre opzioni a confronto per l'ictus acuto

Stroke 2020; 51(7): 2036-44

Anestesia generale, sedazione cosciente o anestesia locale: **qual è la migliore strategia anestetica per la trombectomia?**
Per rispondere alla domanda, Manuel Cappellari dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e colleghi di un'ampia collaborazione di istituti italiani hanno valutato gli esiti clinici di eventi ictali trattati con trombectomia e con le tre diverse metodiche, conducendo uno studio di coorte su dati raccolti prospetticamente su 4.429 pazienti arruolati nel Registro Endovascolare Ictus. Il registro riporta i dati di anestesia generale (AG) utilizzata su 2.013 pazienti, di sedazione cosciente (SC) su 1.285 pazienti e di anestesia locale (AL) su 1.131 pazienti.
I tassi di punteggio di 0-1 sulla Scala Rankin modificata a tre mesi sono stati del 32,7 per cento (%), 33,7% e 38,1% nei gruppi AG, SC e AL, rispettivamente.
Dopo aggiustamento per variabili sbilanciate, gli odds ratio (adjusted odds ratio [aOR]) sono risultati: 0,811 per AG vs. CS e 0,714 per AG vs. AL. I tassi di punteggio tra 0 e 2 sulla Scala Rankin modificata sono stati del 42,5%, 46,6% e 52,4% nei gruppi AG, SC e AL, rispettivamente, con aOR di 0,902 per AG vs. SC e 0,769 per AG vs. AL. I tassi di mortalità a tre mesi sono risultati del 21,5%, 19,7% e 14,8% nei gruppi AG, SC e AL, rispettivamente, con aOR di 0,872 per AG vs. SC e 1,235 per AG vs. AL. Le percentuali di ematoma parenchimale sono state del 9%, 12,6% e 11,3% nei gruppi AG, SC e AL, rispettivamente, con aOR di 0,380 per AG vs. SC e 0,532 per AG vs. AL. Dopo aggiustamento per le variabili predefinite (età, sesso, trombolisi, punteggio sulla National Institutes of Health Stroke Scale, tempo di insorgenza, occlusione dei grandi vasi circolatori anteriori, durata della procedura, punteggio sulla Scala Rankin modificata <1 prima dello stroke, somministrazione di antipiastrinico e anticoagulante), sono state trovate differenze tra AG e SC per quanto riguarda il punteggio sulla Scala Rankin modificata di 0-2 (aOR: 0,659) e tra AG e AL per quanto riguarda la mortalità (aOR: 1,413). **Secondo le conclusioni degli Autori, l'anestesia generale durante la trombectomia è risultata associata a esiti funzionali peggiori a tre mesi, specialmente se confrontata con l'anestesia locale.** Si raccomanda pertanto l'inclusione di un braccio di anestesia locale in futuri studi clinici randomizzati sulla strategia anestetica dell'ictus.

V. Donadio, A. Incensi, R. Liguori et al.

La biopsia cutanea potrebbe essere un utile strumento nella diagnosi differenziale tra **AMS-P** e **malattia di Parkinson** con **ipotensione ortostatica**

Movement Disorders 2020; 18 June. doi: 10.1002/mds.28126. Online ahead of print

La diagnosi differenziale tra atrofia multisistemica con parkinsonismo (AMS-P) e malattia di Parkinson con ipotensione ortostatica (MP+IO) è difficoltosa perché le due condizioni hanno quadri clinici simili. Lo scopo di questo studio, condotto da un gruppo di ricercatori di una collaborazione multicentrica, era quello di distinguere l'AMS-P dalla MP+IO mediante immunocolorazione per l'alfa-sinucleina fosforilata in modo anormale sul residuo di serina in posizione 129 (p-syn) nei nervi cutanei.

Sono così stati arruolati 50 pazienti con parkinsonismo e ipotensione ortostatica cronica: 25 di essi soddisfacevano i criteri diagnostici per la AMS-P e 25 pazienti per MP+IO.

Tutti sono stati sottoposti a una biopsia cutanea dall'area cervicale, dalla coscia e dalla gamba per analizzare l'innervazione cutanea somatica e autonomica, nonché la p-syn nei nervi cutanei.

Dai dati raccolti è emerso che la positività intraneurale per p-syn era presente nel 72 per cento dei pazienti con AMS-P, principalmente nei siti cutanei distali. **Da rilevare che i depositi di p-syn associati all'AMS-P differivano da quelli associati a MP+IO** perché riscontrati principalmente in fibre somatiche di plessi subepidermici, mentre in soli tre pazienti è stato riscontrato uno scarso coinvolgimento delle fibre autonomiche.

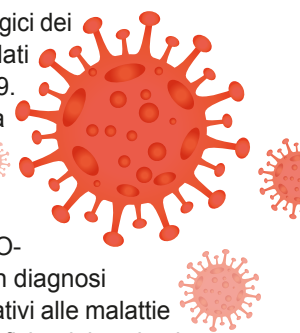
Tutti i pazienti con MP+IO hanno mostrato depositi di p-syn ampiamente distribuiti nelle fibre cutanee autonomiche di siti cutanei prossimali e distali, mentre le fibre somatiche sono risultate interessate solo lievemente in quattro pazienti. L'innervazione cutanea rispecchiava i depositi di p-syn perché l'innervazione somatica era ridotta principalmente nei casi di AMS-P. Inoltre, l'innervazione simpatica è risultata danneggiata nei soggetti con MP+IO, ma abbastanza conservata in quelli con AMS-P.

In conclusione, la p-syn nei nervi cutanei permette la differenziazione dell'AMS-P dalla MP+IO: **la AMS-P, infatti, mostra principalmente il coinvolgimento delle fibre somatiche, mentre l'innervazione autonomica resta relativamente conservata**; al contrario, la MP+IO mostra prevalenti depositi anomali di p-syn e denervazione nei nervi autonomi postgangliari.

A. Romagnolo, R. Balestrino, L. Lopiano et al.

Come le **comorbidità neurologiche** possono influire sulla gravità di Covid-19: i dati di uno studio condotto a Torino

Journal of Neurology 2020 Aug 4; doi: 10.1007/s00415-020-10123-y



La letteratura recente ha trattato diffusamente i sintomi neurologici dei pazienti colpiti da COVID-19. Tuttavia, non sono stati riportati dati completi sulle comorbidità neurologiche presistenti e COVID-19. Per questo motivo Alberto Romagnolo e colleghi dell'Università di Torino, hanno condotto uno studio per valutare la prevalenza delle comorbidità neurologiche e la loro associazione con la gravità di COVID-19, raccogliendo i dati relativi a tutti i pazienti consecutivi (N=344) ricoverati al Pronto Soccorso dell'Ospedale Molinette di Torino tra il 3 marzo e il 14 aprile 2020 con diagnosi di COVID-19. Gli Autori hanno analizzato in particolare i dati relativi alle malattie neurologiche e non, così come i dati sulle caratteristiche demografiche dei pazienti e sulla gravità di COVID-19. Hanno calcolato inoltre la prevalenza delle comorbidità neurologiche e utilizzato analisi di regressione logistica binaria multivariata per stimare l'associazione tra le malattie neurologiche e la gravità dell'infezione da Sars-CoV-2. **Dall'analisi statistica è emerso che le comorbidità neurologiche erano presenti nel 22,4 per cento dei casi: le più frequenti erano con le malattie cerebrovascolari e il deterioramento cognitivo**. La presenza di patologia neurologica è risultata associata in modo indipendente a COVID-19 grave (odds ratio [OR]: 2,305), così come il sesso maschile (p =0,001), l'età avanzata (p =0,001), le neoplasie (p =0,039) e l'ipertensione arteriosa (p =0,045). Quando la comorbidità neurologica è stata associata a comorbidità non neurologiche, l'OR per la COVID-19 grave è salito a 7,394 (p =0,005). I pazienti neurologici, in particolare quelli con patologie cerebrovascolari e cognitivamente compromessi, hanno ricevuto una più frequente indicazione al supporto respiratorio.

Le comorbidità neurologiche costituiscono un determinante significativo della gravità della COVID-19, che merita una valutazione approfondita fin dalle prime fasi dell'infezione. La vulnerabilità dei pazienti affetti da malattie neurologiche dovrebbe suggerire una maggiore attenzione e orientare questa popolazione verso uno screening virale proattivo.

IN BREVE

Un elevato contenuto di sodio nella dieta potrebbe comportare un aumento del rischio di andare incontro a patologie su base autoimmune, tra le quali la sclerosi multipla. Seppure gli studi siano ancora in fase iniziale, le evidenze suggeriscono una potenziale azione proinfiammatoria del sodio: elevati livelli di NaCl promuovono la differenziazione dei linfociti T helper in Th17, cellule che come noto svolgono un ruolo critico nell'induzione di numerose patologie autoimmuni.

L'AUTORE

Piera Parpaglioni

Redazione

NUTRIZIONE

Il ruolo del sodio nella patogenesi della SCLEROSI MULTIPLA

Evidenze e controversie

Alcuni studi degli ultimi anni suggeriscono che una dieta ad alto contenuto di cloruro di sodio (> 5 g/die) possa contribuire allo sviluppo della sclerosi multipla (SM) e di altre malattie autoimmuni attraverso l'induzione delle cellule patogene Th17 e di citochine proinfiammatorie, sebbene i meccanismi specifici dell'effetto pro-infiammatorio del sale siano ancora da chiarire (1-4). Studi sperimentali hanno dimostrato che concentrazioni elevate di NaCl promuovono la differenziazione dei linfociti T helper (Th) in Th17, cellule altamente proinfiammatorie che hanno un ruolo critico nell'induzione di molteplici malattie autoimmuni (5), e che questo processo avviene con la mediazione della chinasi 1 indotta da siero e glucocorticoidi (SGK-1) (6).

È stato dimostrato che anche un modesto aumento della concentrazione di NaCl induce l'espressione di SGK-1 e aumenta la differenziazione delle cellule Th17 in vitro e in vivo (6, 7). Molti passaggi di questi meccanismi molecolari rimangono tuttavia da chiarire.

I DATI DEGLI STUDI CLINICI

Sul fronte della sperimentazione clinica i risultati sono al momento controversi. Lo studio osservazionale condotto da Farez e coll. su 70 adulti con SM relapsing-remitting (8) ha indagato, nell'arco di due anni di follow-up, la relazione fra l'introito di sale, valutato con l'escrezione del sodio in campioni urinari, e i segni dell'attività clinica e radiologica della malattia, misurati rispettivamente con Expanded Disability Status Scale (EDSS) al basale e alla fine del follow-up, con il numero di ricadute durante i due anni dello studio, e con RM cerebrale e spinale al basale e alle visite ogni tre o sei mesi nel corso del follow-up. Una correlazione positiva tra il tasso di riacutizzazioni e l'introito di sodio è stata riscontrata dopo aggiustamento per età, genere, durata della malattia, fumo, livelli di vitamina D, BMI e trattamento. Il tasso di esacerbazioni era 2,75 volte (95% CI 1,3 a 5,8) e 3,95 volte (95% CI 1,4 a 11,2) più elevato rispettivamente nei pazienti con un'assunzione di sale media (tra 2 e 4,8 g/die) e alta (>4,8 g/die) rispetto a quelli con un'assunzione bassa (< 2 g/die). Gli individui con l'introito di sale più elevato avevano anche una probabilità 3,4 volte maggiore di sviluppare una nuova lesione alla RM e in media avevano otto lesioni T2 in più.

Nell'ambito dello studio BENEFIT (Betaferon/Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis For Initial Treatment), trial randomizzato e controllato che metteva a confronto il trattamento precoce o ritardato con interferone beta-1b in 465 pazienti con CIS (sindrome clinicamente isolata), i ricercatori hanno inoltre indagato se l'introito elevato di sale (misurato con i livelli di sodio nelle urine delle 24 ore) fosse associato con un passaggio più rapido da CIS a SM e con il grado di attività e di disabilità della malattia. In base ai risultati raccolti nei 5 anni di follow-up, l'assunzione di sale non influiva sul decorso o sull'attività della SM (9).

Un ampio studio prospettico che ha preso in esame oltre 80mila partecipanti al Nurses' Health Study (NHS) 1984-2002 e oltre 94mila del NHSII (1991-2007)

non ha evidenziato associazioni tra l'assunzione totale giornaliera di sodio con la dieta e il rischio di sclerosi multipla (10). L'introito di NaCl è stato misurato tramite un food frequency questionnaire (FFQ) somministrato alle partecipanti ogni 4 anni, e questo può costituire un limite dello studio poiché l'FFQ tende a sottostimare la quantità effettiva di sale e, come ammettono gli Autori, il gold standard è la misurazione del sodio nelle urine delle 24 ore (tuttavia non praticabile nell'ambito di una indagine epidemiologica come quella in oggetto). Altri limiti dello studio, la partecipazione solo femminile (una mole di dati evidenzia che l'assunzione di sale è più elevata tra gli uomini), l'appartenenza del 95% delle partecipanti alla razza caucasica e la valutazione limitata all'età adulta, senza possibilità di verificare una eventuale esposizione a dosi elevate nell'infanzia o nell'adolescenza. Lo studio non ha inoltre valutato (sui 479 nuovi casi di SM rilevati nell'arco temporale dell'indagine) i cambiamenti della malattia, ovvero la possibilità che l'eccesso di sodio possa peggiorarne il decorso. Gli stessi Autori mostrano cautela sui risultati ottenuti, e non escludono che il sodio possa essere implicato nello sviluppo di altre malattie autoimmuni.

Gli esempi di studi qui riportati evidenziano la necessità di mettere in atto trial clinici ampi e ben disegnati per comprendere meglio gli effetti di un elevato consumo di sale sulle risposte immunitarie e il loro impatto sull'attività della malattia, e di analizzare attraverso studi clinici controllati se la riduzione del sale nella dieta comporti benefici nella SM e in altre malattie autoimmuni, poiché questo potrebbe essere un trattamento complementare fattibile e a basso costo (3).

Bibliografia

1. Scrivo R, Perricone C, Altobelli A et al. *Dietary habits bursting into the complex pathogenesis of autoimmune diseases: the emerging role of salt from experimental and clinical studies*. Nutrients 2019; 11: 1013.
2. Zostawa J, Adamczyk J, Sowa P, Adamczyk-Sowa M. *The influence of sodium on pathophysiology of multiple sclerosis*. Neurol Sci 2017; 38: 389-98.
3. Hucke S, Wiendl H, Klotz L. *Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis.* Mult Scler 2016; 22: 133-9.
4. Sanchez JMS, DePaula-Silva AB, Libbey JE, Fujinami RS. *Role of diet in regulating the gut microbiota and multiple sclerosis.* Clin Immunol 2020. doi: 10.1016/j.clim.2020.108379. Online ahead of print.
5. Kleinewietfeld M, Manzel A, Witze J et al. *Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells.* Nature 2013; 496: 518-22.
6. Wu C, Yosef N, Thalhamer T et al. *Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1*. Nature 2013; 496: 513-7.
7. Rostami A, Ciric B. *Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination*. J Neurol Sci 2013; 333: 76-87.
8. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI et al. *Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 26-31.
9. Fitzgerald KC, Munger KL, Hartung HP et al. *Sodium intake and multiple sclerosis activity and progression in BENEFIT*. Ann Neurol 2017; 82: 20-9.
10. Cortese M, Yuan C, Chitnis T et al. *No association between dietary sodium intake and the risk of multiple sclerosis.* Neurology 2017; 89: 1322-9.

la NEUROLOGIA italiana

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER
Basta iscriversi al sito www.neurologiaitaliana.it

Oppure comunicare il proprio indirizzo di posta elettronica a info@medicoepaziente.it

Atrofia muscolare spinale

Una svolta per i pazienti grazie alla **terapia genica**

● Se fino a qualche anno fa la diagnosi di atrofia muscolare spinale (SMA) pendeva sul capo dei pazienti e dei loro familiari come una spada di Damocle, oggi assistiamo a **una svolta nel trattamento che non ha precedenti e che in futuro potrà consentire di cambiare la storia clinica di una patologia**, considerata incurabile. Se ne è parlato in occasione di un webinar lo scorso 29 settembre organizzato da FamiglieSMA, in collaborazione con l'Osservatorio Malattie Rare e con il contributo non condizionato di Novartis Gene Therapies. L'evento è stata l'occasione per fare il punto sulle attuali soluzioni terapeutiche nei confronti di una patologia che rappresenta ancora oggi la prima causa genetica di morte infantile a livello mondiale.

Fino a questo momento gli approcci terapeutici erano esclusivamente di tipo sintomatico, consentendo in questo modo di alleviare la gravità dei sintomi. I progressi compiuti in questi anni hanno permesso di ampliare le prospettive di cura, e la ricerca si è focalizzata sui meccanismi che sottendono la patologia e sulle potenzialità offerte dalla terapia genica. Con quest'ultima infatti è possibile introdurre per mezzo di un vettore virale adeno-associato, la copia corretta del gene SMN1 difettoso; in questo modo l'organismo diventa in grado di sintetizzare la proteina SMN (survival motor neuron) responsabile della sopravvivenza dei motoneuroni. Molta fiducia è riposta nella terapia genica, per la quale resta comunque fondamentale la diagnosi precoce. A quest'ultimo proposito, **la comunità dei pazienti auspica che a breve la SMA venga inserita nelle patologie che possano accedere allo screening prenatale esteso, e successivamente inclusa nei nuovi LEA.**

Neoplasie del distretto cervico-cefalico

La **prevenzione** parte dai **giovani**

● Sensibilizzare verso la conoscenza e la prevenzione dei tumori testa-collo è la mission dell'Associazione italiana di oncologia cervico-cefalica (AIOCC). Un impegno che si conferma anche quest'anno con due iniziative di rilevanza sociale che troveranno la piena realizzazione nel corso del 2021. **In occasione della Make Sense Campaign 2020, è stato presentato un progetto destinato alle scuole secondarie di primo grado** con l'intento di sensibilizzare gli adulti di domani sui fattori e sugli stili di vita che possono migliorare la prevenzione. Nel corso di quest'anno e per il prossimo, ai giovani studenti coinvolti verrà distribuito materiale interattivo in modo da stimolare il confronto e la discussione in aula, con l'obiettivo di dare vita a un processo di educazione alla salute. Non solo prevenzione, l'iniziativa punta anche a far conoscere le neoplasie del distretto cervico-cefalico, di cui forse ancora poco di parla, in modo che i ragazzi possano veicolare un'informazione scientificamente corretta anche in ambito familiare.

Il 2021 vedrà concretizzarsi poi anche l'altra iniziativa AIOCC. A seguito del primo incontro preliminare dello scorso anno, a cui hanno preso parte le Associazioni AILAR, FAVO (sezione Lombardia), La lampada di Aladino Onlus, Tra capo e collo e AMOS, **AIOCC si fa promotore di un network di associazioni** nazionali di volontariato che assistono pazienti affetti da patologie tumorali del distretto testa-collo, con il proposito di ottenere un maggiore riconoscimento anche a livello politico. I due progetti sono realizzati con il supporto non condizionato di Bristol-Myers Squibb.

Malattia di Pompe

Nuova **terapia sperimentale** al vaglio dell'**EMA**

● Ai primi di ottobre, l'Agenzia regolatoria europea ha accolto la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione per una nuova terapia sperimentale destinata ai pazienti affetti da malattia di Pompe. **Si tratta di avalglucosidasi alfa (Sanofi), un trattamento enzimatico sostitutivo di lungo periodo,** che nel Regno Unito ha già ottenuto la designazione di "promising innovative medicine", e negli Stati Uniti, di "breakthrough therapy" e conseguente procedura fast track di approvazione. La richiesta presentata all'EMA si basa sui risultati degli studi clinici COMET e mini-COMET.

Lo studio clinico di fase 3 COMET, randomizzato, in doppio cieco, head to head, ha valutato la sicurezza e l'efficacia di avalglucosidasi alfa rispetto ad alglucosidasi alfa (standard di cura attuale) in pazienti con malattia di Pompe a esordio tardivo, mentre lo studio mini-COMET di fase 2 in pazienti con esordio infantile, precedentemente trattati con alglucosidasi alfa.

Avalglucosidasi alfa è specificamente disegnata per migliorare la penetrazione dell'enzima nelle cellule dei muscoli per distruggere le molecole di glicogeno e aiutare a intervenire sulla compromissione respiratoria così come sulla diminuzione della forza e della funzione muscolare, che nell'insieme costituiscono manifestazioni critiche della malattia di Pompe.

Avalglucosidasi alfa è attualmente oggetto di studi clinici, pertanto il suo profilo di efficacia e sicurezza non è stato ancora valutato da parte delle Agenzie regolatorie internazionali.

parson a base di **Parkininax®**: un promettente mix sinergico per favorire il **benessere mentale**

Lo stress ossidativo ha un ruolo primario in numerose patologie neurodegenerative correlate all'invecchiamento, tra cui la malattia di Parkinson (MP). Il meccanismo della MP è complesso e multifattoriale: alla base vi è la perdita di dopamina a livello cerebrale e un aumento della produzione mitocondriale di radicali liberi dell'ossigeno.
Negli ultimi anni si è sviluppato un filone di ricerca volto a esplorare le potenziali proprietà antiossidanti e neuroprotettive di alcuni composti di derivazione vegetale (Tabatabaei-Malazy O et al. Diabetes Metab Disord 2015; Srivastav S et al. Biomed Pharmacother 2017). In particolare, un recente lavoro condotto da ricercatori italiani (Orlando G et al. Antioxidants, 2019) ha voluto indagare le potenzialità di applicazione di Parkininax®: miscela sinergica di piante officinali e coenzima Q10 che si configurano nell'ambito della protezione del sistema nervoso. Per analizzare le proprietà delle tre specie officinali in miscela (si è escluso il coenzima Q10 in quanto ben noto in letteratura) è stato utilizzato un modello sperimentale di neurotossicità in neuroni di ratto HypoE22 e campioni di striato stimolati con 6-idrossidopamina; quest'ultima è un noto promotore dei processi di degenerazione cellulare. Gli effetti sono stati valutati analizzando biomarker specifici di citotossicità e di stress ossidativo/nitosativo, quali lattato deidrogenasi (LDH), nitriti e 8-iso-prostaglandina F2alfa sia dopo somministrazione dei singoli estratti che dopo la somministrazione di Parkininax®. Per completare l'analisi è stata valutata anche la velocità di turnover della dopamina. I risultati hanno mostrato una maggiore efficacia dell'associazione rispetto ai singoli fitoestratti nel contrastare l'upregulation della LDH e dei nitriti e nel ridurre il turnover di dopamina a livello dello striato. Si evidenzia dunque un'azione sinergica dei tre fitoestratti che costituisce il razionale per il suo impiego al fine di potenziare gli effetti dei singoli componenti. Parkininax®, contenetente appunto i 3 fitocomplessi miscelati e il coenzima Q10, è il costituente principale di parson® (Cristalfarma), un integratore alimentare che ulteriormente aggiunge vitamina C ed E a completare la formula di prodotto, indicato per favorire il benessere mentale e le funzionalità del sistema nervoso.

FILOSOFIA DELLA MEDICINA

Un viaggio nell'arte attraverso il cervello

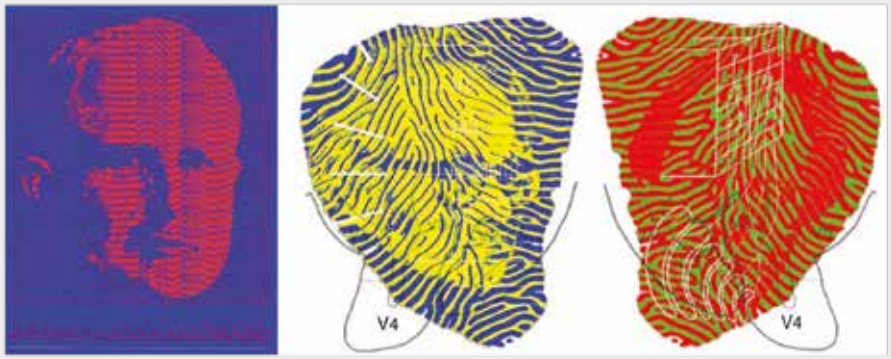
Brain and Art è un libro di filosofia della medicina che riesce a dare una risposta supportata da dati scientifici alle tante domande che possono sorprendere il medico nella pratica clinica di ogni giorno, lasciandolo a volte senza risposte.
In questo volume della Springer (https://doi.org/10.1007/978-3-030-23580-2_1) diciassette ricercatori italiani e stranieri raccolti dall'Editor in chief Bruno Colombo del Dipartimento di Neurologia del San Raffaele di Milano forniscono validi elementi d'interpretazione del legame che intercorre fra le manifestazioni gnosiche e prassiche di varie alterazioni neurologiche e l'arte.

L'arte di essere medici. Arte intesa come cultura della vita che, come diceva Paul Klee nell'800, non riproduce ciò che vediamo, ma piuttosto è ciò che ci consente di vedere, una capacità perduta che dovrebbe invece appartenere alla figura di un medico che l'Editor del volume reclama nel primo capitolo dall'emblematico titolo "L'arte di essere medici": uno scienziato umanista capace di empatia verso il paziente e in grado di vedere la sua malattia come un'interruzione del suo continuum vitale che porta a perdita, totale o parziale, dei suoi confini fisici e psicologici.

E se, come diceva Ippocate, *ars longa, vita brevis*, l'arte può diventare estensione delle funzioni cerebrali, capace di prolungare la nostra breve esistenza oltre i suoi limiti grazie alla percezione della bellezza che, come diceva Stendahl, la lega, a sua volta, al benessere e alla felicità, in un'esperienza estetica di piacere per i sensi e l'intelletto.

Gratificazione e compenso. La risposta del sistema nervoso all'arte, spiega il neurologo Marco Aguggia nel terzo capitolo, è legata all'attivazione dei circuiti di gratificazione e compenso dello striato ventrale e dell'accumbens fino a quelli del putamen ventromediale, estendendosi alla corteccia prefrontale e orbitofrontale, all'amigdala e ai nuclei mesencefalici dopaminergici.
Grazie alla plasticità neuronale il cervello ha appreso nei millenni come trarre piacere dagli stimoli estetici, un fenomeno studiato per la prima volta in Inghilterra nella prima decade del secolo appena trascorso presso il London University College dove è stata fondata la disciplina di neuroestetica, il cui padre è Semir Zeki che ha spiegato tramite risonanza magnetica funzionale come la musica, il disegno, la poesia, la danza e le altre forme d'arte possano attivare i circuiti delle emozioni e del piacere.

Le arti figurative e la musica. Il libro offre una puntuale disamina delle patologie neurologiche capaci di alterare questi circuiti: dallo stro-



ke, alla demenza, all'epilessia, alla sclerosi multipla, all'emicrania ecc. presentando casi clinici emblematici come quello di De Chirico il grande artista, affetto da epilessia, che chiamava febbre spirituale la sintomatologia visiva negativa riferendola alle forme geometriche distorte che incorporava nei suoi quadri prendendole a prestito dai suoi accessi di aura visiva.

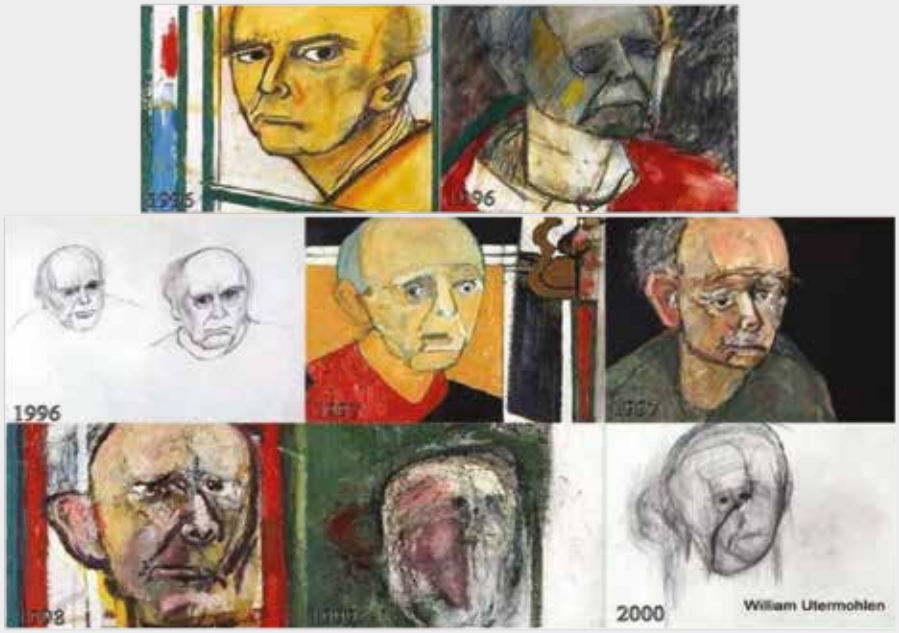
Altrettanto interessante il caso del pittore Anton Radersheidt che, dopo uno stroke che gli aveva provocato un'emianopsia omonima sinistra con emineglet, disorientamento spaziale e grave prosopagnosia, cambiò completamente stile di pittura focalizzandosi sugli autoritratti nel tentativo di un'autoterapia che gli consentisse di recuperare il controllo delle abilità pittoriche perdute.

Medesima esperienza ha vissuto il pittore Reynold Brown, colpito da stroke all'emisfero destro che passò dal disegno a fumetti, di figure o di volti a quello di paesaggi, usando la mano opposta a quella usata prima dell'evento ictale. Un altro pittore a cui era accaduta la stessa cosa, Frederik Reutersward, così descriveva la sua capacità di essere riuscito a dipingere con la mano controlaterale: "*È meraviglioso. Non è un handicap. La mano sinistra immagina e il mio spirito creativo si è spostato dentro di lei*". Ovviamente il volume è arricchito da un'ampia iconografia a colori che illustra puntualmente quanto descritto nel testo. Ancor più ricca la bibliografia, suddivisa capitolo per capitolo. Forse, in un'era di prorompente interattività online come l'attuale, l'unico suggerimento che si potrebbe dare agli Autori è che, qualora venisse realizzata una versione e-book da fruire in rete, sarebbe interessante abbinarla a un'App che offra la possibilità di ascoltare i brani musicali indicati nell'ottavo capitolo su musica e neuroscienze dove si riportano le opere che, da Mozart a Verdi, hanno cercato di rappresentare determinate patologie neuropsichiatriche o le musiche dotate di una vera e propria valenza terapeutica di cui ha parlato pure Shakespeare nel Mercante di Venezia o che gli sciamani senegalesi usano da secoli come una sorta di elettroshock acustico nell'epilessia suonando con particolari tamburi ritmi tramandati di generazione in generazione.

A cura di Cesare Peccarisi

Those who suffer from a disease will benefit, but also the doctor, and especially the neurologist, who will be in a position to humanise and bring to life the special and unique relationship which is created between a doctor and a patient.

Bruno Colombo



MP edizioni

Medico e paziente | Medico e paziente Nutrizione | La Neurologia italiana | AlgosFlogos

CREDERE NELLA SCIENZA SIGNIFICA CREDERE NEL FUTURO

Umberto Veronesi

Assicurati tutti i numeri delle nostre riviste

ABBONATI SUBITO O RINNOVA L'ABBONAMENTO!

15,00 euro
Medico e Paziente

25,00 euro
Medico e Paziente
+
La Neurologia Italiana

Le modalità di pagamento sono le seguenti

Bollettino di c.c.p. n. 94697885
intestato a:
M e P Edizioni - Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano

Bonifico Bancario
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT41V0503401691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

Carta di credito
Collegandosi al sito
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it