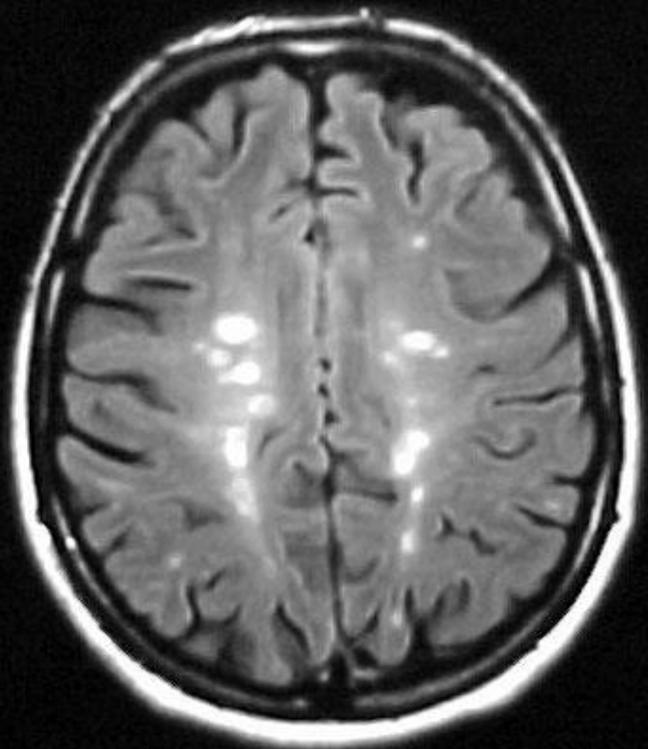
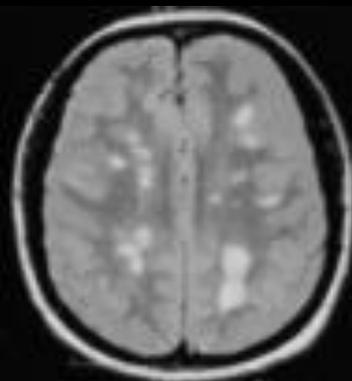


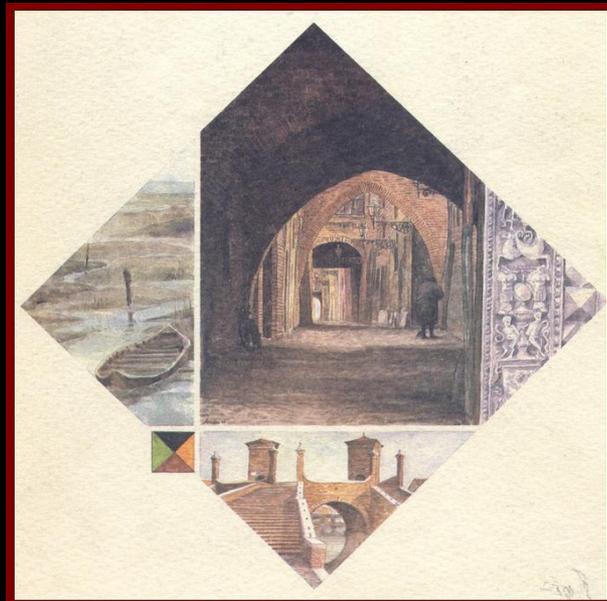
# SCLEROSI MULTIPLA

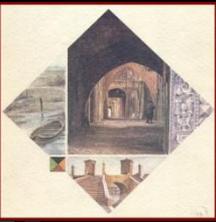


**MALATTIA  
DEMIELINIZZANTE  
CRONICA DEL SISTEMA  
NERVOSO CENTRALE**



**ENRICO GRANIERI  
2015-2016**

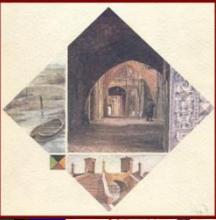




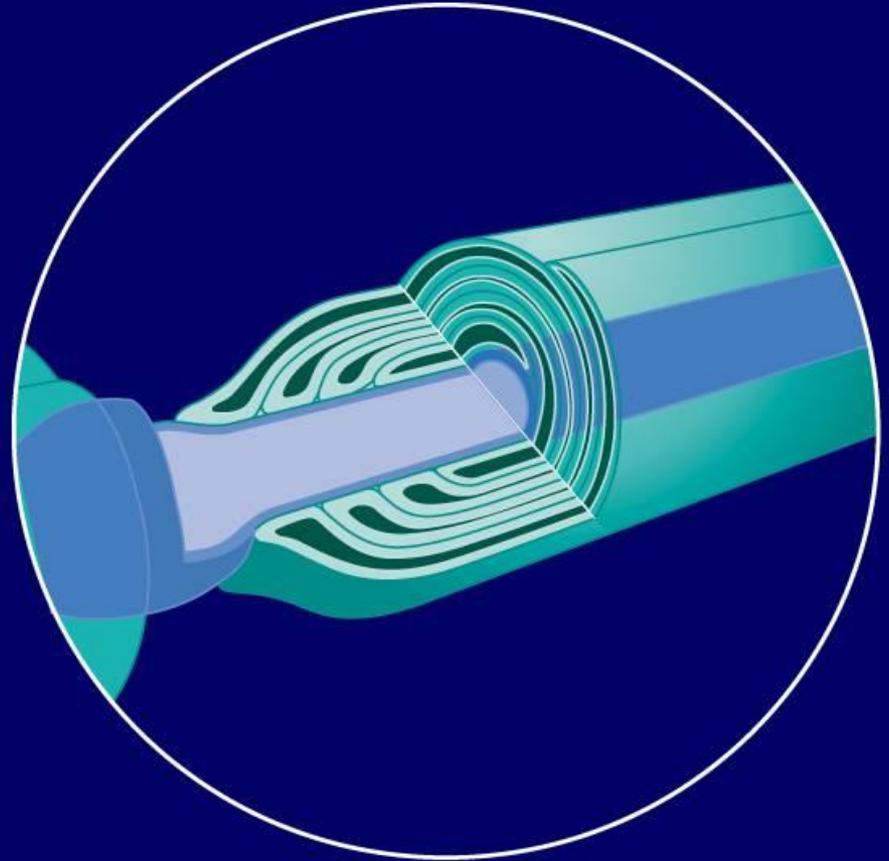
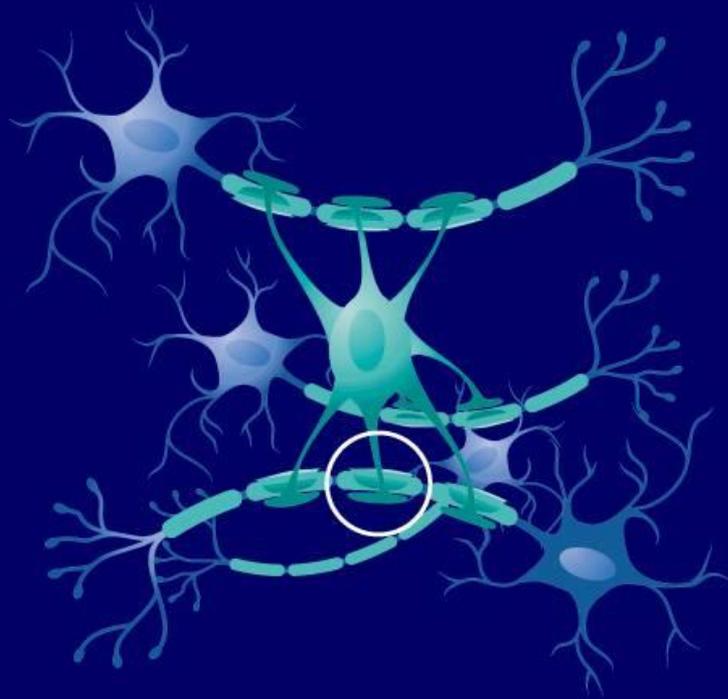
# Beautiful Day Filmato sulla malattia accompagnato dalla canzone degli U2 [Beautiful Day - World MS Day Video U2 - YouTube](https://www.youtube.com/watch?v=pXWihqmEjO0)

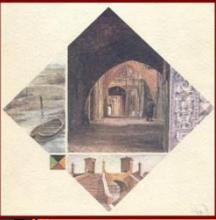
<https://www.youtube.com/watch?v=pXWihqmEjO0>





# GUAINA MIELINICA



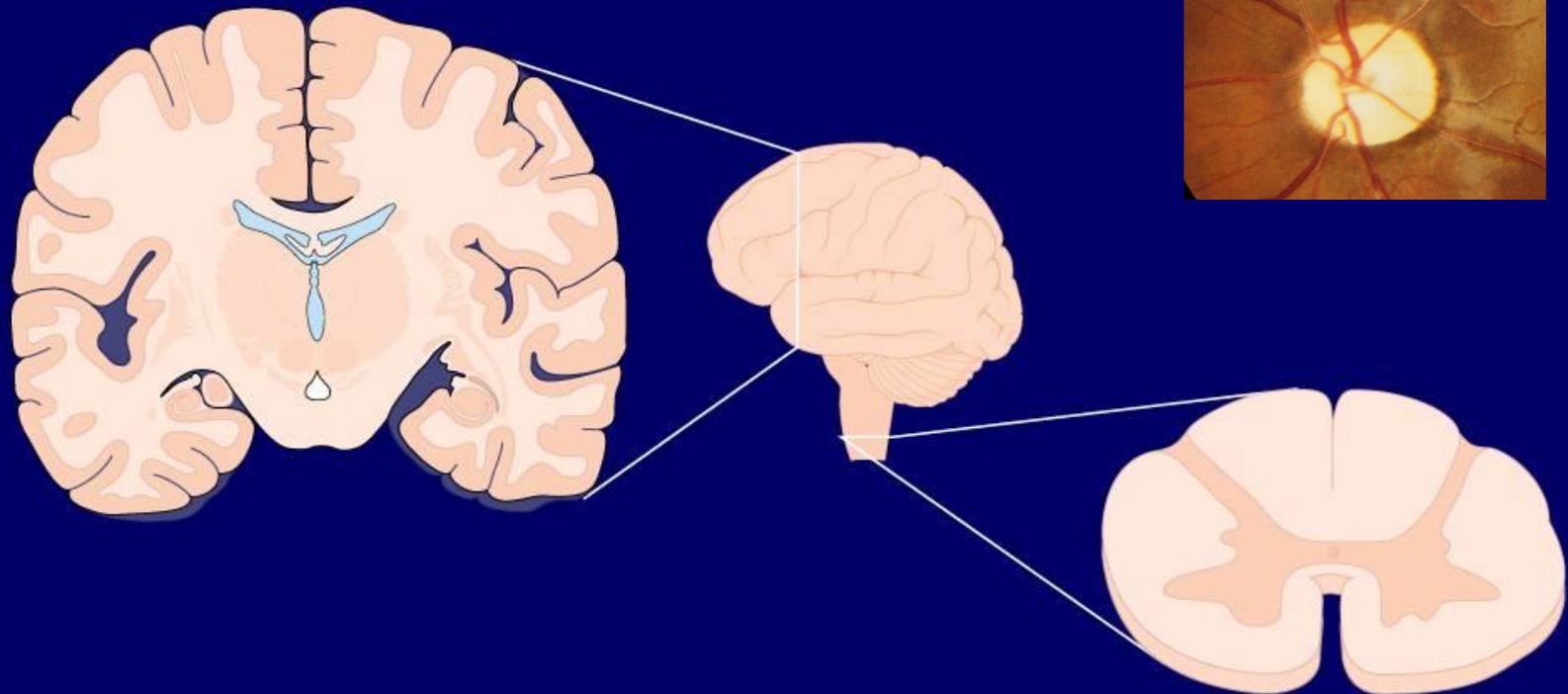


# MIELINA

- Mielina centrale → oligodendrociti
- Mielina periferica → cell. di Schwann
- Nervo ottico → mielina centrale

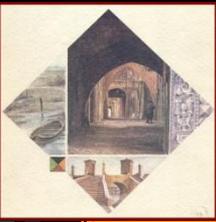


# INTERESSA LA SOSTANZA BIANCA



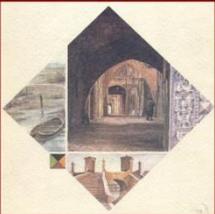
**Nervo ottico**





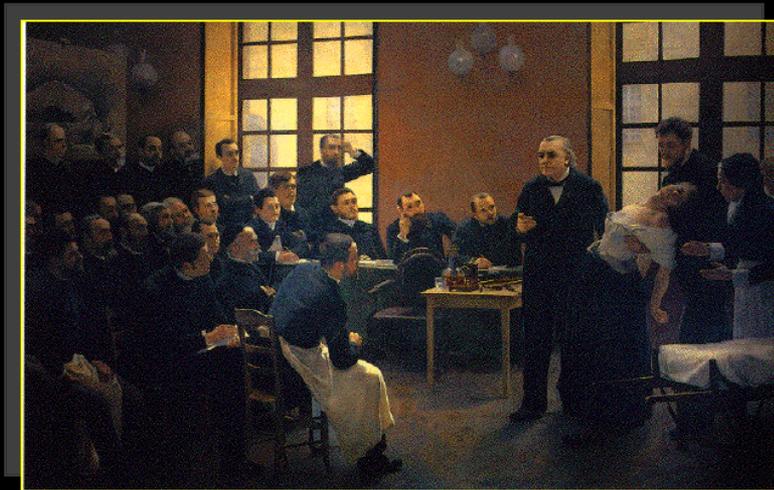
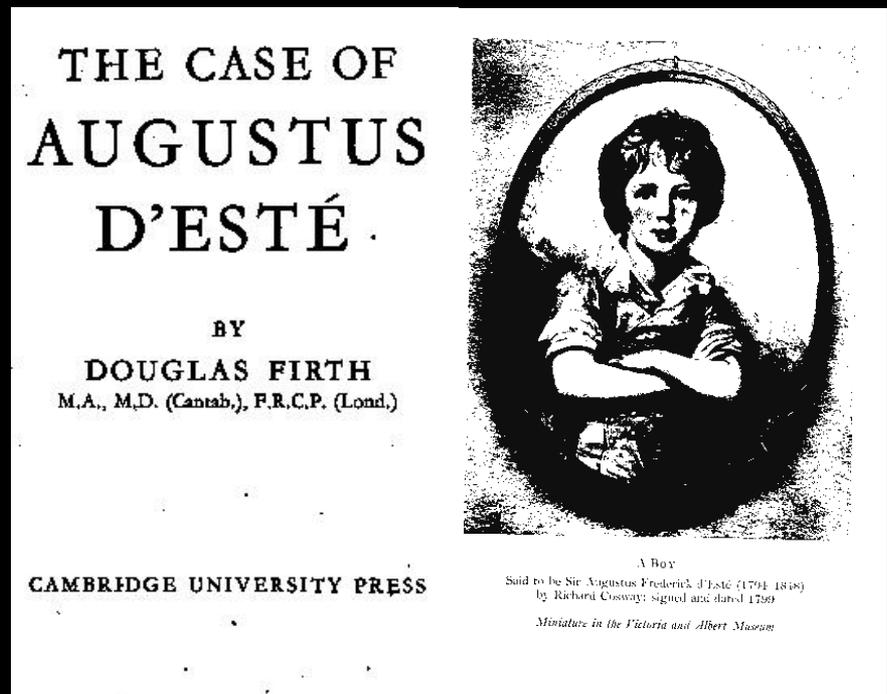
# NOSOGRAFIA

- Molte malattie del SNC comportano sofferenza della mielina
- Il termine **malattia demielinizzante** si riferisce a gruppo di patologie infiammatorie ( autoimmune) caratterizzate da perdita della mielina con o senza danno assonale secondario

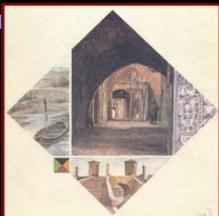


# SCLEROSI MULTIPLA

- Descritta per la prima volta da Charcot e Vulpian nel 1866



**SCLEROSI A  
PLACCHE**



iska fallet 1873, det första kanadensiska fallet för första amerikanska 1878 [4], således en spridning internationellt. År 1884 föreslog Pierre Marie för första gången att MS orsakades av en infektion [15], en idé som än idag förfäktas, bland andra av den kände amerikanske neuroepidemiologen John F Kurtzke. Tiden kring 1800 innebar en utveckling av handelsresor, t ex till Fjärran Östern – dessutom började den industriella revolutionen vid denna tid. Europa utvecklades till ett slagfält, och tusentals soldater förflyttade sig över stora områden.

Enligt detta resonemang skulle alltså ett nytt infektiöst agens ha kunnat uppträda runt 1830, på samma sätt som HIV/aids plötsligt »uppstod» omkring 1980 som en ny sjukdomsentitet. Konklusionen i denna artikel, snart tjugo år gammal, blev att mycket talade för att MS inte bara var ett nytt koncept utan de facto en ny sjukdom som uppstod på 1800-talet. Man hoppades att hypotesen om ett retrovirus som orsak skulle bekräftas i en nära framtid. Så blev nu inte fallet. Men jakten på MS-gåtans lösning fortsätter.

**Anne-Marie Landtblom**

docent, överläkare i neurologi, medicinska specialistkliniken, Lasarettet, Motala  
anne-marie.landtblom@lio.se

**Enrico Granieri**

professor, överläkare i neurologi, Clinica Neurologica, Ospedale S:a Anna, Ferrara, Italien

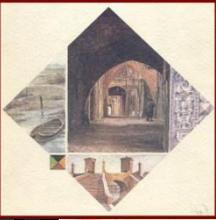
**Sten Fredrikson**

professor, överläkare i neurologi, neurologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge



**FIGUR 5.**  
Titelsida i dr Firths bok om Augustus d'Este.





THE CASE OF  
AUGUSTUS  
D'ESTÉ

BY  
DOUGLAS FIRTH  
M.A., M.D. (Cantab.), F.R.C.P. (Lond.)

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

IL CASO DI  
AUGUSTO  
D'ESTE

IL CASO DI  
AUGUSTO  
D'ESTE

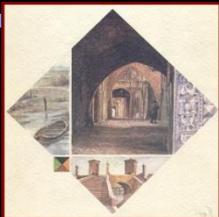
DI  
DOUGLAS FIRTH

Edizione italiana a cura di  
ENRICO GRANIERI

Traduzione a cura di  
PATRIK FAZIO

Testo inglese a fronte

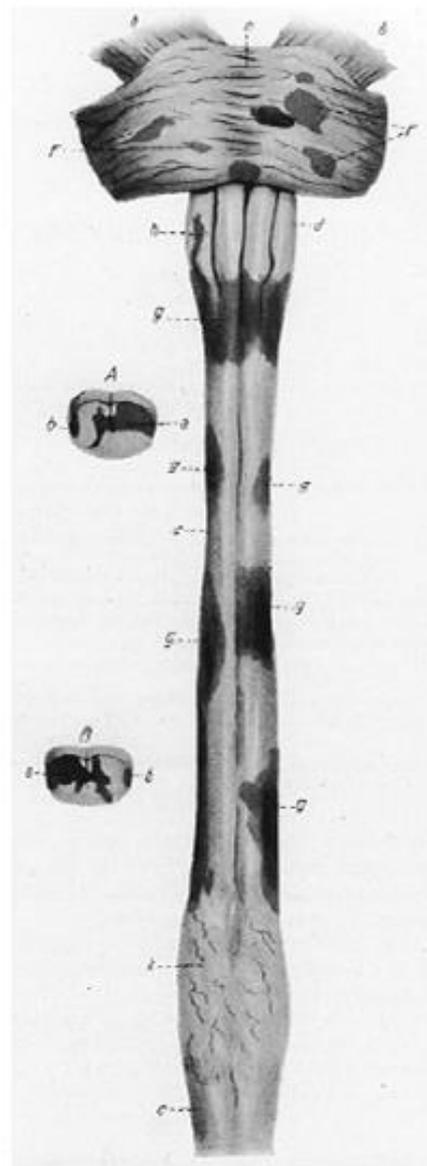
UnifePress



på normalt sätt. Jag kunde ännu en gång gå ut och promenera.»

Snart kunde sir Augustus inte längre delta i jakter eller dansa vid baler. År 1828 hade han svårigheter att gå på ojämnt underlag och i trappor, och han beskriver fortsatta smärtsamma känselsymtom och fatiguer [1-4]. Han fortsatte emellertid sin militära karriär fram till dess att han utvecklade urinretention. Han fick så småningom förstoppning och beskriver en enskild episod med anal inkontinens. Dagboken berättar också att han vid ett semesteruppehåll i Ramsgate upptäckte att han blivit impotent. Därefter följer beskrivningar av en mångfald behandlingssejourer på Europas olika kurorter, medicinska konsultationer, ordinationer och behandlingsförsök, bland annat med »elektrifiering» år 1830.

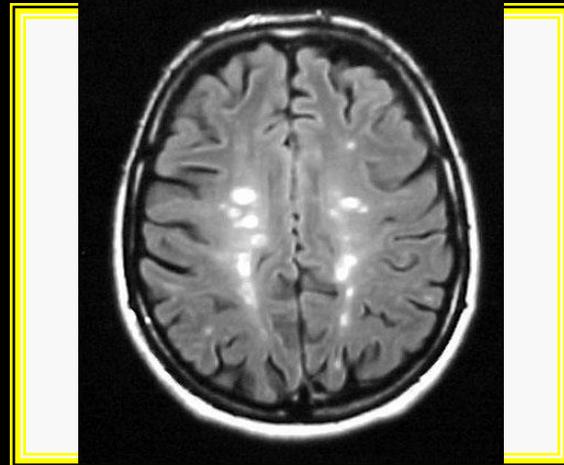
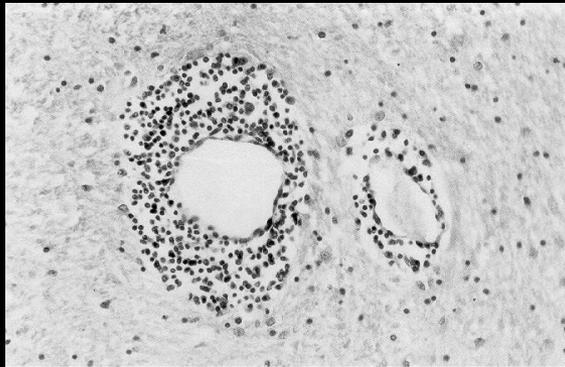
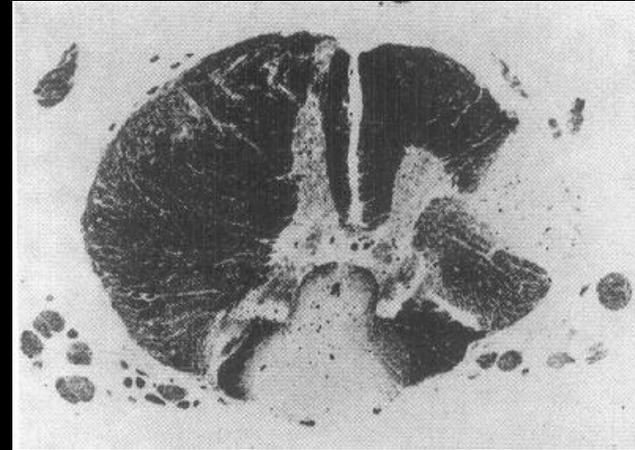
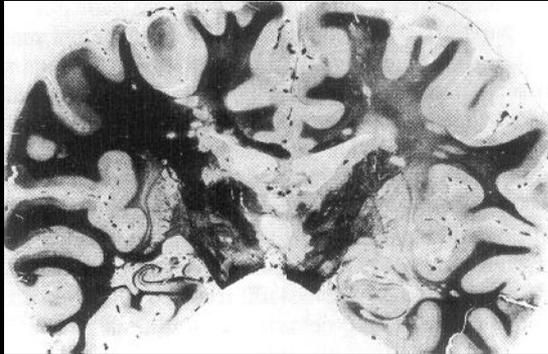
Delar av dagboken fattas, men i de granskningar som Granieri [1] och Firth [2] utfört finner man indikationer på att sir Augustus också led av balansproblem, ataxi och skov med känselstörning nedom midjan. Han beskrev nattlig spasticitet. År 1843 drabbades han, utöver de mer kontinuerliga störningarna, av ett akut yrseltillstånd samt påtagligt nedsatt motorisk koordination. Han behövde nu en käpp för att förflytta sig, men förbättrades senare långsamt från dessa symtom. Snart gick sjukdomen dock över i en långsam progressiv form med överlagrade skov, vilket bland annat ledde till att han förlorade funktionen i armarna. Under sina sista år var han rullstolsbunden. I december 1848 avled Augustus d'Este vid en ålder av 54 år, ogift och utan ättlingar. Han hade lidit av en initialt skovvis förlöpande neurologisk sjukdom, som med tiden övergick i ett tillstånd av gradvis progredierande multifokal funktionsnedsättning (Figur 2). MS-sjukdomen hade vid denna tidpunkt ännu inte identifierats.



FIGUR 3.  
Avbildning av ryggmärg med »sklerotiska härdar», ur Carswells patologiska anatomi.

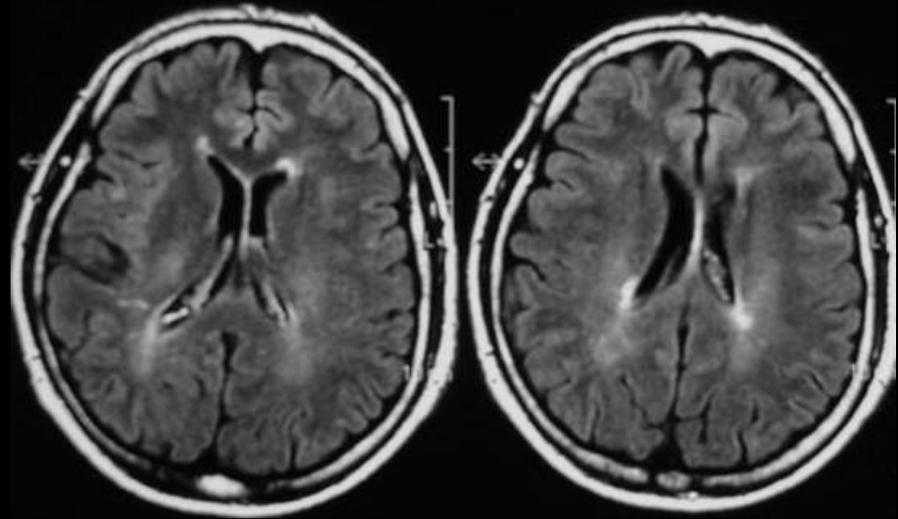
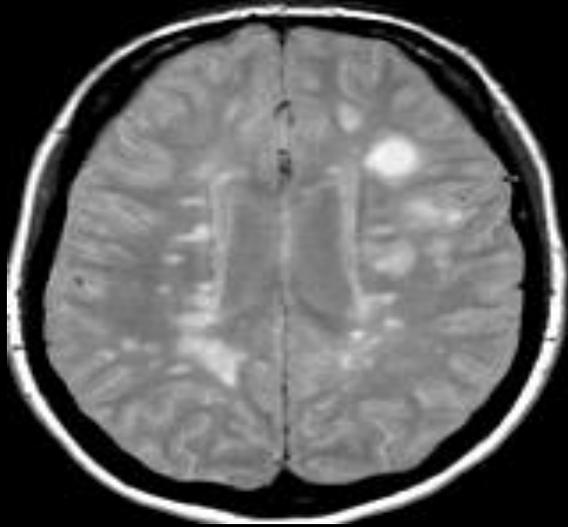


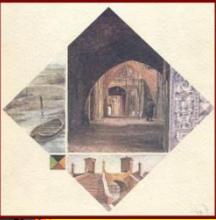
# SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



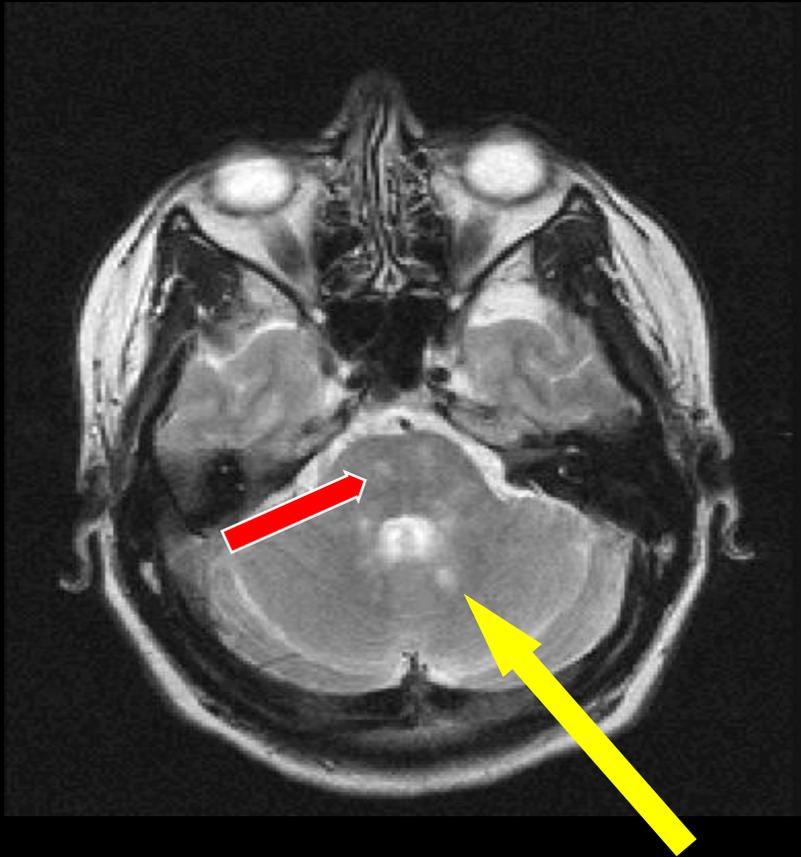


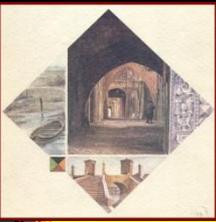
# **SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE**



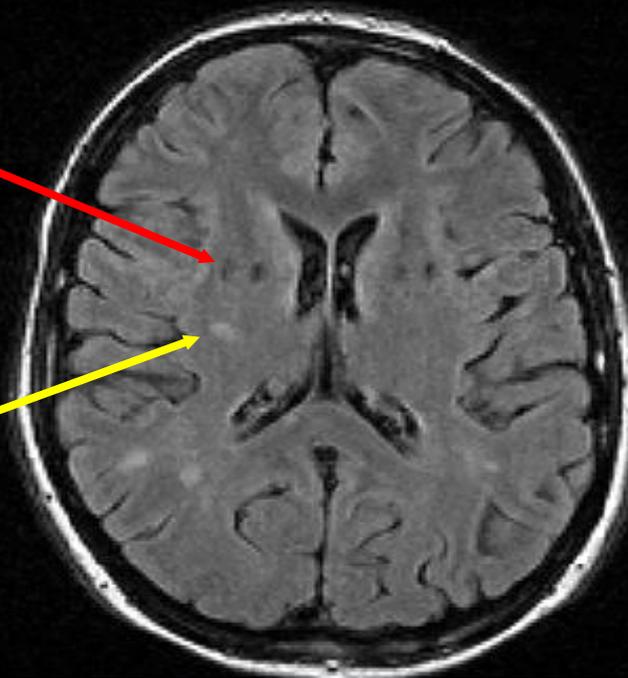


# SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE

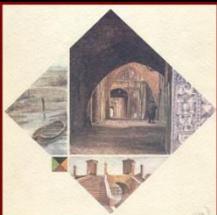




# **SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE**

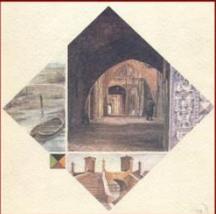


**DISSEMINAZIONE SPAZIALE e TEMPORALE  
delle LESIONI**



# SCLEROSI MULTIPLA

- Malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale con danno assonale precoce
- Dopo i traumi cranici è la più frequente responsabile di disabilità nel giovane adulto
- Eziologia ignota
- Patogenesi autoimmune



# SCLEROSI MULTIPLA

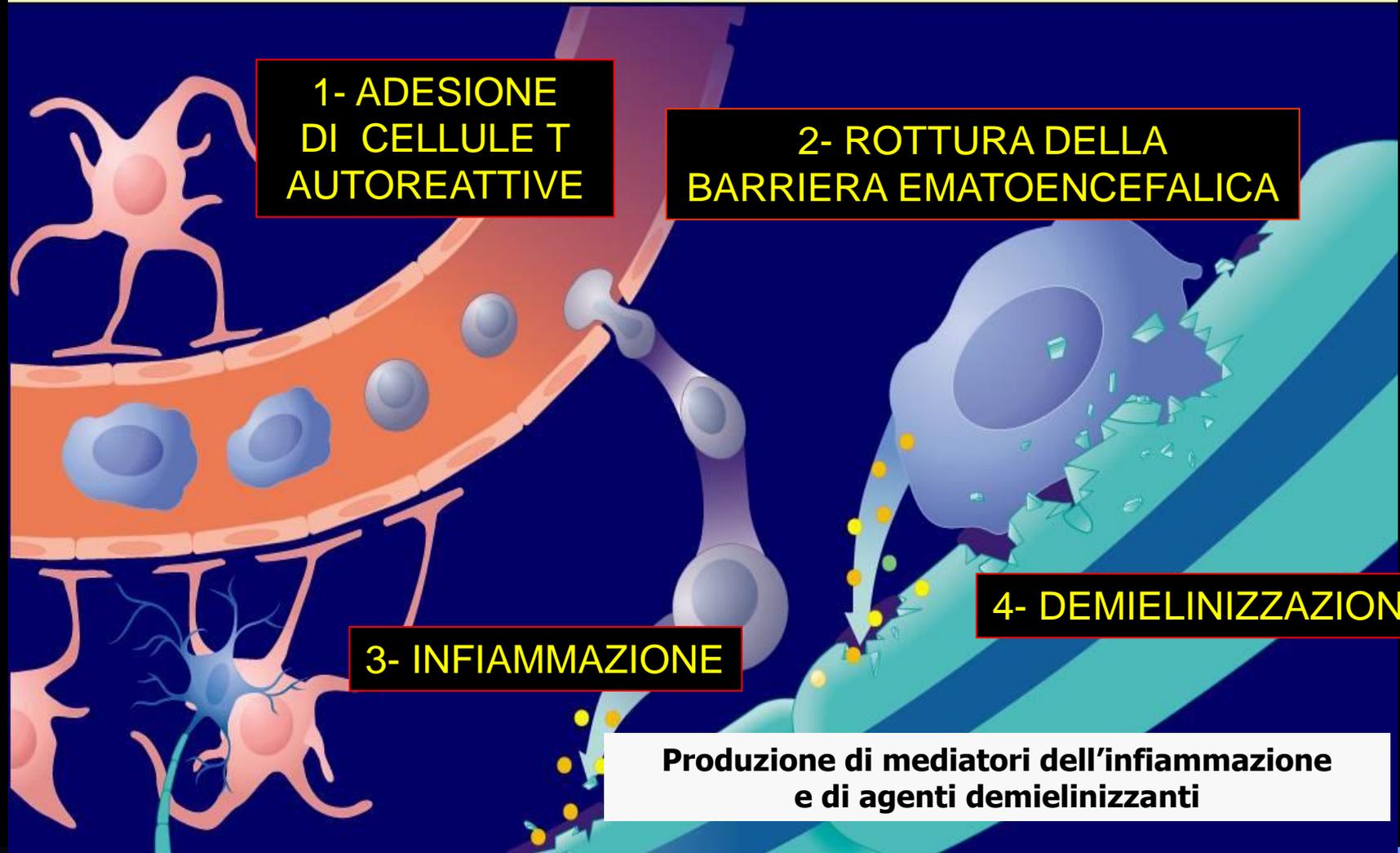
1- ADESIONE  
DI CELLULE T  
AUTOREATTIVE

2- ROTTURA DELLA  
BARRIERA EMATOENCEFALICA

3- INFIAMMAZIONE

4- DEMIELINIZZAZIONE

Produzione di mediatori dell'inflammatione  
e di agenti demielinizzanti





# SCLEROSI MULTIPLA

## PATOGENESI



**Circolazione sistemica**

**Anticorpi demielinizzanti**

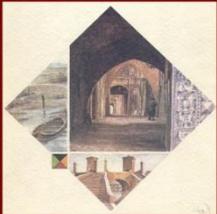
**Cellula T autoreattiva**

**Metalloproteinasasi della matrice**

**Barriera ematoencefalica**

**ADESIONE**

Molecole di adesione  
(VCAM-1, ICAM-1 + E-selettina)



# SCLEROSI MULTIPLA



Chi?

Cosa?

# SM



Dove?

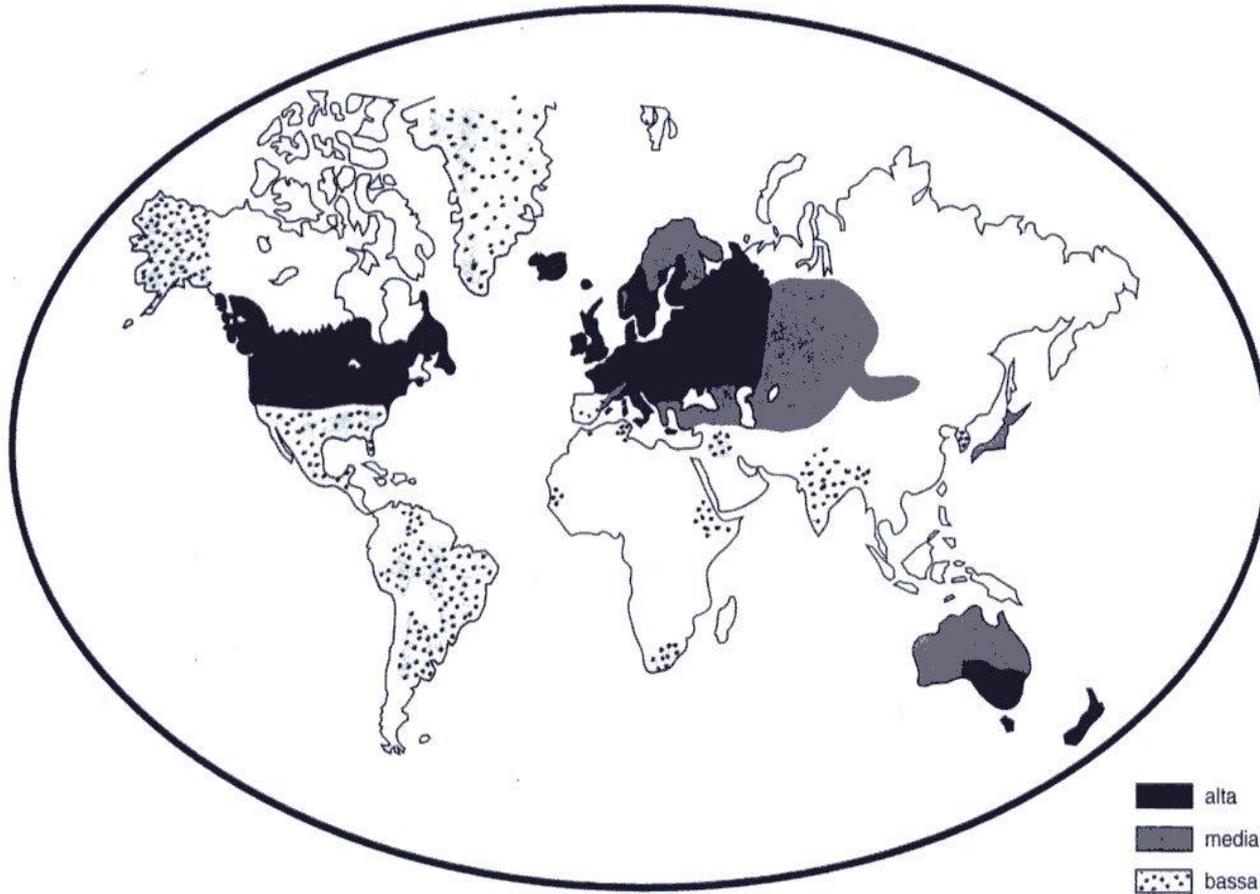
Quando?

1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30

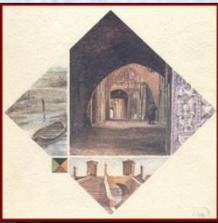
*Cosa possono dirci gli studi epidemiologici*



# SCLEROSI MULTIPLA - Geografia

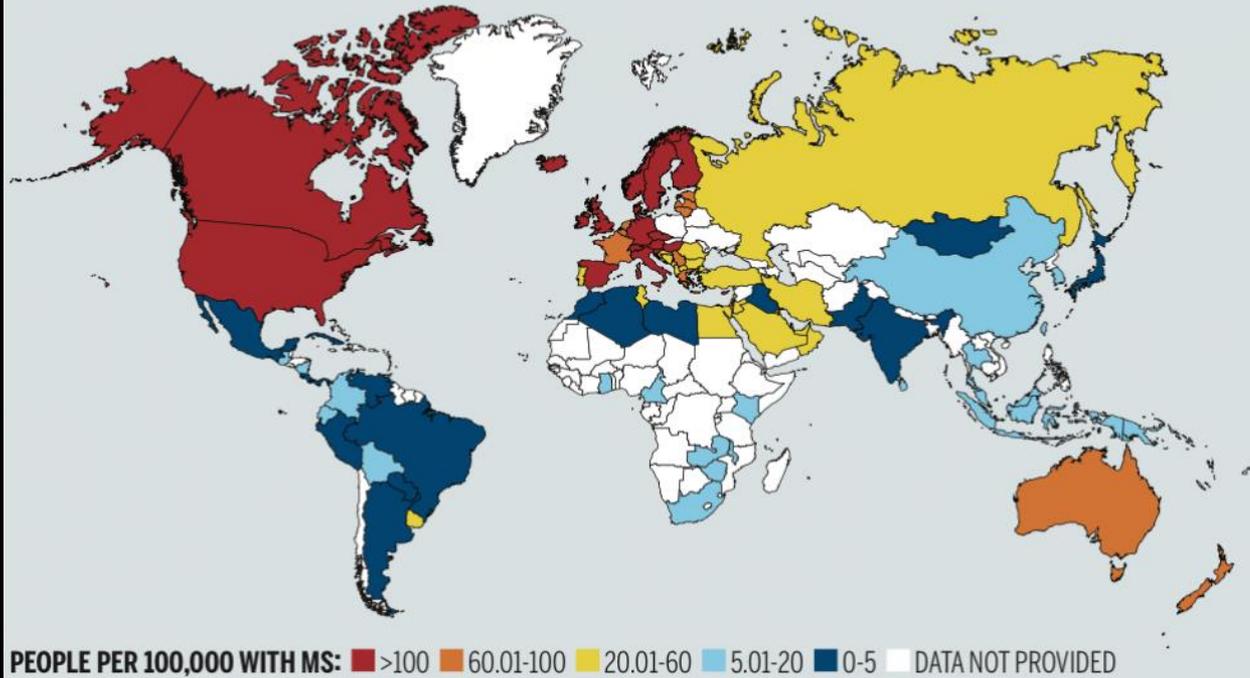


# Epidemiologia



## ATLAS OF MULTIPLE SCLEROSIS

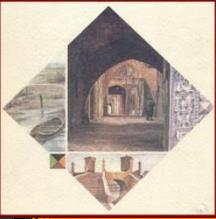
*The 2013 map produced by the Multiple Sclerosis International Federation ranked Canada No. 1, with 291 cases per 100,000 people*



Prevalenz

a:

Incidenza: tra 0.5 e 12 nuovi casi all'anno su 100000 abitanti.



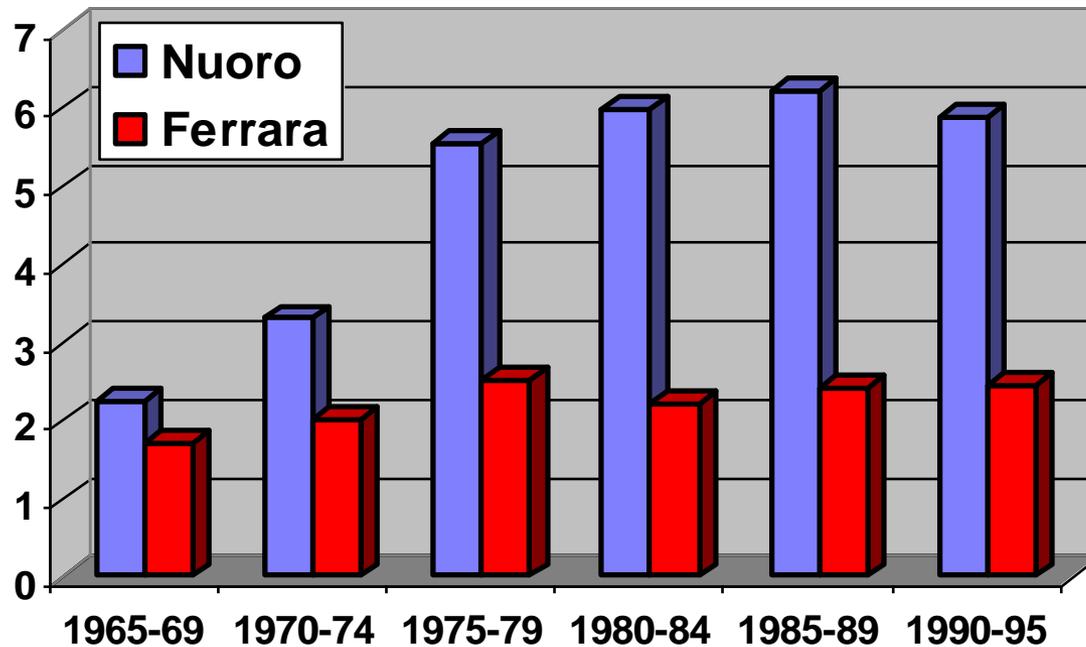
# SCLEROSI MULTIPLA

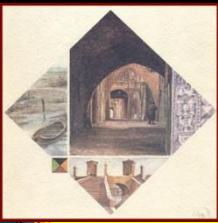
- Incidenza → 5-6 casi per 100.000 abitanti anno
- Prevalenza 100-150 casi per 100.000 abitanti
- Distribuzione geografica
- Trend temporale



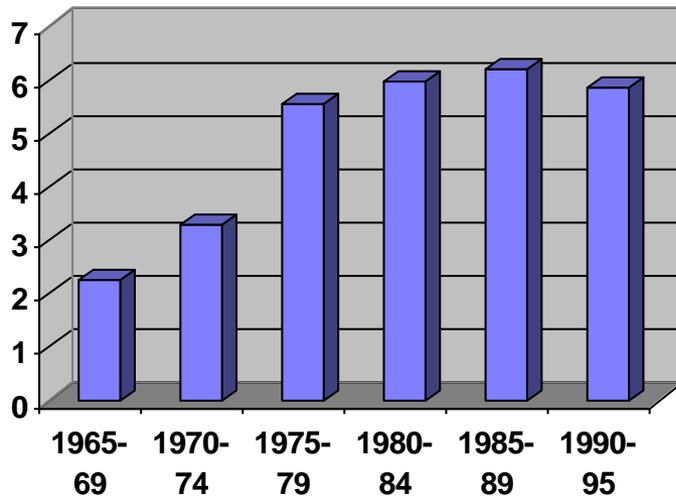
# SCLEROSI MULTIPLA - Geografia

*Prevalenza 130 casi per 100.000 abitanti per anno*

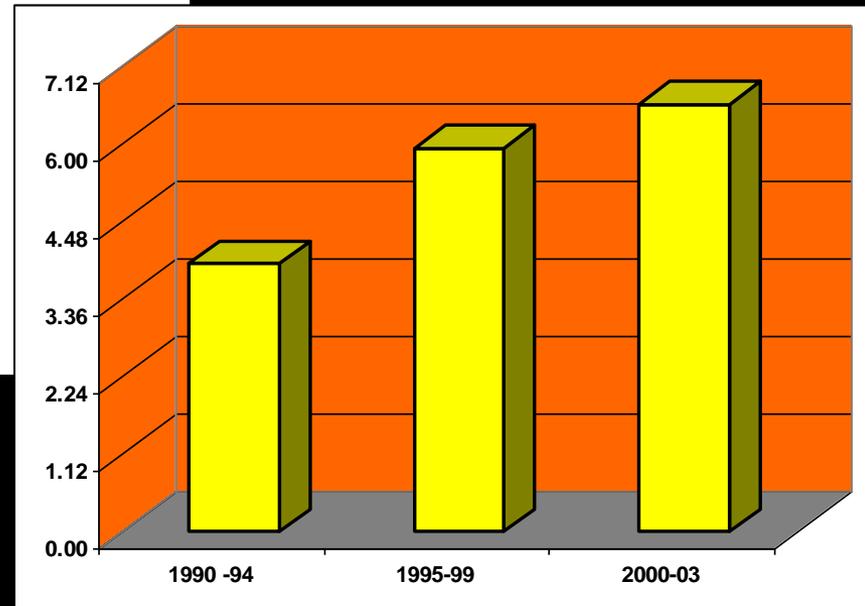




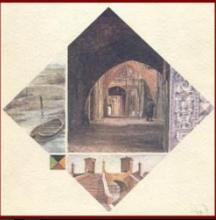
# SCLEROSI MULTIPLA – Trend temporale



*Sardegna*

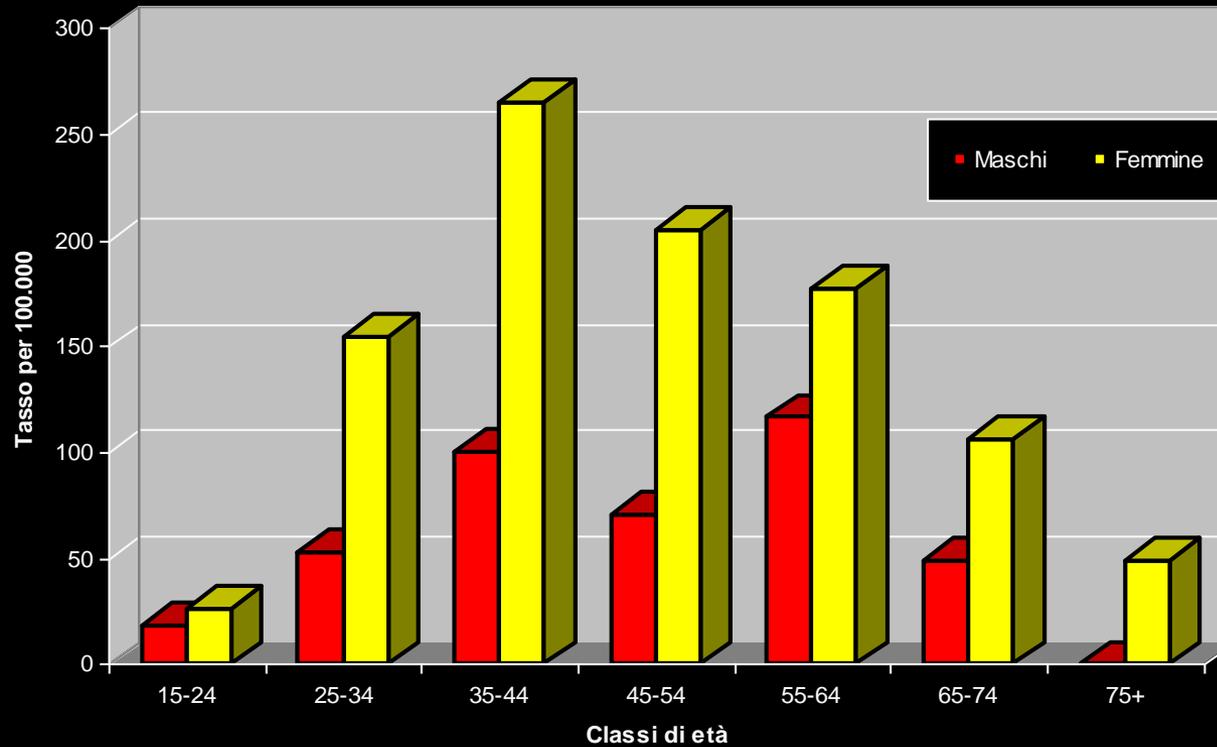


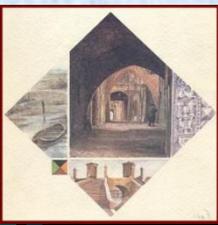
*Ferrara*



# PREVALE NEL SESSO FEMMINILE

Prevalenza per sesso e classi di età

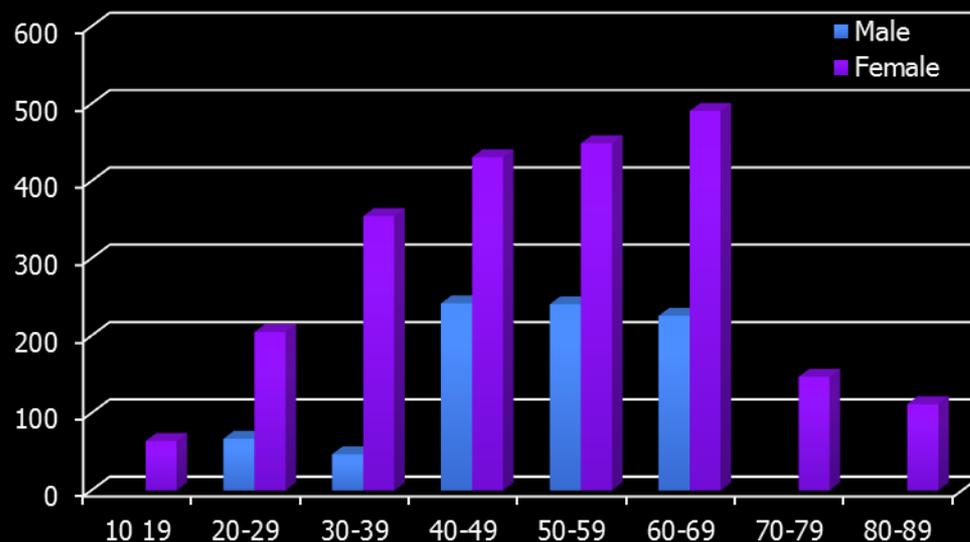




# San Marino Risultati

- Prevalenza: 67 casi (19 uomini e 48 donne)

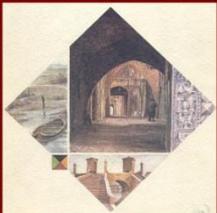
Tasso crudo: **204.34** casi su 100000 (95% CI 158.36-259.51); 117.77 casi su 100000 (95% CI 70.90-183.72) per gli uomini e 288.18 casi su 100000 (95% CI 212.39-383.27) per le donne, con una differenza statisticamente significativa ( $z = 3.4$ ).



# SCLEROSI MULTIPLA



*Differente rischio per la SM tra i vari gruppi etnici negli USA<sup>19</sup>*

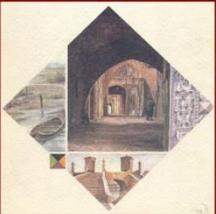


# SCLEROSI MULTIPLA

Nei gemelli monozigoti, la concordanza per la SM è più elevata (31%) che nei gemelli eterozigoti (5%)

La presenza dell'allele HLA-DR2 aumenta il rischio di SM

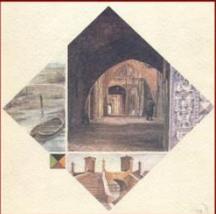
( DR4 tra i Sardi e tra altre popolazioni europee)



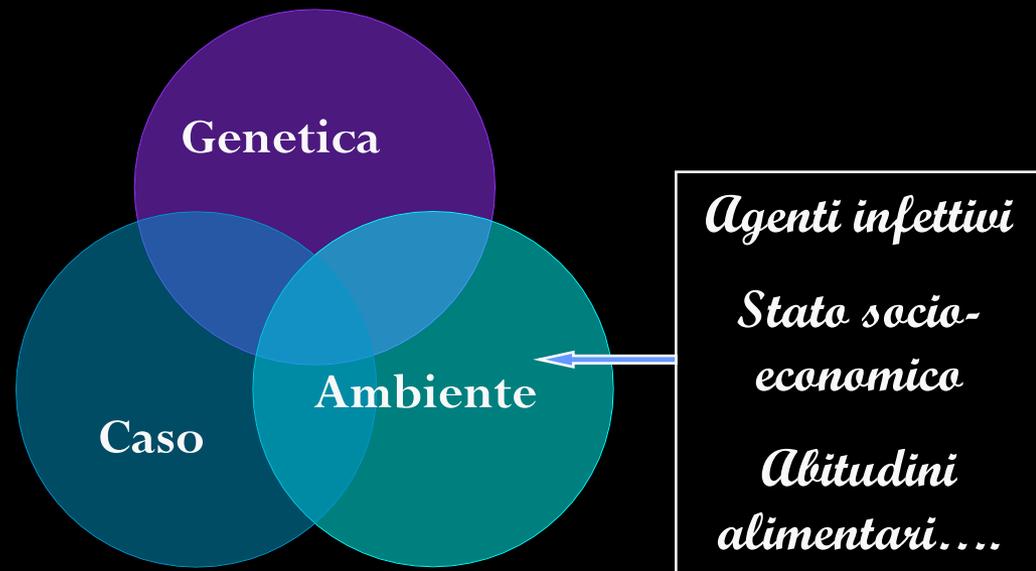
# SCLEROSI MULTIPLA

At present, we are confident that the common Caucasian MHC class II **HLA-DR2 (Dw2)** haplotypes (DRB1 \*1501, DQA1 \* 0102, DQB1 \* 0602) plays a role in MS susceptibility in most populations.

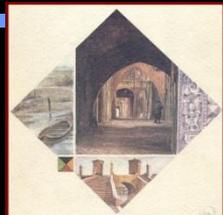
- T-cell receptor genes,
- Genes for immunoglobulin constant/variable region,
- Myelin basic protein,
- Tumor necrosis factors,
- CTLA4 (Katarci.,2003)
- ..other loci.
- The biologic significance of other candidate genes remains unclear.



# SCLEROSI MULTIPLA



**Fattori ambientali multipli non necessariamente specifici agenti in soggetti geneticamente predisposti**



# Fattori esogeni e scatenanti della SM

## Infezioni

- Morbillo
- Parotite epidemica
- Rosolia
- Mononucleosi (EBV)

## Virus

- Retrovirus associato alla sclerosi multipla (MSRV)
- HHV-6
- EBV

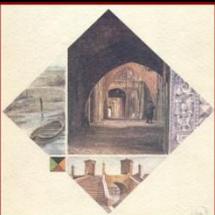
## Traumi

- Traumi elettrici
- Traumi cranio-spinali
- Stress
- Parto

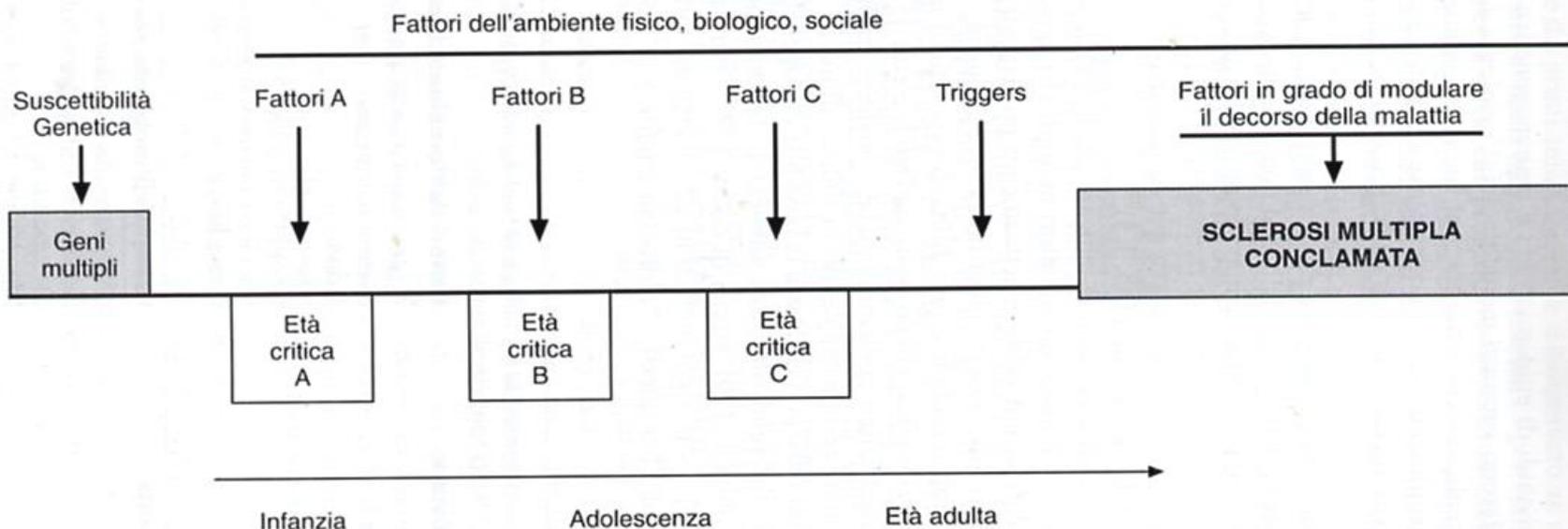
**Dieta**  
**Polluzione ambiente**  
**Fattori circolatori intracranici**

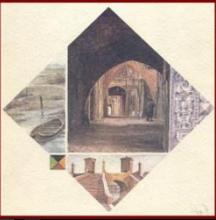
*Compston A. Distribution of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis, p 98.3<sup>rd</sup> ed. London: Churchill Livingstone 1998.*

*Granieri E. 2003. Epidemiology of multiple sclerosis*



# HYPOTHETICAL TEMPORAL SEQUENCY OF ENDOGENOUS & EXOGENOUS RISK FACTORS IN NATURAL HISTORY OF MS (Granieri, 1999)





2.5:1



20-45 ANNI

Eziologia sconosciuta: multifattoriale  
secondo la quale fattori ambientali agiscono  
su individui geneticamente predisposti



# SCLEROSI MULTIPLA

Si manifesta con ricorrenti episodi di sofferenza focale che inizialmente tendono alla regressione spontanea, ma col passare del tempo possono essere responsabili di deficit neurologici irreversibili (disabilità)

# SCLEROSI MULTIPLA - ESORDIO



## ESORDIO

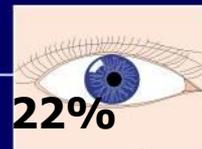
**Paresi 40%**

**Disordini  
sfinterici 5%**

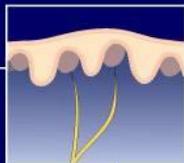


**Neurite ottica 22%**

**Disordini  
oculomozione  
12%**

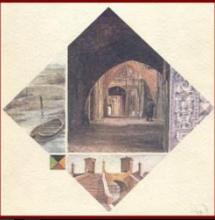


**Disordini  
sensitivi  
21%**

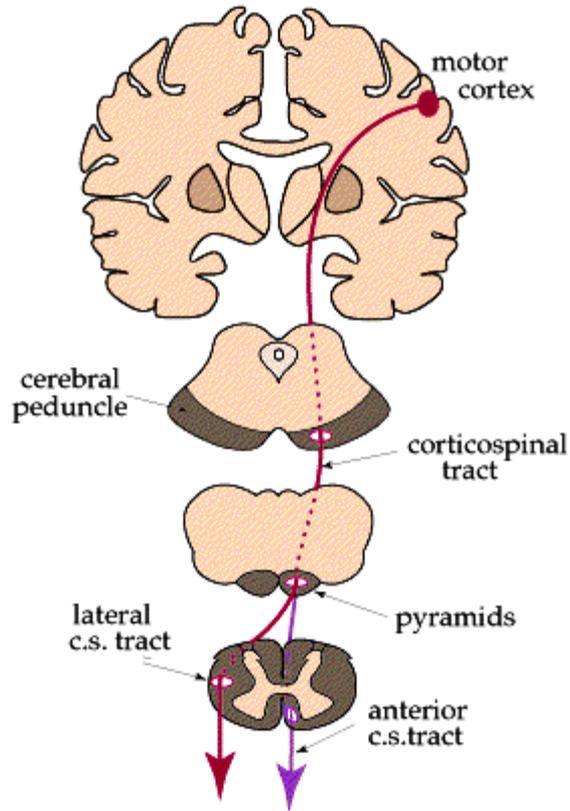


**Disordini  
Cerebellari  
Vertigini 5%**





# I SINTOMI



## Cervello

- Disturbi cognitivi
- Effetti psichici
- Stanchezza

## Cervelletto & tronco encefalico

- Visione doppia
- Vertigini
- Disturbi della parola, della deglutizione, dell'udito
- Tremore, disturbi motori
- Disturbi della coordinazione

## Nervo ottico

- Offuscamento della vista
- Cecità

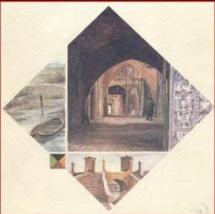
## Midollo spinale

- Spasticità, paralisi, disturbi della deambulazione
- Disturbi vescicali / disturbi intestinali
- Disturbi della funzione sessuale



# SINTOMI d' ESORDIO INFREQUENTI

- Nell' insieme < 10%
- Nevralgia trigeminale ( 2-3%)
- Altri disturbi parossistici 1%
- Lesioni di altri nc ( VII)
- Crisi epilettiche
- Disturbi urogenitali
- Disturbi funzioni cognitive e sfera affettiva



# SCLEROSI MULTIPLA - DECORSO

## Classification

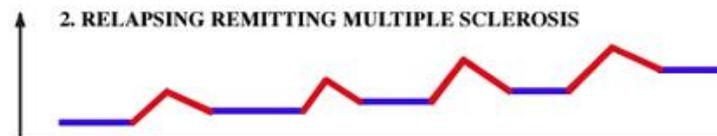
— Stable  
— Relapse  
— Progression

Click on graphs 1-4  
for a description.

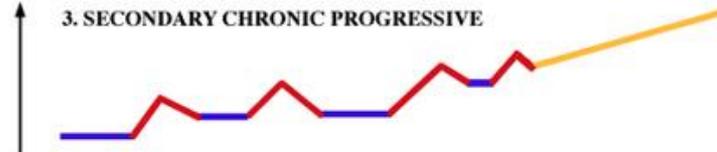
### 1. BENIGN MULTIPLE SCLEROSIS



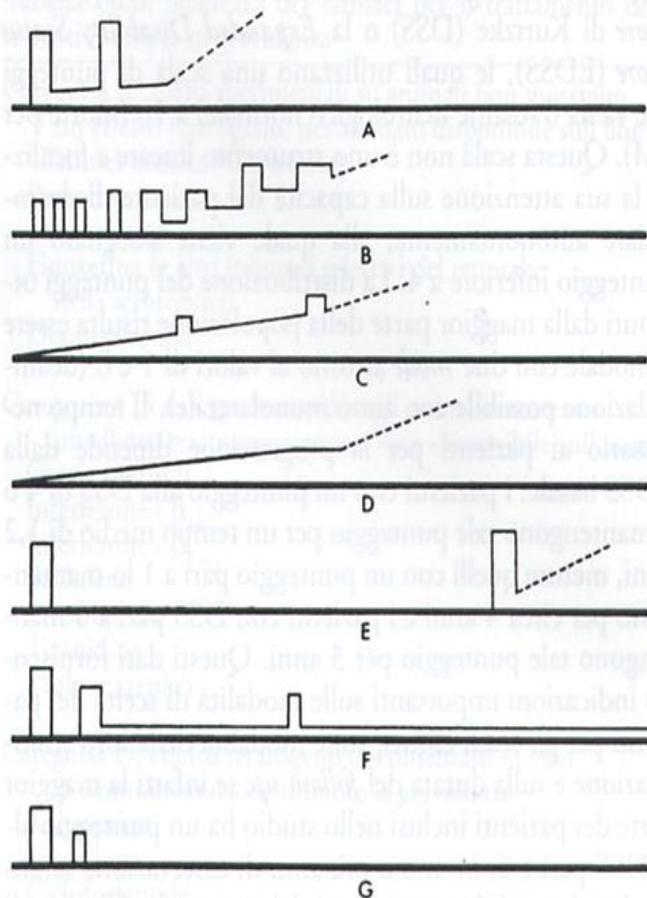
### 2. RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

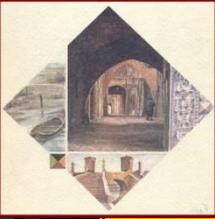


### 3. SECONDARY CHRONIC PROGRESSIVE

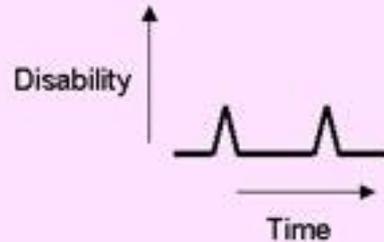


### 4. PRIMARY PROGRESSIVE (10-20% OF PATIENTS)

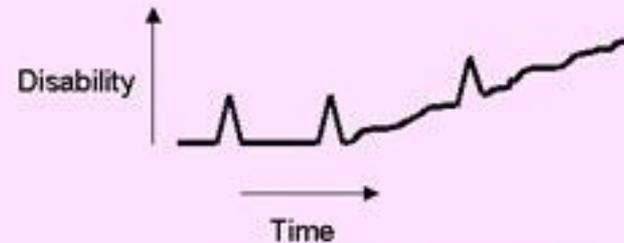




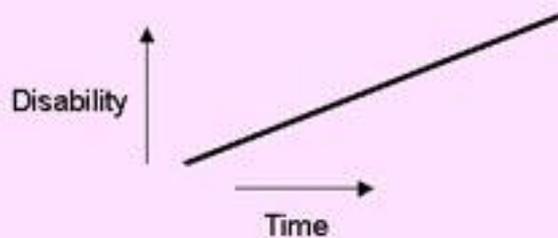
# SCLEROSI MULTIPLA - DECORSO



Relapsing Remitting



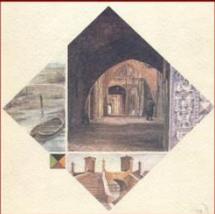
Secondary Progressive  
(following Relapsing Remitting)



Primary Progressive



Progressive Relapsing

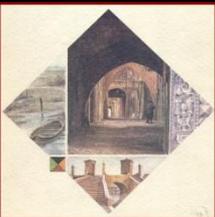


# SCLEROSI MULTIPLA

## FORME «BENIGNE»

- **CIS** (*Clinically Isolated Syndrome*): un unico episodio neurologico acuto
- **RIS** (*Radiologically Isolated Syndrome*): lesioni riscontrate solo alla RM senza sintomatologia neurologica

# AUGUSTO D'ESTE

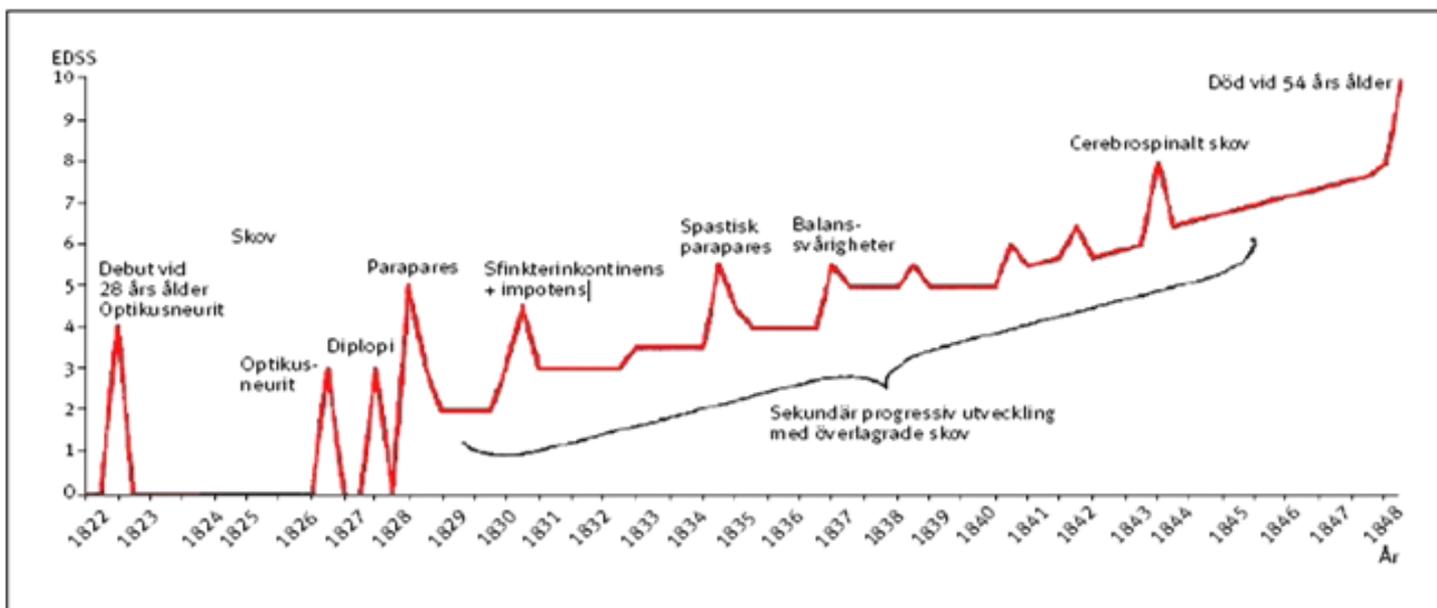


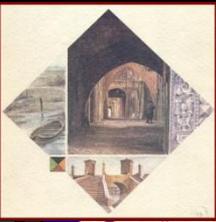
## KULTUR

FIGUR 2.

Augustus d'Estes sjukdomsförlopp överfört i grafisk form av professor E Granieri.

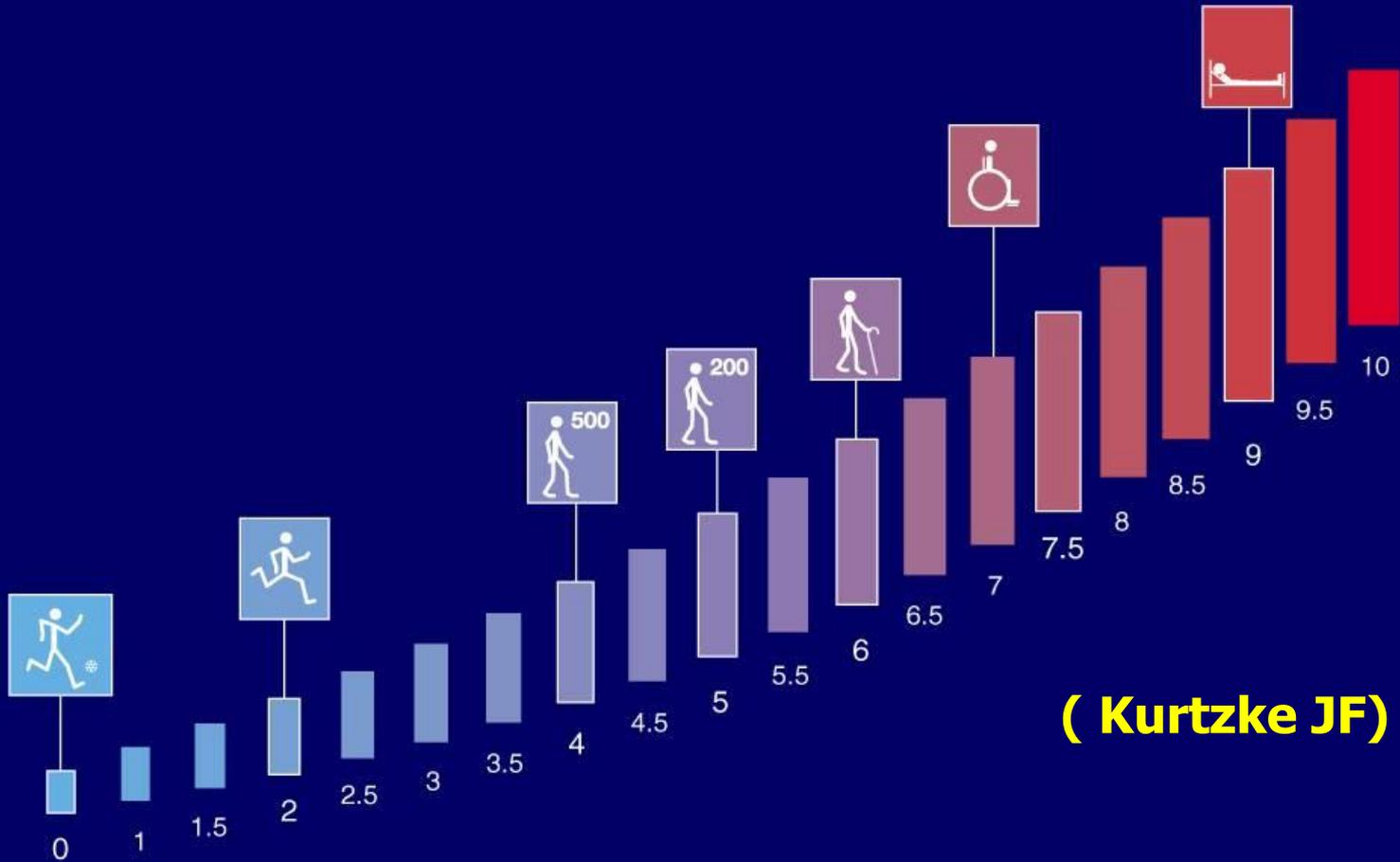
På y-axeln handikappgrad enligt EDSS (Kurtzkes Expanded Disability Status Scale).

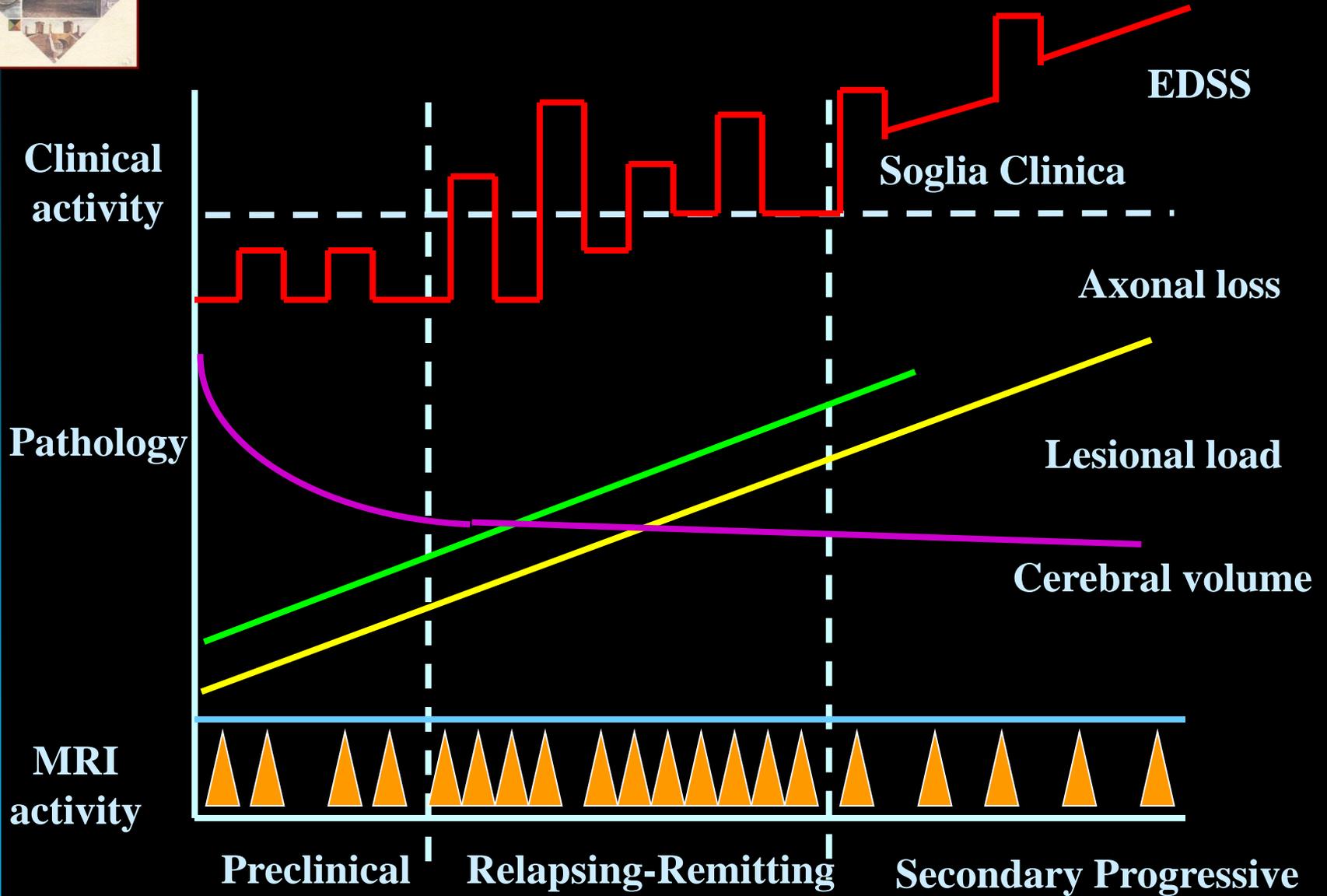
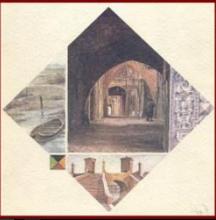




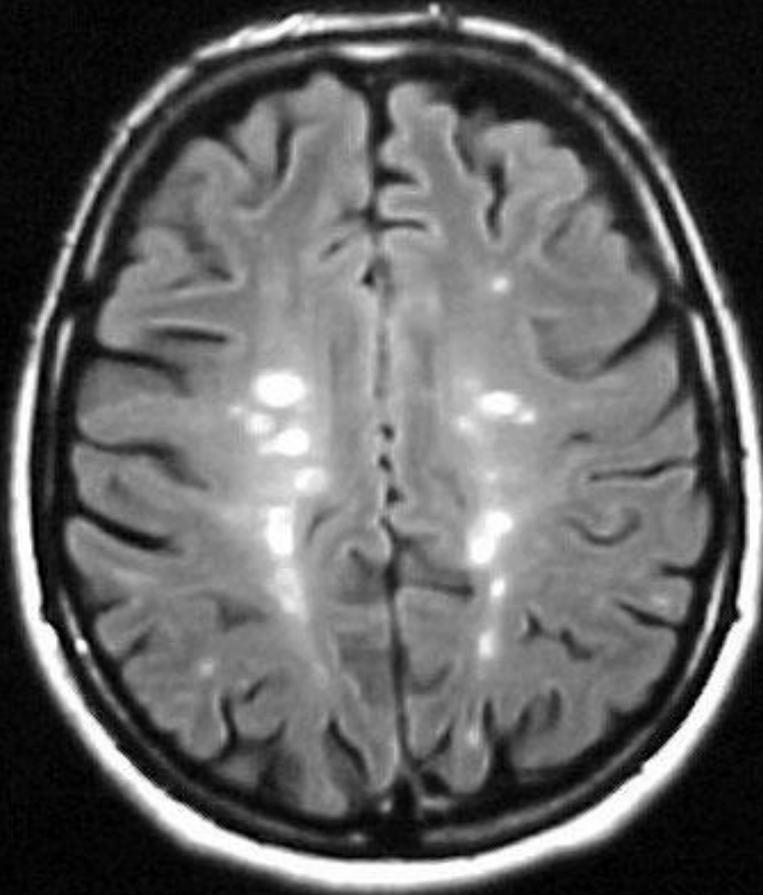
# EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

Kurtzke 1966



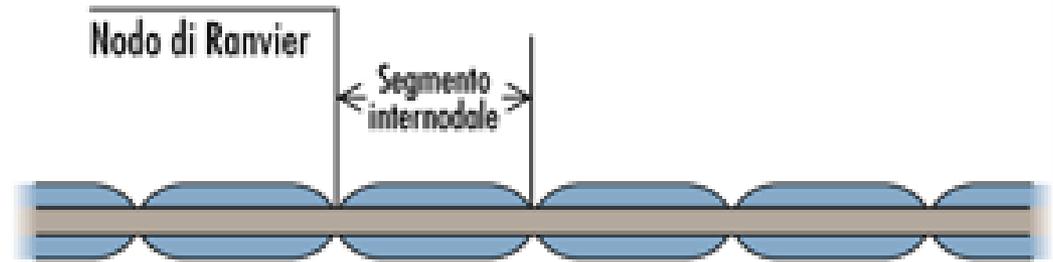


# SCLEROSI MULTIPLA

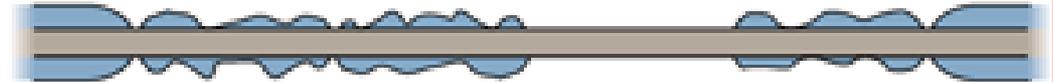




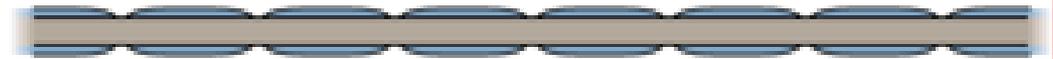
Normale



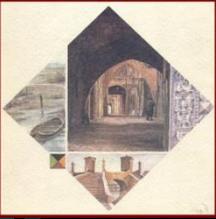
Demielinizzazione



Rimielinizzazione

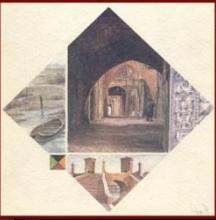


(uniformemente sottile; segmenti internodali più corti)



# DIAGNOSI

- Identificazione clinico-anamnestica della **disseminazione spazio-temporale**
- Identificazione di danni delle vie lunghe (neurofisiologica)
- *Esame liquor: ricerca Bande Oligoclonali*
- *RMN cerebrale e spinale*



# Identificazione clinico-anamnestica della disseminazione spazio-temporale

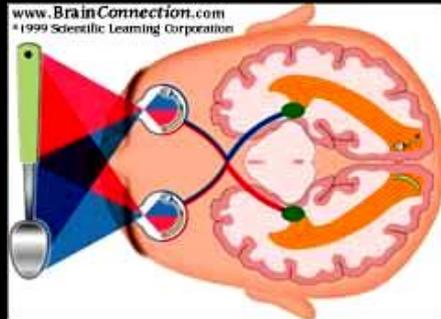
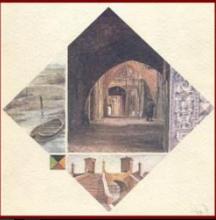
- Anamnesi
- Esame obiettivo



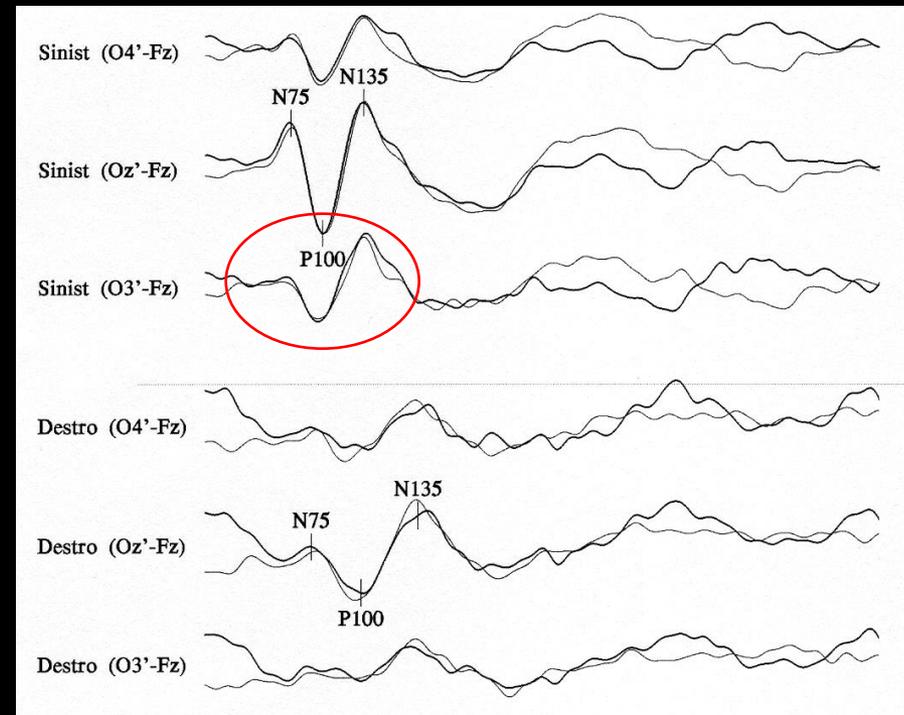
# Identificazione neurofisiologica di interessamento di altri sistemi

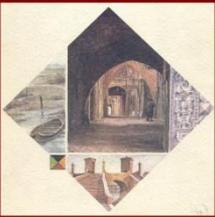
- POTENZIALI EVOCATI VISIVI (PEV)
- POTENZIALI EVOCATI ACUSTICI (BAER o BSER)
- POTENZIALI EVOCATI SOMATO-SENSORIALI ( PESS)
- POTENZIALI EVOCATI MOTORI ( PEM)

# PEV: Potenziali Evocati Visivi



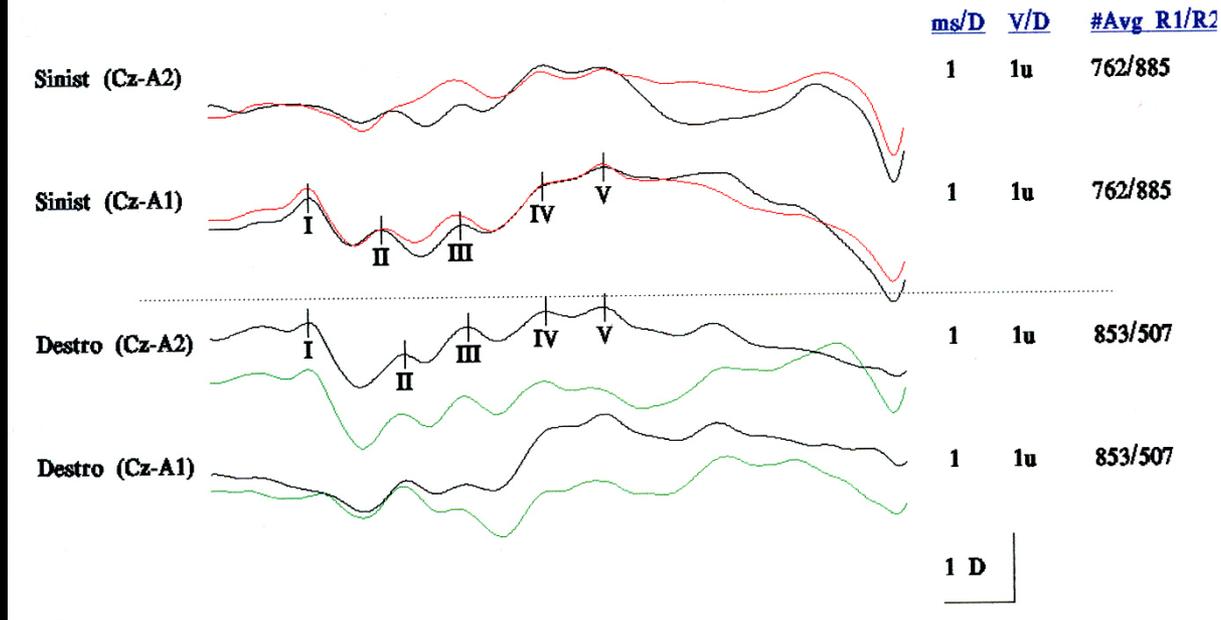
**Stimolando l'occhio con  
uno stimolo luminoso  
e registrando dalla  
corteccia occipitale,  
dopo  
una certa ripetizione  
del segnale  
si ottiene un segnale  
evocato che  
normalmente arriva  
dopo 100 msec**



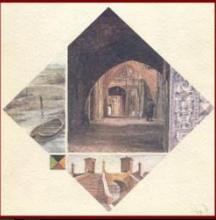


# BAER – BSER: Potenziali Evocati Acustici

AEP General: BAER 2 Ch

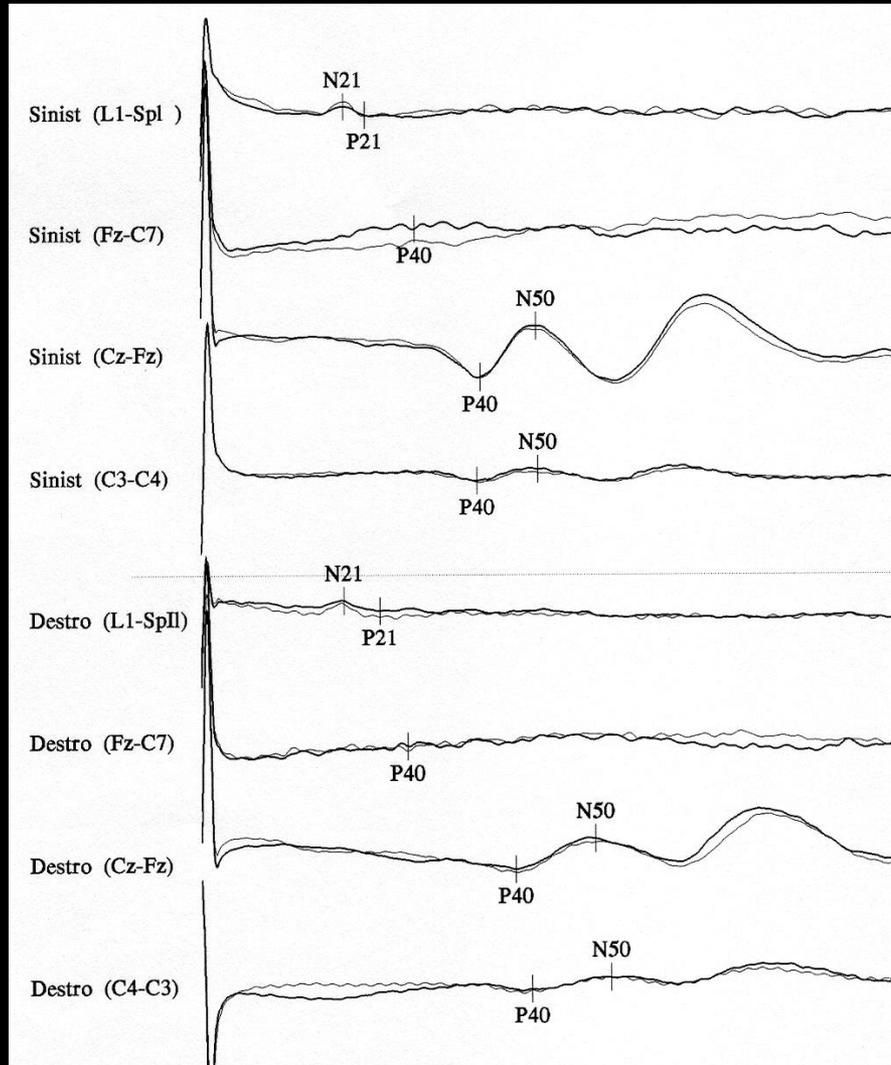


Uno stimolo uditivo "click"  
attiva in successione la via acustica centrale,  
generando dei potenziali registrabili  
con un elettrodo posto al vertice del cranio

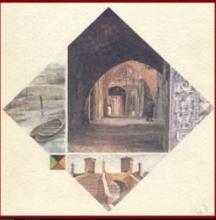


# PESS:

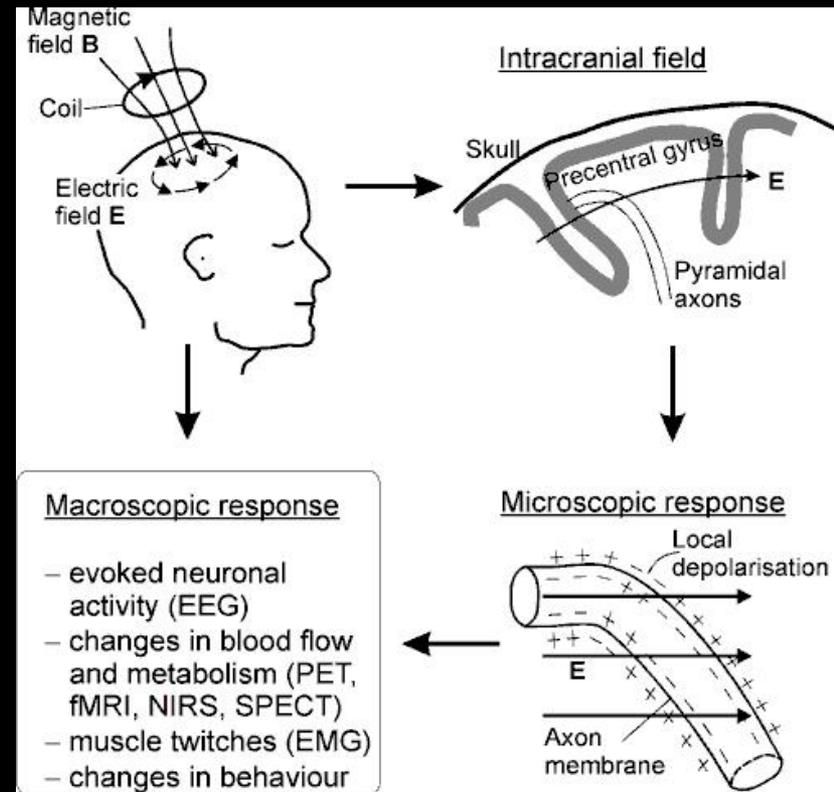
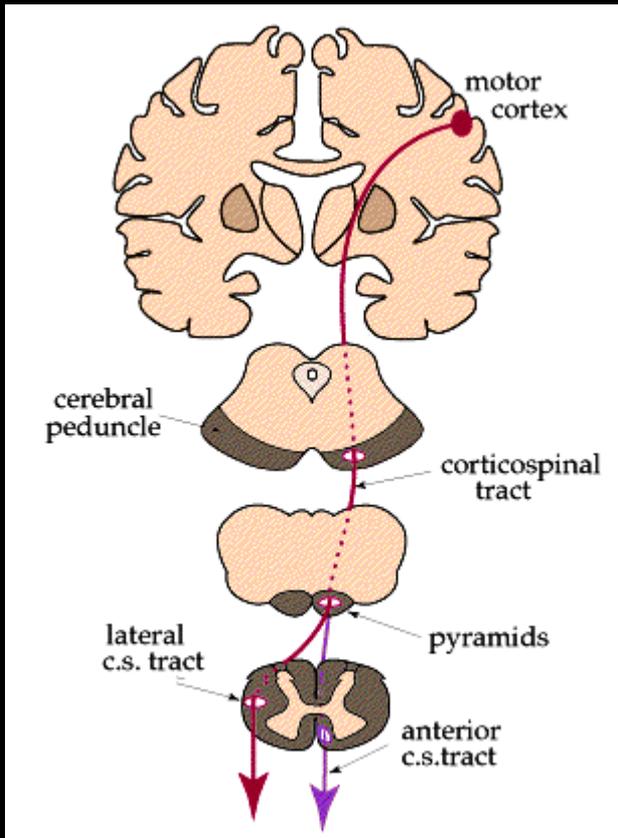
## Potenziali Evocati Somato-Sensitivi

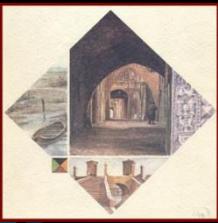


Normalmente si  
utilizza uno stimolo  
elettrico  
somministrato al n.  
Mediano agli arti  
superiori e al n.  
Tibiale agli arti  
inferiori



# PEM – STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA



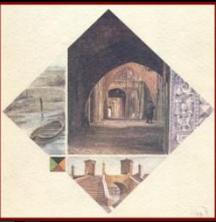


# ESAME del LIQUOR

## Diagnosi

- Isoelettrofocusing e Immunoblotting IgG specifico
- Analisi quantitativa del profilo proteico liquorale e calcolo di varie formule



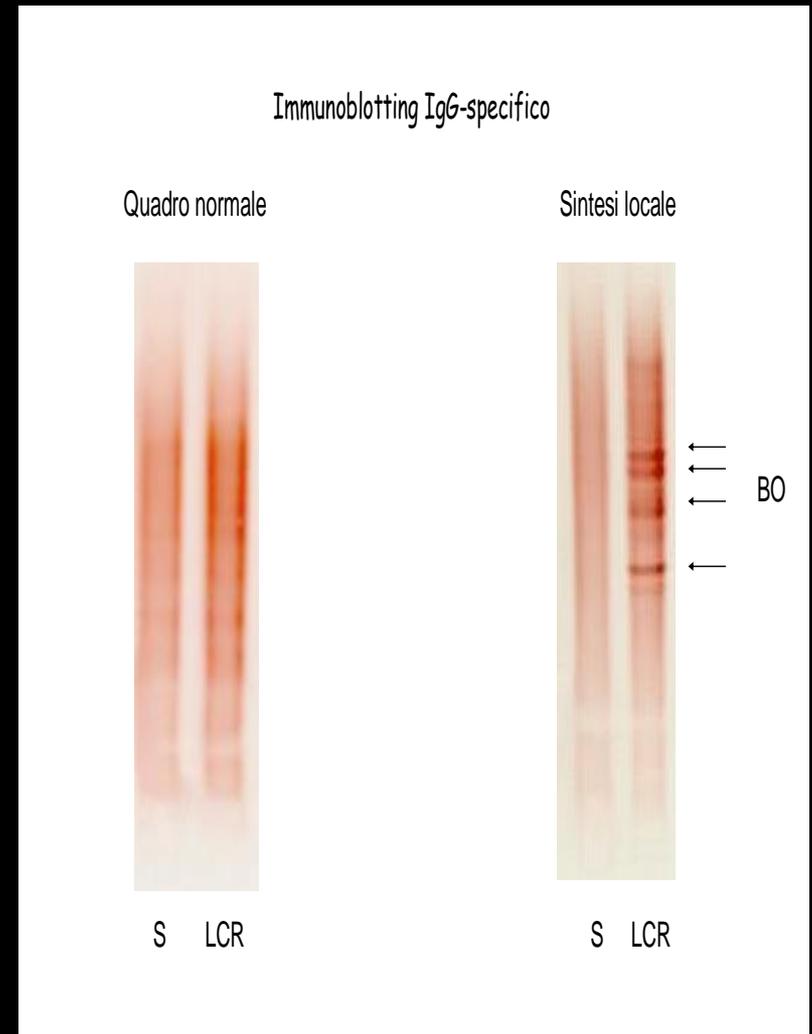


# Laboratorio di Neurochimica

## Diagnosi di SM

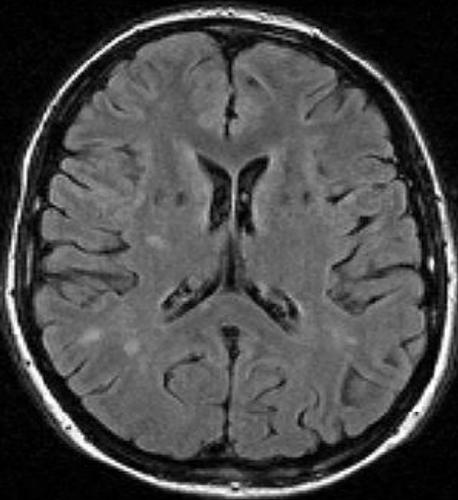
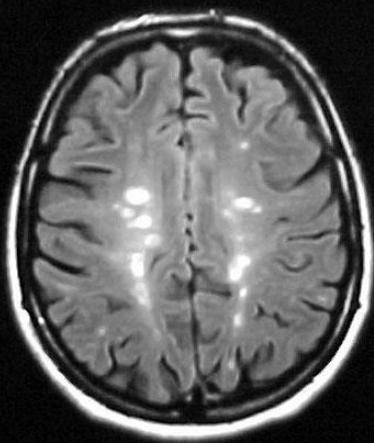
Isoelettrofocusing e  
Immunoblotting  
IgG specifico

- Ricerca di Bande Oligoclonali IgG presenti soltanto nel liquor e non nel siero (pattern "sintesi locale")





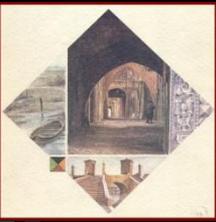
# RMN



- Evidenzia le lesioni
- Attività di malattia  
(il contrasto paramagnetico (**gadolinio**) rileva le lesioni recenti)

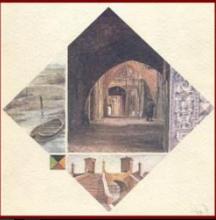
## Atrofia

Diagnosi alternative

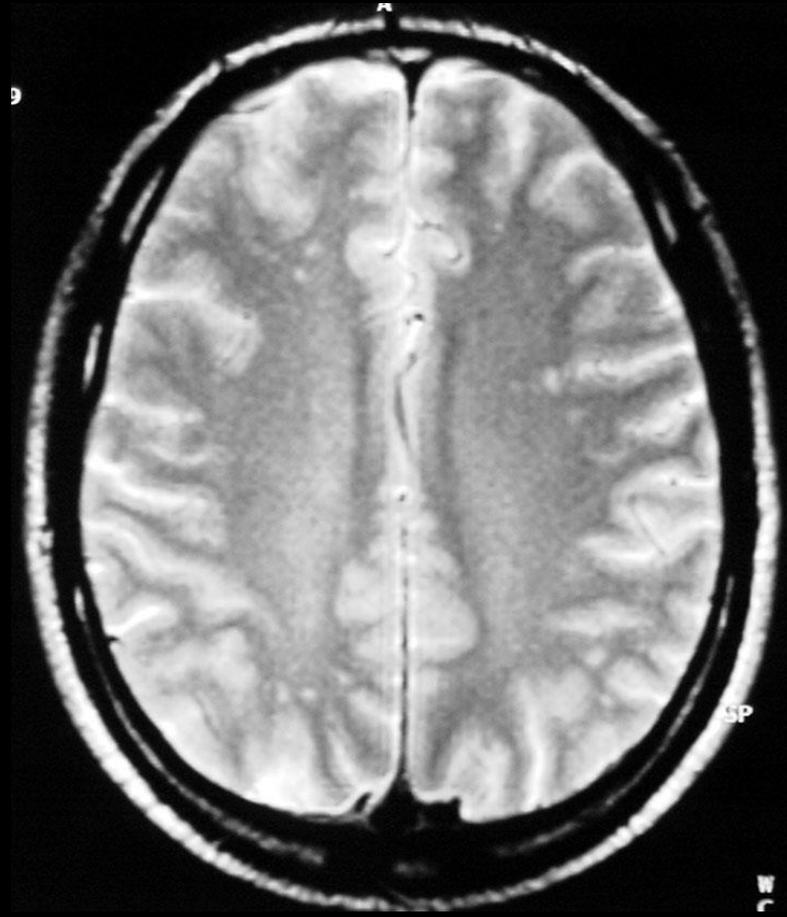
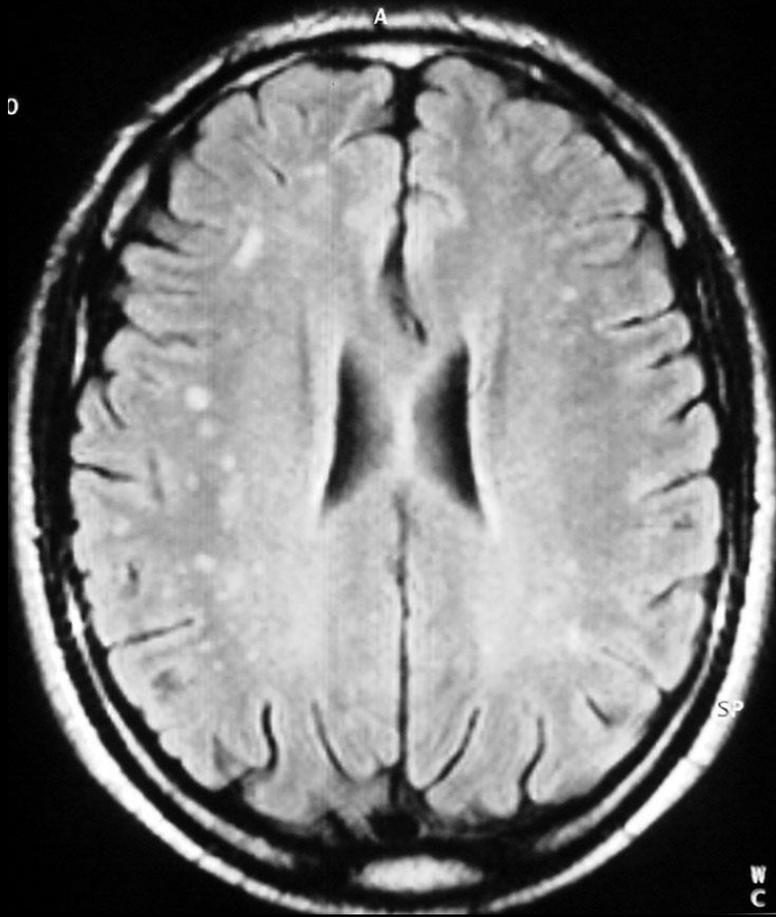


# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Altre malattie autoimmuni
- Infezioni ( PML...)
- Disturbi metabolismo e genesi mielina
- Malattie genetiche ereditarie (eredoatassie,..)
- Malattie metaboliche
- Tumori
- Patologie spinali
- Malattie paraneoplastiche
- Altre ...

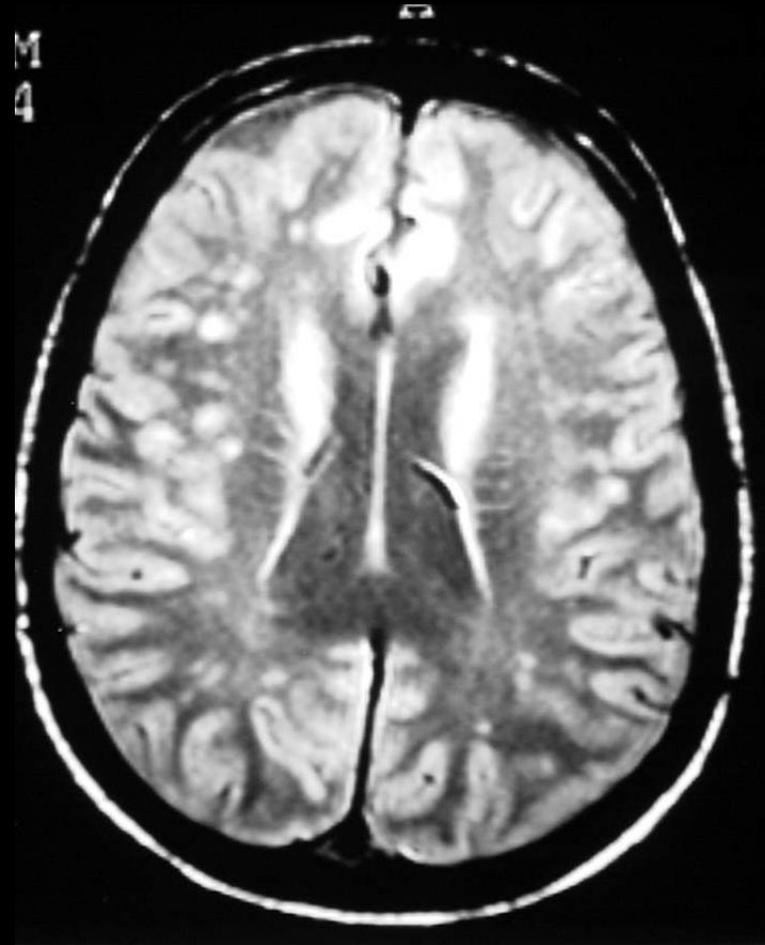


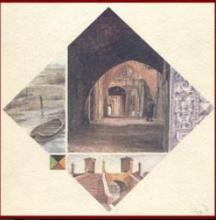
# LES



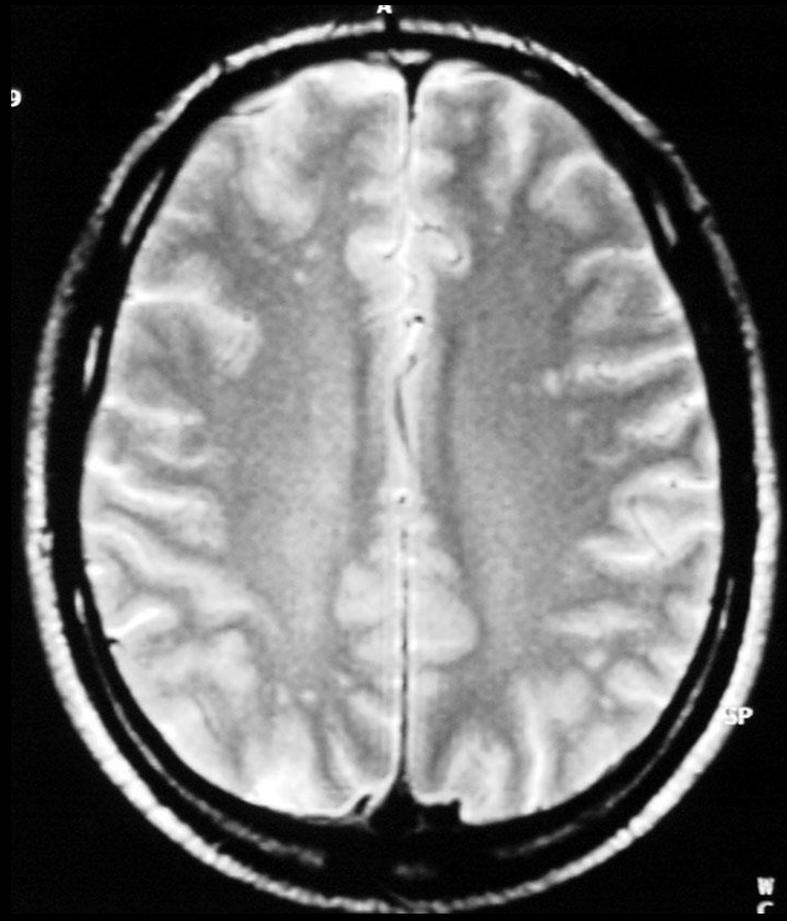
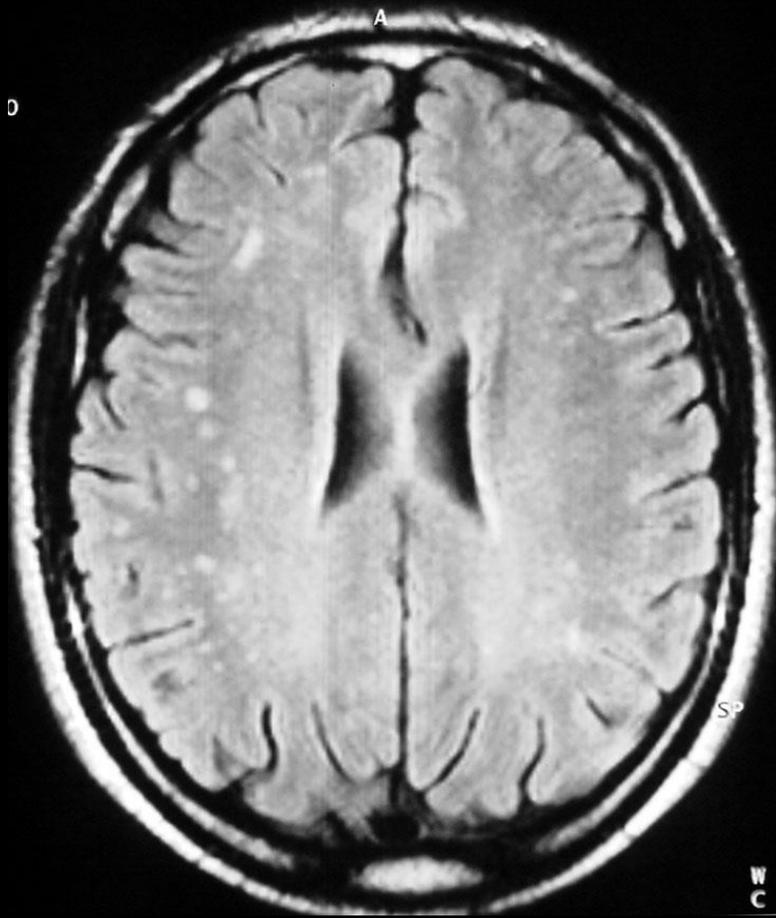


# Sindrome di Sjogren



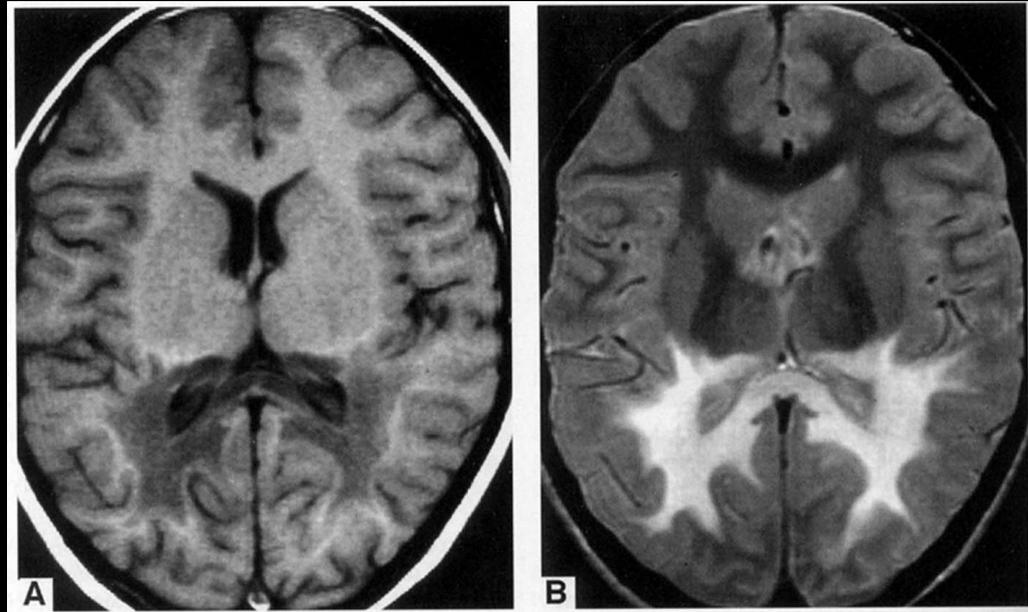


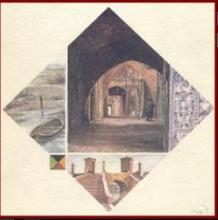
# Vasculite





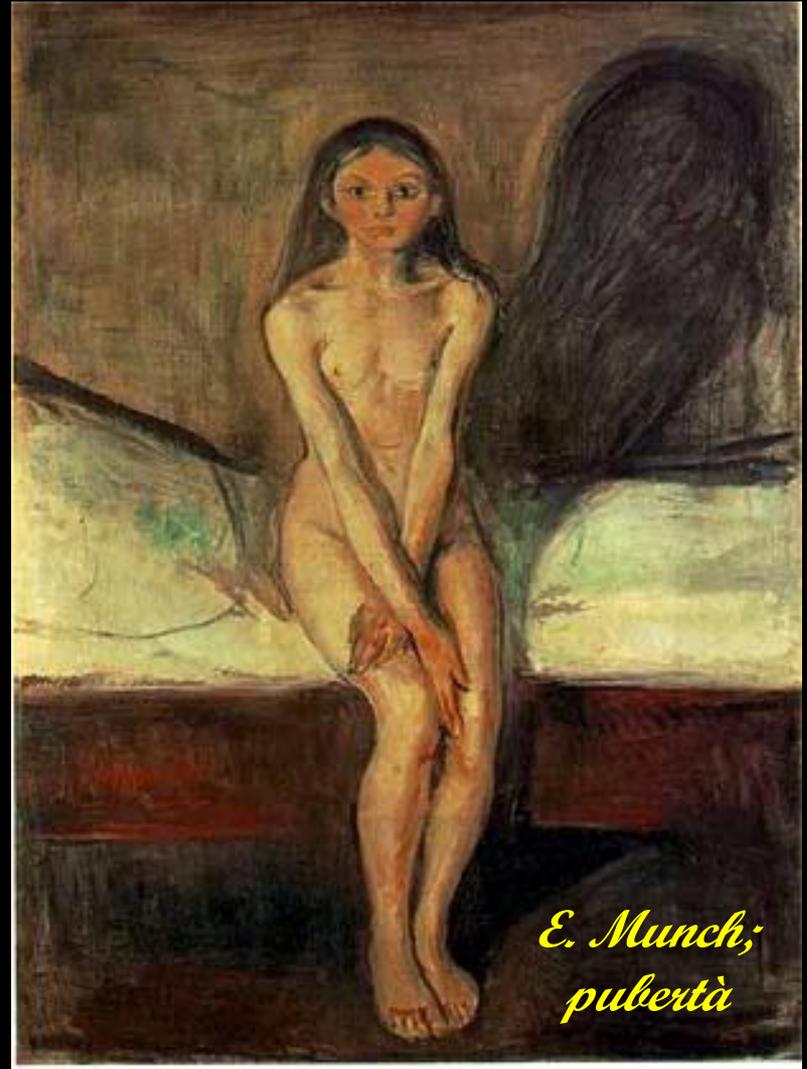
# Adrenoleucodistrofia



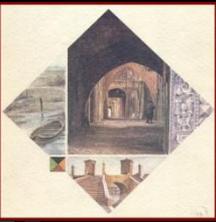


# PROGNOSI

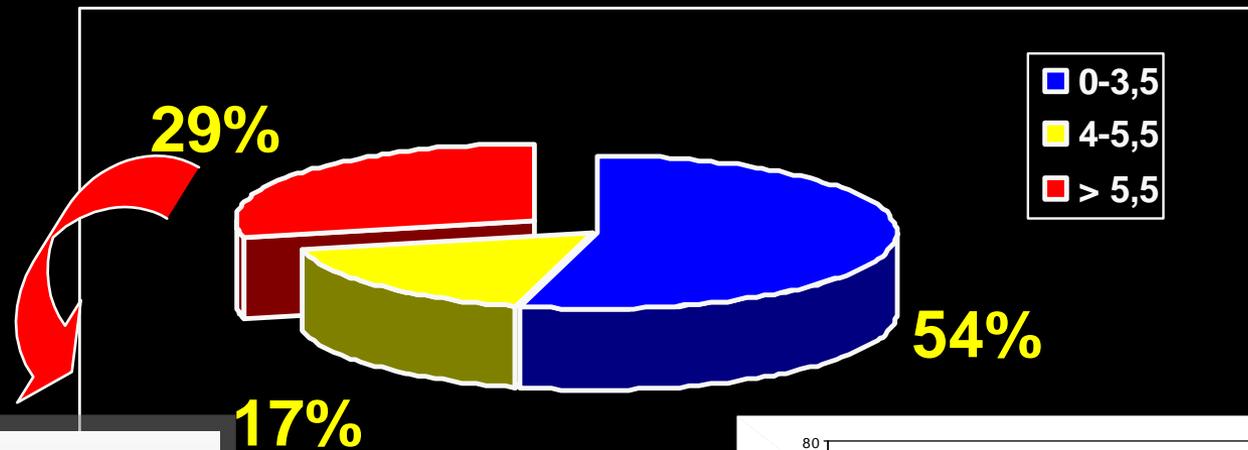
- DECORSO IMPREVEDIBILE



*E. Munch;  
pubertà*



# CASI PREVALENTI per SCORE di DISABILITA' ( EDSS)

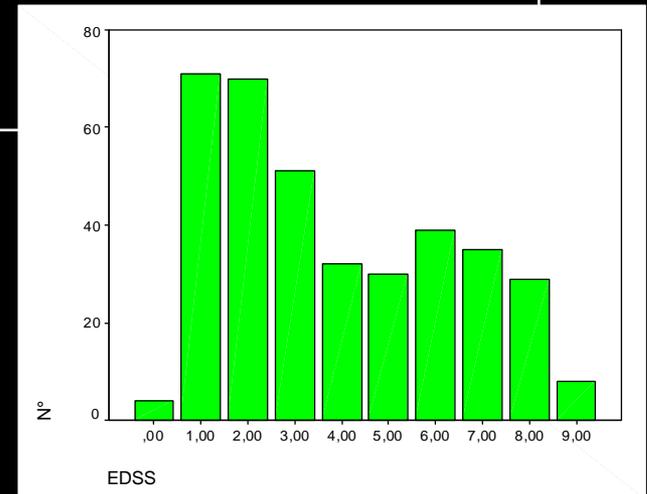


6-6,5 10%

7-8 14%

> 8 5%

EDSS medio:  $4 \pm 2,4$





# Fattori prognostici

## Prognosi favorevole

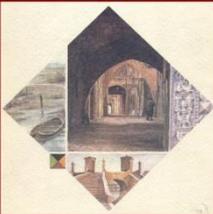
- Sesso femminile
- Esordio: recidivante-remittente
- Recupero completo
- Lungo intervallo tra gli attacchi
- Bassa frequenza iniziale di attacchi
- Lungo tempo per EDSS 3
- Giovane età

## Prognosi peggiore

- Sesso maschile
- Esordio: polisintomatico, motorio
- Recupero incompleto
- Breve intervallo tra gli attacchi
- Elevata frequenza iniziale di attacchi
- Breve tempo per EDSS\* 3
- Età avanzata

\*EDSS: disability scale status

Ebers G. *Natural history of Multiple Sclerosis in Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Churchill Livingstone 1998.

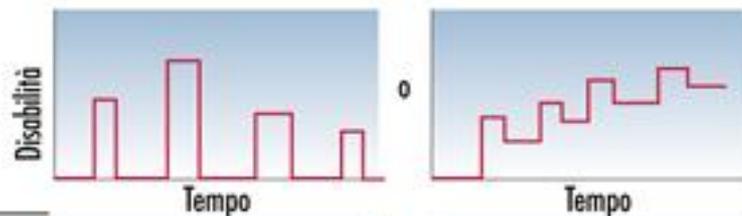


# PROGNOSI

## SM recidivante-remittente

Definizione del "consensus paper":

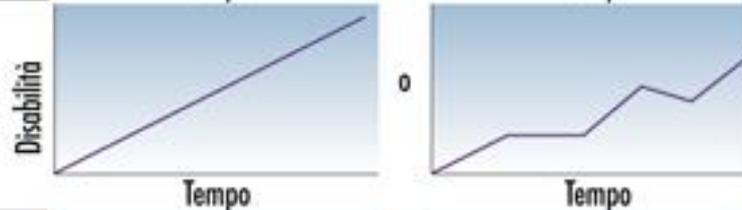
"Recidive chiaramente evidenziabili seguite da recupero completo o da sequele e deficit residui. I periodi intervallari tra le recidive sono caratterizzati da assenza di progressione."



## SM progressiva primaria

Definizione del "consensus paper":

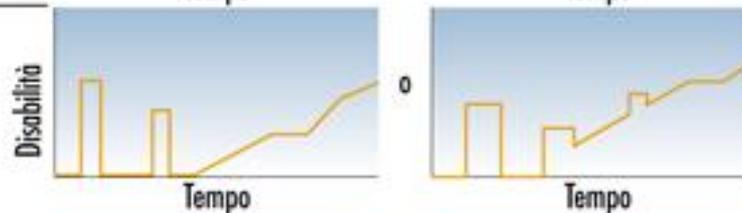
"Progressione di malattia fin dall'esordio. Talora con fasi di stazionarietà e lievi miglioramenti temporanei."



## SM progressiva secondaria

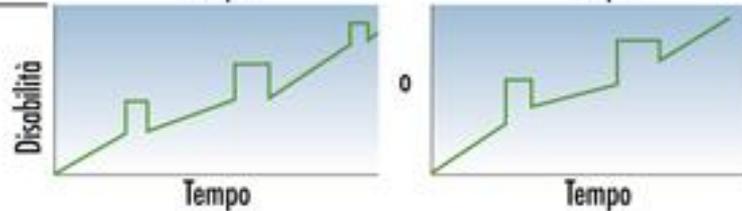
Definizione del "consensus paper":

"Iniziale decorso di tipo recidivante-remittente seguito da progressione di malattia, con o senza sporadiche recidive, lievi remissioni o pari di stazionarietà."



## SM recidivante progressiva

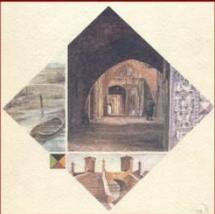
"Progressione di malattia fin dall'esordio, con recidive acute chiaramente evidenziabili con o senza recupero completo e con periodi intervallari caratterizzati da progressione continua."



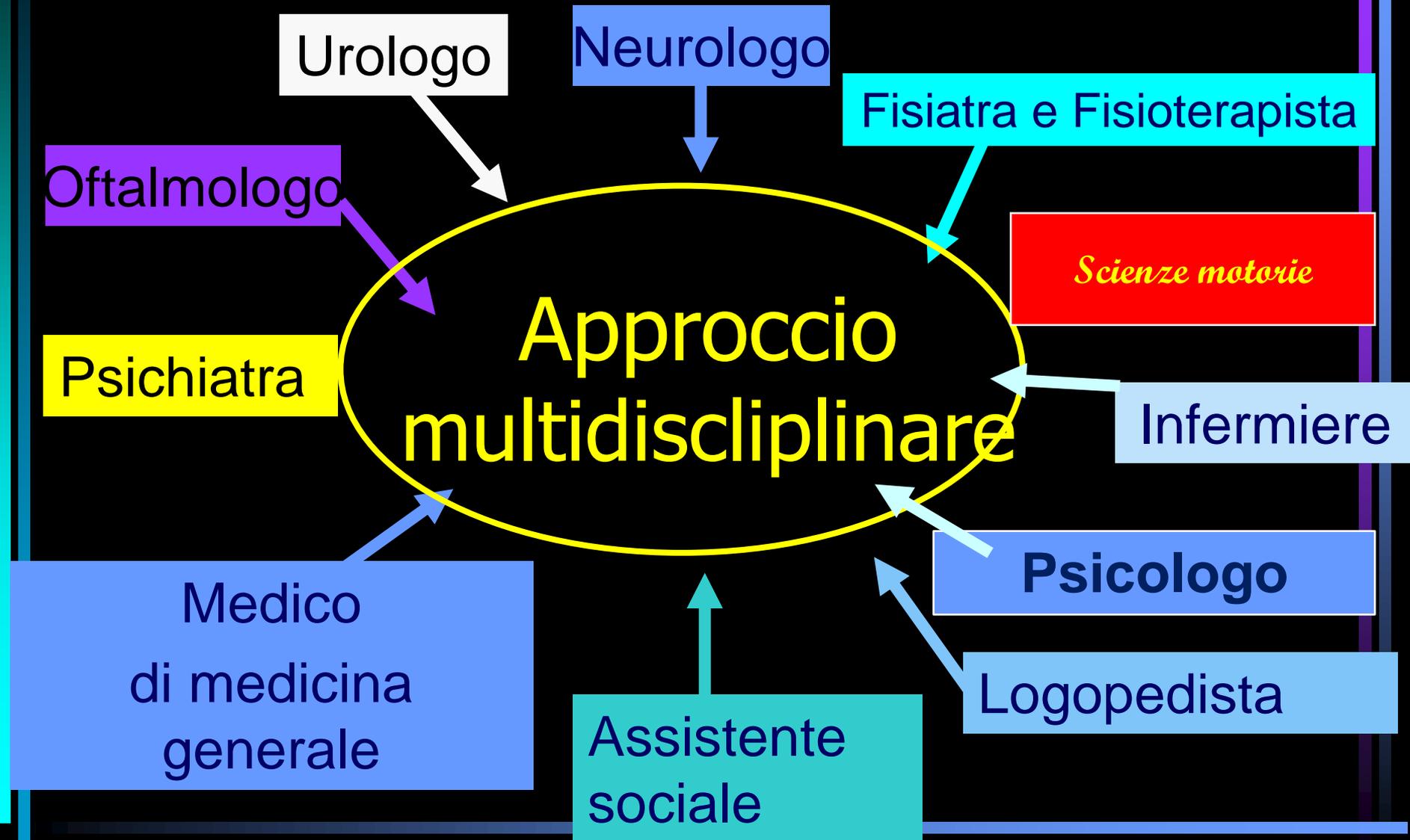


# SCLEROSI MULTIPLA

## Gestione e trattamento



# Gestione della Sclerosi Multipla



# I diversi tipi di trattamento

Gestione  
della ricaduta acuta

Trattamenti che  
modificano il decorso

Trattamenti sintomatici

*Studi per rigenerare la mielina*  
*Studi con cellule staminali*

# TRATTAMENTO della RICADUTA

## **Ricaduta (*poussée, relapse*):**

comparsa di qualche nuovo sintomo neurologico o esacerbazione di uno preesistente che duri da almeno 48 ore in un paziente neurologicamente stabile

(o in miglioramento) da almeno 1 mese

- **Durante una ricaduta, i corticosteroidi e.v. o p.o. — di solito ad alte dosi — possono ridurre la durata, attenuando il processo infiammatorio**

# **TRATTAMENTI CHE MODIFICANO il DECORSO**

**La SM è ritenuta una malattia autoimmune cellulo-mediata caratterizzata da attivazione e proliferazione di linfociti T autoreattivi contro la mielina e gli antigeni dell'oligodendrocita.**

- **IMMUNOSOPPRESSORI**
- **IMMUNOMODULATORI**

# **TRATTAMENTI CHE MODIFICANO il DECORSO**

- ✓ **A tutt'oggi non esiste una terapia che guarisce la malattia, ma sono disponibili farmaci in grado di modificarne favorevolmente il decorso.**
- ✓ **Il maggiore obiettivo delle terapie modificanti il decorso è di ridurre l'attività di malattia, prevenire o ritardare la progressione della disabilità e migliorare la qualità di vita.**

# TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELLA SM 2 OBIETTIVI

MODULAZIONE SELETTIVA  
DELL'INFIAMMAZIONE

RECUPERO ASSONALE  
MEDIANTE  
RIMIELINIZZAZIONE

LA DUPLICE AZIONE DETERMINA  
L'EFFICACIA A LUNGO TERMINE  
DEL FARMACO

## **Glucocorticoidi**

**Beta Interferoni ( $\beta$  IFN 1b,  $\beta$  IFN 1a)**

**Glatiramer acetato (Copolimero 1) Natalizumab**

**Fingolimod**

**... Altri recentissimi, alcuni per via orale..)**

## **Ciclofosfamide**

**Mitoxantrone (Novantrone)**

**Metotrexate**

**Azatioprina**

**Cladribina**

**Ciclosporina**

***IgG e.v. in casi molto rari***

***Plasmaferesi in casi molto rari***

# TERAPIE CRONICHE

## I BETA INTERFERONI

Meccanismi  
d'azione

**Antivirale**

**Antinfiammatoria**

**Immunomodulatoria**

# IFN-b nella SM recidivante-remittente

**IFNb-1b**    **BETAFERON, EXTAVIA,**  
**8 MIU s.c. a dì alterni**  
*(G.U. 5 febbraio 1996)*

**AVONEX, 6 MIU i.m. 1 v/settimana**

**IFNb-1a**

**REBIF, 22 o 44 mg s.c. 3 v/settimana**

## **CONSIDERAZIONI SUI b-IFNs nella SM**

- ❖ **Migliorano il decorso della SM r-r, mentre non incidono in modo significativo nelle SM s-p.**
- ❖ **La frequenza, la via di somministrazione, il dosaggio e la durata della terapia sono ancora oggetto di studio, così come gli effetti a lungo termine.**
- ❖ **Recenti evidenze indicano che il trattamento deve iniziare precocemente per ritardare la conversione in SM clinicamente definita e prevenire il danno assonale, da cui la necessità di diagnosi precoce e di indicatori di prognosi.**
- ❖ **Il ruolo dei NABs non è completamente definito, tuttavia la diversa immunogenità dei tre b-IFNs deve essere considerata nella scelta del farmaco.**

## **IFN-b nella SM: effetti collaterali e gestione**

<b>Effetto collaterale</b>	<b>Gestione</b>
Sindrome simil-influenzale: febbre, mialgie, cefalea	Paracetamolo Ibuprofene
Aumento spasticità	Baclofen, Dantrolene.
Infiammazione sito di iniezione	Antiinfiammatori topici
Necrosi cutanea (IFNb s.c.)	Sospensione del farmaco e trattamento dermatologico
Disordini mestruali	Contraccezione orale
Depressione	Antidepressivi e psicoterapia
Effetti collaterali rari: Porpora trombocitopenica, shock anafilattico, psoriasi, ototossicità, alopecia.	Sospensione del farmaco.

# IMMUNOMODULATORI

## COPAXONE (Glatiramer Acetato)

**GA:** sale acetato di polipeptidi sintetici contenente 4 aminoacidi naturali: (Ac. glu, L-ala, L-tyr, L-lys)

**Dose:** 20 mg s.c./die. **Approvato in Italia G.U. 7 marzo 2002.**

### MECCANISMI D'AZIONE

- ▶ Meccanismo di competizione con la Proteina Basica della Mielina (MBP) con deviazione dell'azione anticorpale
- ▶ Induzione di linfociti Th2 (GA-specifici) stimolanti la produzione di citochine antiinfiammatorie nella sede della lesione
- ▶ Induzione di fattori in grado di promuovere la rimielinizzazione

## **Gilenya, FINGOLIMOD**

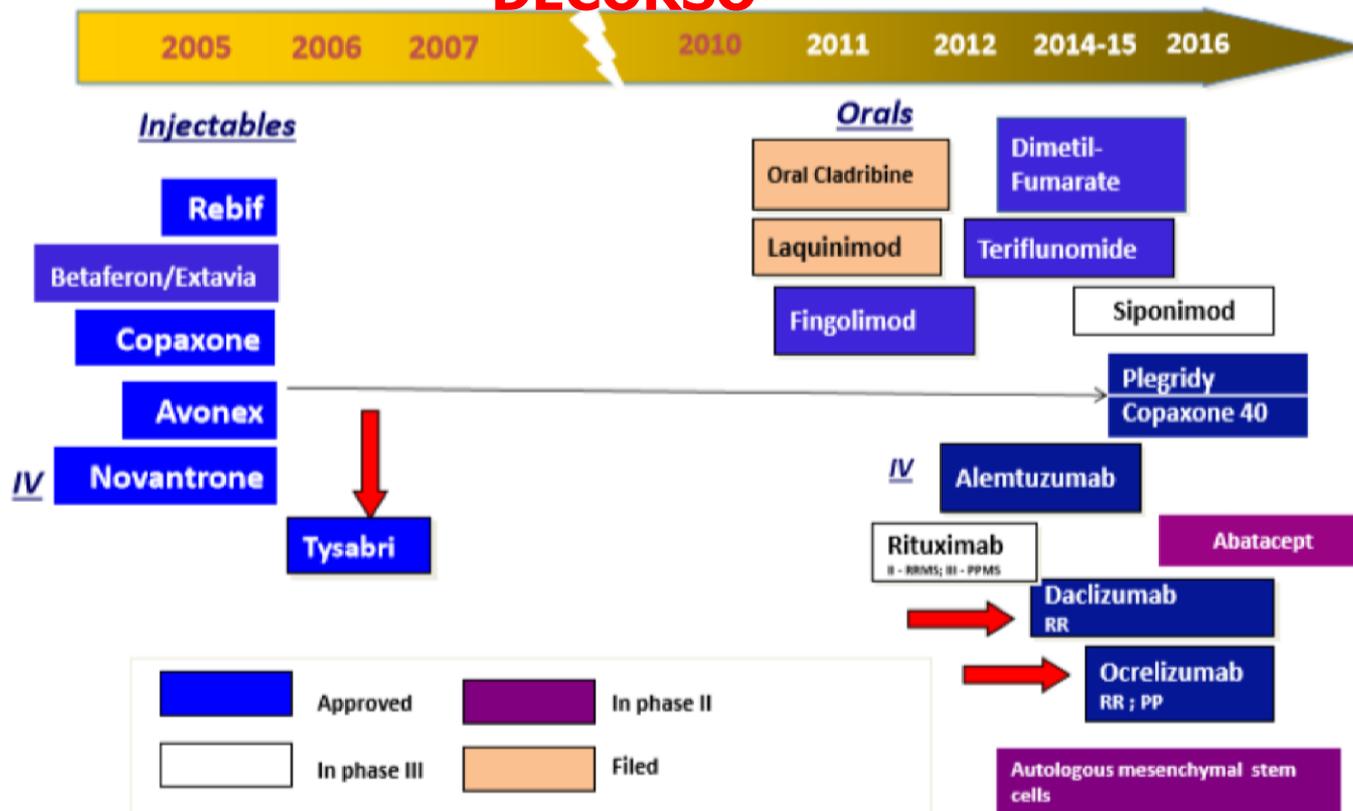
**Nella sclerosi multipla il sistema immunitario dell'organismo non funziona correttamente e attacca parti del sistema nervoso centrale (il cervello e il midollo spinale).**

**Il principio attivo di Gilenya, **fingolimod**, riduce la capacità delle cellule T (un tipo di globuli bianchi coinvolto nel sistema immunitario) di spostarsi dai linfonodi al cervello e al midollo spinale limitando quindi il danno causato nella sclerosi multipla.**

**Blocca l'azione di un recettore sulle cellule T, denominato sfingosina 1-fosfato, che contribuisce alla regolazione degli spostamenti di queste cellule nell'organismo.**

# Terapie Esistenti ed Emergenti

## TERAPIE CHE MODIFICANO IL DECORSO



- Il trattamento della SM ha subito in questi ultimi anni importanti cambiamenti riguardanti i farmaci modificanti il decorso naturale della malattia (DMTs)
- La disponibilità dei nuovi farmaci ha aumentato la complessità delle scelte terapeutiche nel contesto della pratica clinica, dal punto di vista sia del neurologo che del paziente.
- Sempre più importanti sono gli aspetti legati alla sicurezza

## FARMACI AD AZIONE IMMUNOSOPPRESSIVA



Mitoxantrone (Novantrone)



Ciclofosfamide



Metotrexate

Azatioprina

Cladribina

Ciclosporina

# **SM: il futuro**

- 1. Immunoterapie di nuova generazione**
- 2. Neurodegenerazione**

# **NATALIZUMAB TYSABRI**

## **Meccanismo d'azione**

- Anticorpo monoclonale contro la catena  $\alpha 4$  della integrina  $\alpha 4\beta 1$ .

- Blocca il legame dell'integrina al recettore endoteliale, impedendo l'ingresso dei linfociti T attivati nel SNC.

❖ **Recenti studi, fase III, pazienti con SM r-r e SM s-p trattati con 3 mg/Kg o 6 mg/kg e.v. di Natalizumab vs placebo ogni 28 giorni per 6 mesi, hanno evidenziato per entrambe le dosi:**

- **riduzione lesioni GD+**
- **riduzione n° di ricadute.**

# Terapia Combinata

- **Razionale**
  - Eterogeneità della SM
  - Diversità di meccanismi patogenetici
    - Combinazione di farmaci con target verso distinti meccanismi
- **Obiettivi**
  - Migliorare il beneficio e/o la tollerabilità dei trattamenti approvati nei responders
  - Aumentare il numero di responders ai trattamenti approvati
  - Mantenere il beneficio dei trattamenti immunosoppressivi
- Nuovi immunosoppressori sono candidati per il trattamento della SM

# Cellule staminali

## Ricostruzione della mielina con cellule staminali adulte



È stato recentemente pubblicato sulla rivista Nature n. 422, 688-694 (2003) un articolo sulle cellule staminali che rappresenta un significativo avanzamento della ricerca scientifica sulla sclerosi multipla. Fra i diversi autori citiamo GIANVITO MARTINO E ANGELO VESCOVI dell'Istituto Scientifico SAN RAFFAELE DI MILANO che hanno dimostrato nel modello animale della sclerosi multipla che cellule nervose staminali adulte, iniettate per via endovenosa, possono ricostruire la mielina distrutta dalla malattia. La portata scientifica di questo risultato è enorme perché oggi noi possiamo rallentare la progressione della malattia (con farmaci immunosoppressori e/o immunomodulanti) e domani, forse, potremo bloccarne l'evoluzione nonchè il danno alla mielina e alla assone,

la priorità e l'attesa di tutti è per la riparazione del danno, cioè la ricostruzione della mielina che avvolge le fibre nervose e la ripresa della funzione. Questa ricerca apre la strada al potenziale trattamento non solo della sclerosi multipla ma anche ad altre malattie neurologiche.

# Terapie sintomatiche

# Principali sintomi della malattia

- Fatica 75-90%
- Disturbi sfinterici 62%
- Spasticità, rigidità 60%
- Disturbi affettivi 55%
- Disturbi cognitivi 50%
- Dolore 50%
- Tremore 32%
- Disturbi sessuali 28%
- Manifestazioni parossistiche
- Disturbi intestinali

# Fatica

- Definizione: "**soggettiva** mancanza di energia fisica e/o mentale percepita dal paz. o dal caregiver come in grado di interferire con le usuali attività".  
*(Multiple Sclerosis council for clinical practice guidelines, 1998)*
- Associazione con depressione, disabilità
- Presente in tutti gli stadi della malattia

# Fatica

- Neurofisiopatologia: poco nota
- Origine centrale molto probabile
- Alcuni Autori suggeriscono coinvolgimento di aree premotorie, lobo limbico, gangli base, tronco encefalo
- Studi FDG-PET: ipometabolismo diffuso nel paziente con fatica e SM
- Strumenti di misurazione eterogenei

# Trattamento della fatica

- Non farmacologico (training, riabilitazione, terapia comportamentale, trattamenti alternativi)
- Farmacologico: amantadina, pemolina, bloccanti canale-K+, anti-depressivi, modafinil

# SPASTICITA'

- È uno dei sintomi più disabilitanti della SM
- **In tanti casi produce spasmi riflessi involontari di muscoli flessori o estensori delle gambe**
- Più del 90% dei pazienti affetti da SM definita presenta durante il decorso segni clinici correlati a spasticità

# **SPASTICITA'**

## **la Terapia**

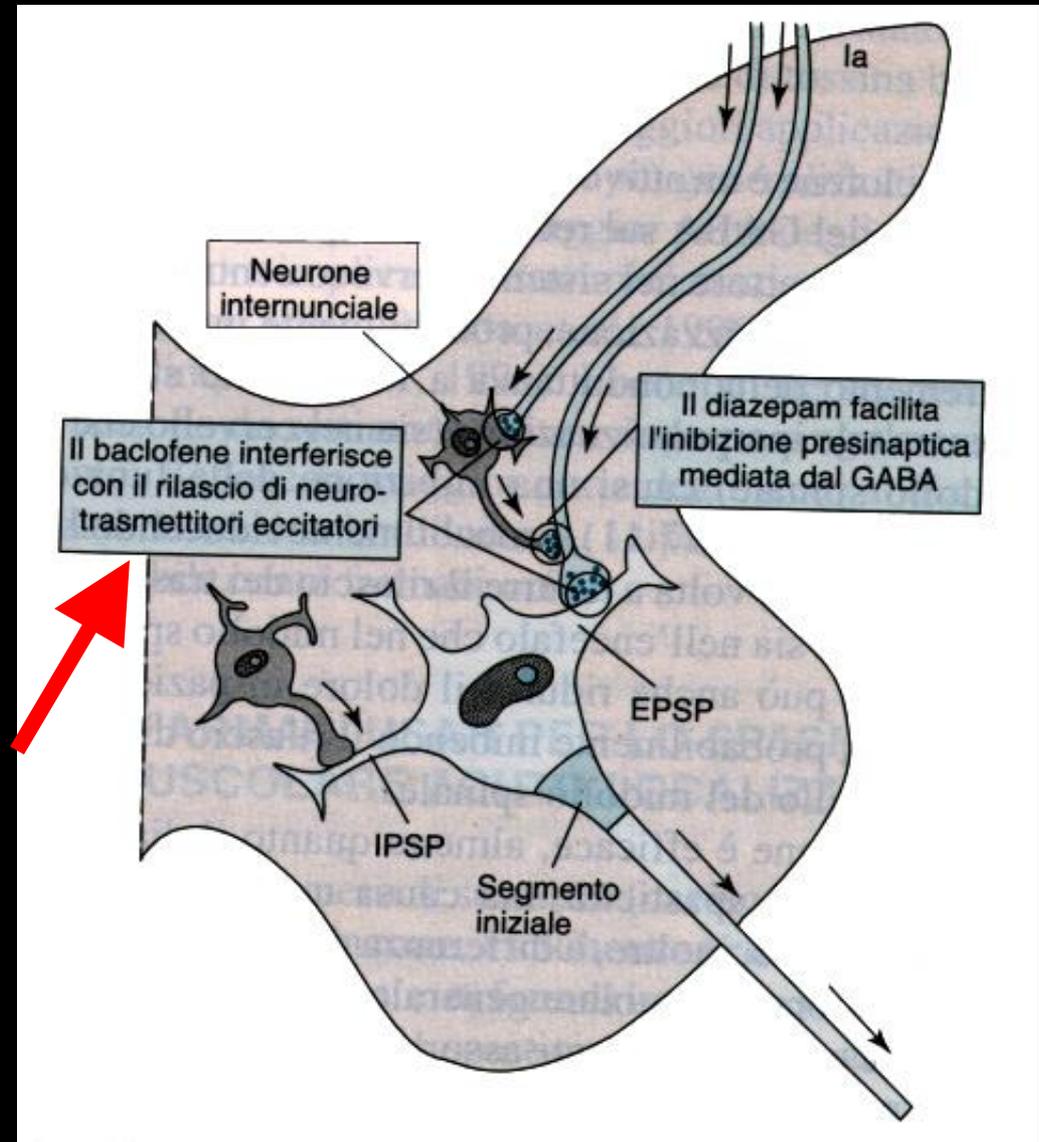
- **Obiettivi**
  - riduzione del dolore
  - miglioramento della funzione
  - facilitazione della riabilitazione
- **Farmaci**
  - **antispastici per uso orale**
  - baclofen intratecale
  - tossina botulinica

## **Antispastici per uso orale**

- **diazepam (Valium®)**
- **baclofen (Lioresal®)**
- **dantrolene (Dantrium®)**
- **tizanidina (Sirdalud®)**
- **clonidina (Catapresan®)**
- **gabapentin (Neurontin®)**
- **altri (es. Cannabis)**

# Baclofen: meccanismo d'azione

- agonista selettivo  $GABA_B$
- diminuzione input eccitatori (glutammato, sostanza P)
- effetti sulle vie mono- e poli-sinaptiche



# Baclofen per via orale: effetti clinici ed indicazioni

- riduzione degli spasmi dolorosi
- riduzione dell'iper-reflessia
  - efficace nella spasticità
- **efficacia elevata sugli spasmi riflessi involontari di muscoli flessori o estensori delle gambe**

# Baclofen per via orale: effetti collaterali

- **sonnolenza** (63%)
- **debolezza** (5-15%), fatica (2-4%)
- confusione (1-11%), cefalea (4-8%)
- aumento frequenza di crisi epilettiche (?)
- disturbi gastro-intestinali: **nausea** (4-12%), costipazione (2-6%)
- **astinenza** convulsioni, allucinazioni, spasticità di rimbalzo

# Benzodiazepine

Diazepam farmaco antispastico più antico

Meccanismo d'azione: ↓ riflessi mono e polisinaptici a livello spinale.

- CT doppio cieco, cross-over, Diazepam vs Baclofen  
Efficacia : nessuna differenza

**(From, 1975)**

- CT open Clonazepam, Baclofen e placebo  
Entrambi efficaci, pt più grave meglio con B.

**(Cendrowski, 1977)**

- BZ efficaci: prescritte a bassa dose in associazione per rischio depressione SNC.

# Trattamenti locali

- Agenti anestetici locali
- Neurolisi chimica
- Tossina botulinica
- Interventi neuro-ortopedici

# Baclofen Intratecale

- *Lioresal*<sup>®</sup> intrathecal
- Tipica dose intratecale: 0.3-0.5% della dose orale
- Indicazioni "ministeriali" includono:
  - Spasticità di origine spinale
  - Spasticità di origine cerebrale

# Baclofen Intratecale: Considerazioni prima di un impianto

- Aspettative paziente e famiglia
- Informazioni paziente/famiglia: informazione sulle potenziali complicazioni
- Responsabilizzazione del paziente: ricarica "pompa" ogni 6-12 settimane (a sec. della concentrazione)
- Scelta sito impianto "pompa" : pompa subcutanea in addome; importante considerare linee "cinture", attività fisiche, protesi, ecc.

***Prima dell'impianto di un "sistema ad infusione intratecale con pompa" il paziente DEVE dimostrare una "sensibilità" al baclofen intratecale***

**TEST al BACLOFEN (BOLO) positivo**

# TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLORE

## ▶ Antidepressivi

- Amitriptilina
- Desipramina
- Serotoninergici selettivi

## ▶ Antiepilettici

- Fenitoina
- Carbamazepina
- Gabapentin

## ▶ Oppioidi

- Morfina
- Codeina

## ▶ Anestetici

- Anestetici locali
- Ketamina

# Derivati cannabis

Ampia letteratura sulla Cannabis.

Primi lavori dal 1976, studi non controllati

Ripresa dell'interesse sulla C. grazie a :

1. Identificazione e "cloning" dei recettori al THC nel SNC e nel sistema immunitario
2. Scoperta degli endocannabinoidi, ligandi per i recettori alla C.
3. Rilievo della efficacia dei C. in un modello di EAE



# Derivati cannabis SATIVEX

- ***Modulatore del sistema endocannabinoide composto da due principi attivi - THC (delta-9-tetraidrocannabinolo) e CBD (cannabidiolo) - che vengono estratti dalla pianta Cannabis sativa e serve per combattere la spasticità, uno dei sintomi più comuni associati alla sclerosi multipla.***
- primo trattamento specifico per la spasticità da moderata a grave in pazienti che non hanno risposto adeguatamente al trattamento con altri farmaci anti-spastici.

Esratto dalla pianta *Cannabis sativa* coltivata in serra, in luogo protetto e in condizioni di crescita strettamente controllate. Somministrato come spray oromucosale che permette un dosaggio flessibile, in funzione della risposta individuale e dei sintomi specifici di ciascun paziente e può essere facilmente assunto da pazienti che hanno difficoltà a deglutire.

- Modula le vie motorie e del dolore e migliorando la spasticità, senza causare debolezza muscolare. Il farmaco è generalmente ben tollerato, privo degli effetti collaterali tipici che derivano dal consumo di cannabis non a fini terapeutici e non crea dipendenza.

# Tremore (per lo più cerebellare)

- Movimento oscillatorio, involontario, ritmico delle estremità degli arti, spesso associato a disturbo dell'equilibrio e della coordinazione motoria
- Tremore d'azione, posturale, assiale
- Terapia: frustrante!
- Scarsi risultati dai trattamenti farmacologici e chirurgici

# Tremore. Trattamenti

**Farmacologico:** isoniazide, ondansetron,  
clonazepam, CBZ,  $\beta$  bloccanti, primidone,  
cannabinoidi, tetraidrocannabinolo

*Isoniazide e Ondansetron:* alcune evidenze  
basate su Clinical Trial

→ **Chirurgico:** talamotomia, DBS (stimolazione  
talamo motorio- nucleo VIM)

→ **Rieducativo**

# Disturbi vescicali

- Frequenza: 75%. Sintomi persistenti e invalidanti nel 50%
- Lesione in sede cervicale: perdita della soppressione soprasspinale, iper-attività detrusore, "urge incontinence"
- Distruzione via reticolo-spinale pontina: perdita integrazione m. sfintere uretra e detrusore → dissinergia sfintere/detrusore, incompleto rilassamento sfintere o paralisi sfintere

# Disturbi vescicali

- Frequenza: 75%
- Sintomi persistenti e invalidanti nel 50%
- Lesioni cervicali: perdita inibizione sopraspinale → iperattività detrusore → "urge incontinence"
- Lesioni pontine: perdita integrazione tra sfintere uretra e detrusore → dissinergia sfintere/detrusore → incompleto rilassamento sfintere/ paralisi sfintere

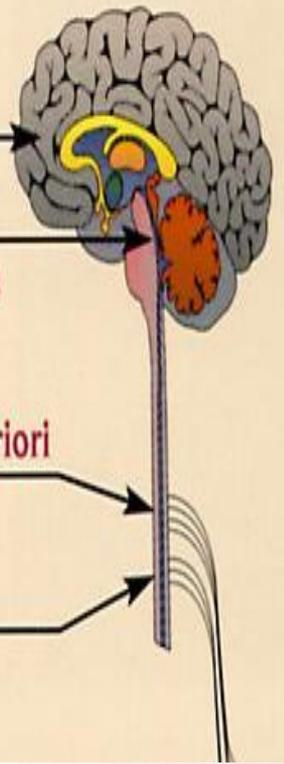
Lobi frontali meridiani

Centro pontino

della minzione di Barrington

L3,4,5,S1 Controllo arti inferiori

S2,3,4 Funzioni urogenitali



Tab. 1 - INNERVAZIONE DELLA VESCICA

Divisione	Livello	Nervo	Neurotrasmettitore	Recettore	Meccanismo	Effetto
Parasimpatica	S2-S4	Pelvico	Acetilcolina	Muscarinico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrazione detrusore</li> <li>• Rilassamento uretra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svuotamento vescica</li> <li>• Svuotamento vescica</li> </ul>
Simpatica	T10-L2	Ipogastrico	Noradrenalina	Beta Alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rilassamento detrusore</li> <li>• Contrazione uretra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ritenzione urinaria</li> <li>• Ritenzione urinaria</li> </ul>
Somatica	Efferente S2-S4 Afferente S2-S4	Pudendo	Acetilcolina	Nicotinico	• Contrazione sfintere esterno	• Ritenzione urinaria

# Management.

## Trattamento farmacologico

- Urgenza, frequenza e "urge incontinence" e lieve /moderata paraparesi : **anticolinergici, dose aggiustata secondo la risposta clinica, rischio di aumentare residuo (↓ efficienza svuotamento)**
- Persistente residuo p.m. agisce come stimolo a contrarre il m. detrusore : no anticolinergici da soli
- Valutare residuo post-minzionale con Ecografia o cateterismo selettivo

# Management disturbi vescicali

- Se residuo > 100 ml, ogni sforzo deve essere fatto per migliorare capacità di svuotamento prima di avviare terapia anti-colinergica
- Nessuna terapia per ristabilire normale capacità di svuotamento
- Auto-cateterismi 2 o più/24 h

# Trattamento iper-reflessia detrusore

- First-line → **anticolinergici orali** (oxibutinina - Ditropan; tolterodina, bloccante recettori muscarinici- Detrusitol; trospium cloruro-Uraplex)
- **anticolinergici orali + autocateterismo**
- Second-line: trattamenti intra-vescicali (oxibutinina, RTX, capsaicina), BOTOX
- Vasopressina (riduce nicturia)
- Cannabinoidi

# Insufficiente svuotamento

Dopo valutazione urodinamica, se presente dissinergia sfintere detrusore (no se ipocontrattilità detrusore)

- Agenti  $\alpha$ -1-bloccanti (prazosin, terazosin, doxazosin)
- Miorilassanti (diazepam, baclofen, dantrolene)
- Cateterismo intermittente

# Altro

- Trattamento depressione e ansia
- Trattamento disordini cognitivi
- .....
- RIABILITAZIONE motoria e cognitiva
- Proposte di attività motoria adattata
- Mantenimento di standard di qualità di vita...

- OTTIMIZZARE FUNZIONALITA' RESIDUE
- PREVENIRE LE COMPLICANZE
- IDENTIFICAZIONE DI AUSILI APPROPRIATI

# AUSILI





# GESTIONE – CURA DELLA MALATTIA

