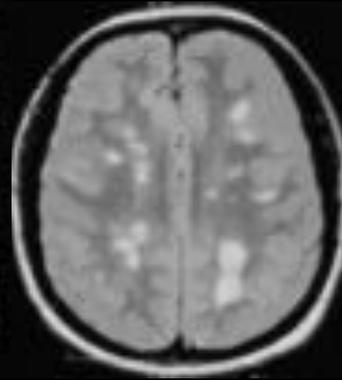
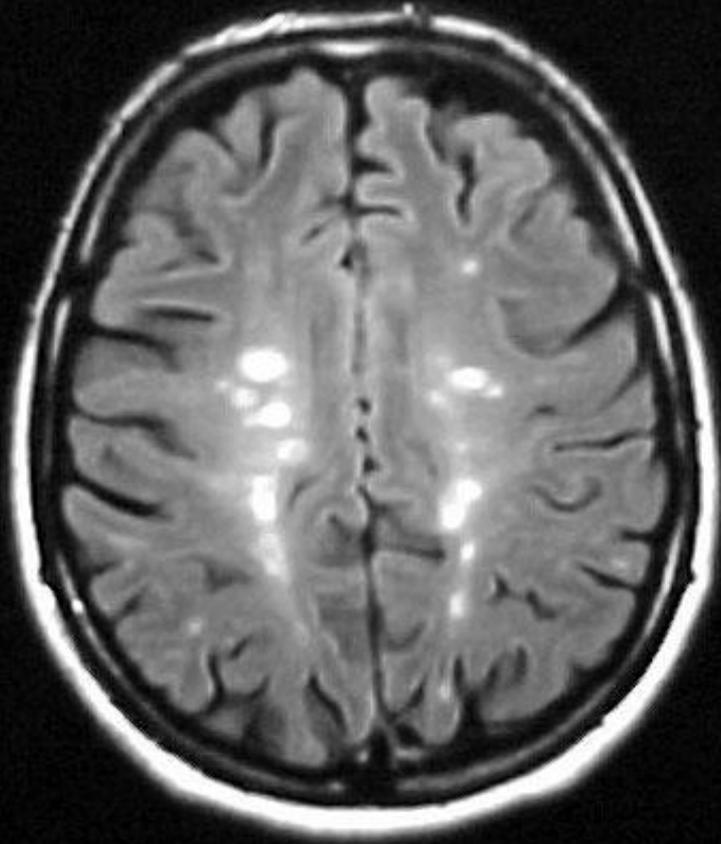
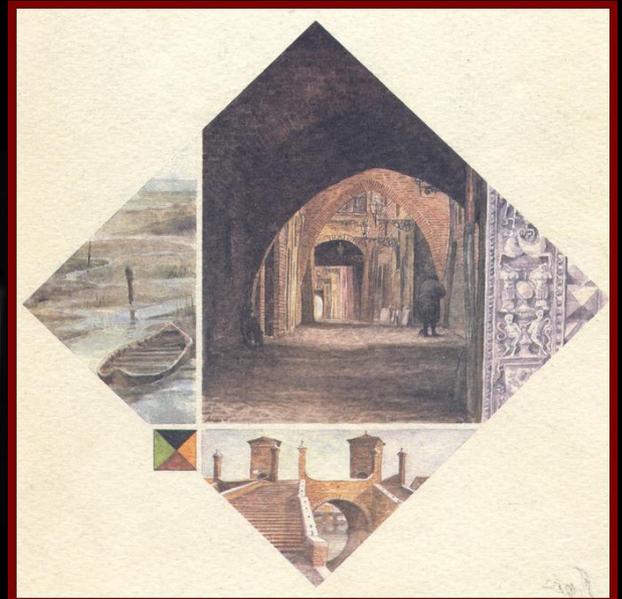


SCLEROSI MULTIPLA

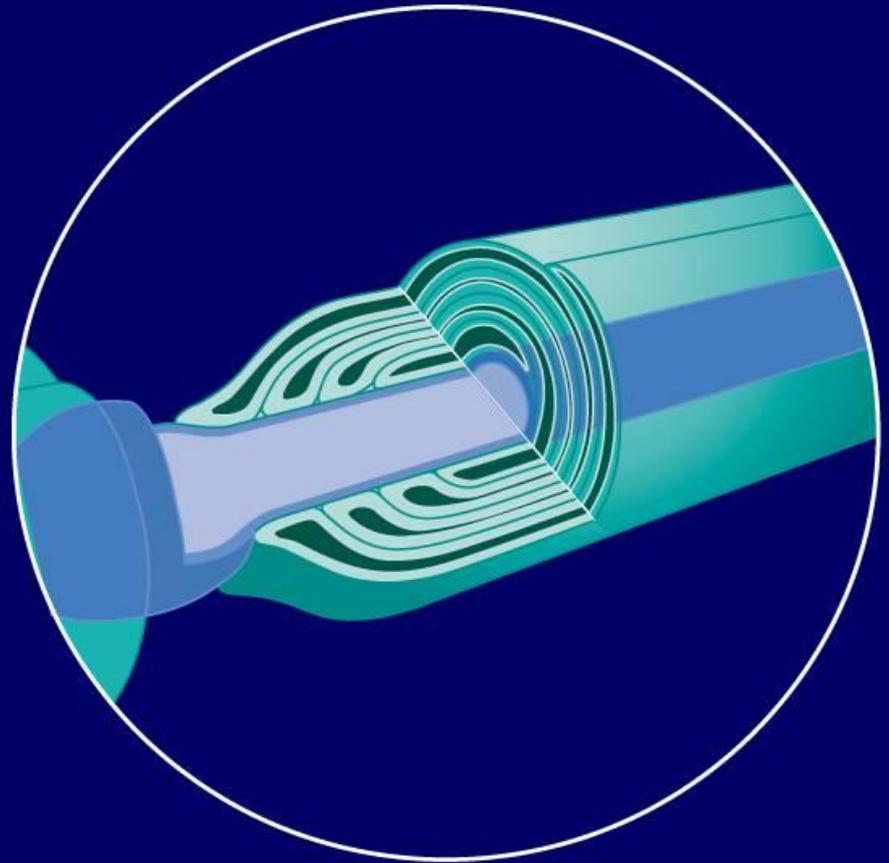
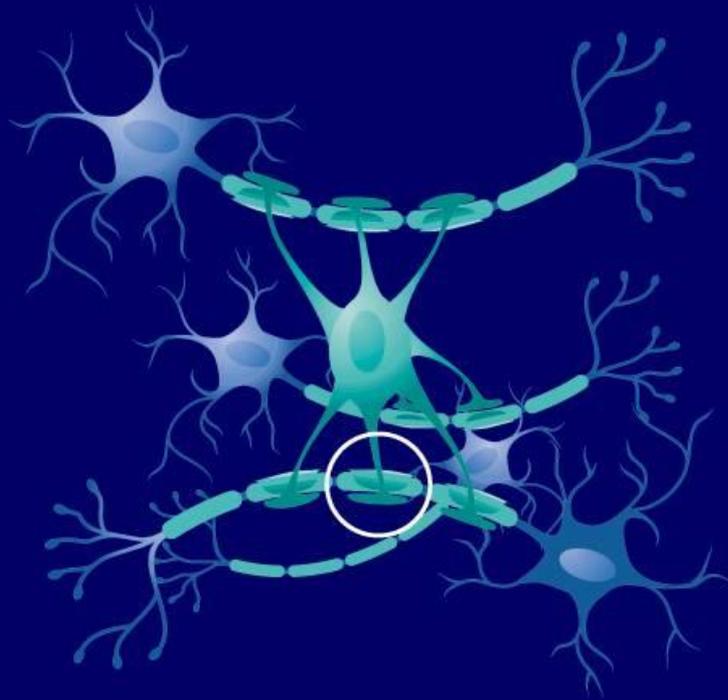


**MALATTIA
DEMIELINIZZANTE
CRONICA DEL SISTEMA
NERVOSO CENTRALE**





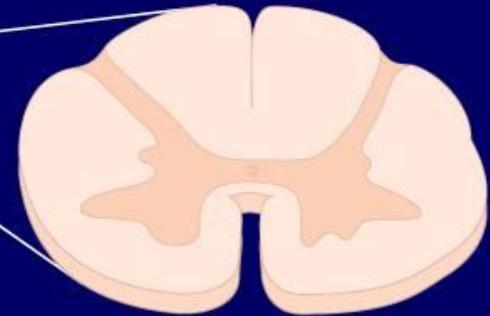
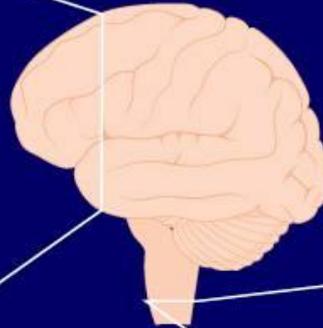
GUAINA MIELINICA



MIELINA

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

INTERESSA LA SOSTANZA BIANCA



Nervo ottico

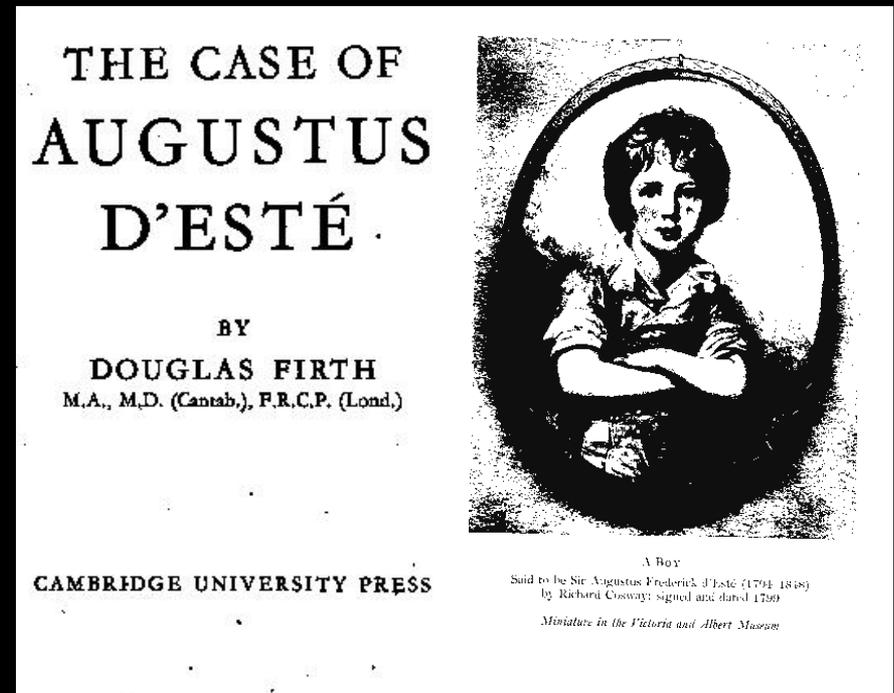
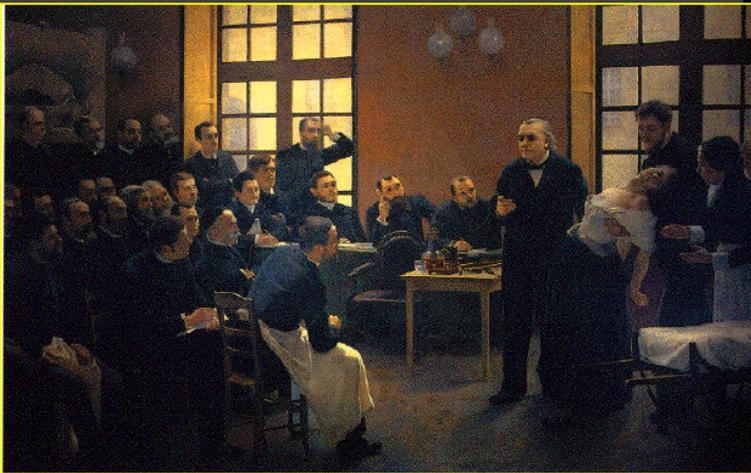


NOSOGRAFIA

- 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**

sta engelska fallet 1873, det första kanadensiska 1877 och det första amerikanska 1878 [4], således en successiv 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

THE CASE OF
AUGUSTUS B'ESTE

AN
OBSERVATION
ON THE
NATURE OF THE DISEASE
CALLED
PARALYSIS AGITANS



LONDON
Printed by
J. JOHNSON
1825

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



... att de engelska noggrannheterna i varje av tvingande dag
dagar med en släkting som jag hade lika djupa känslor

THE CASE OF
AUGUSTUS
D'ESTÉ

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

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

THE CASE OF
AUGUSTUS D'ESTÉ

DOUGLAS FIRTH
—CAMBRIDGE—

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

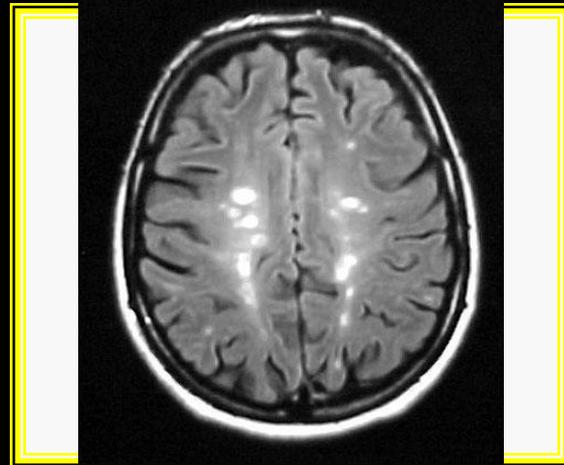
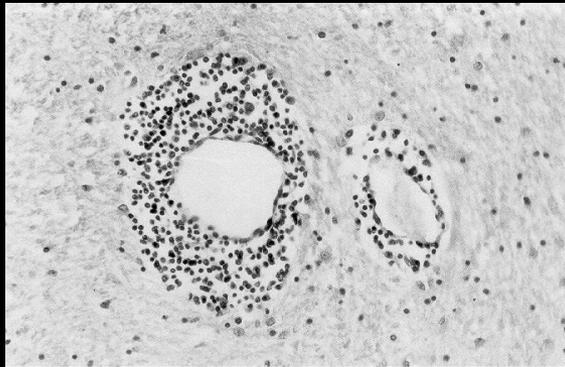
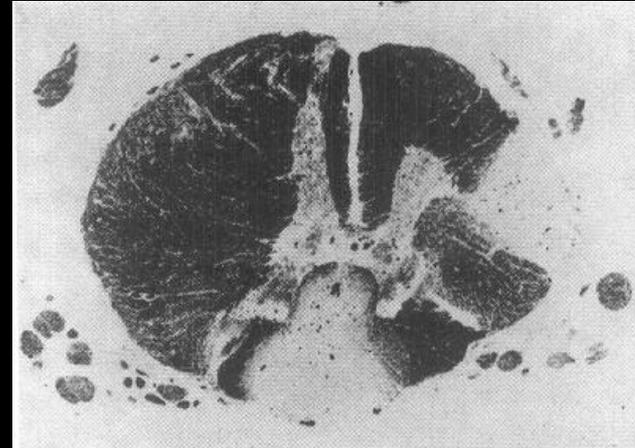
Edizione italiana a cura di
ENRICO GRANIERI

Traduzione a cura di
PATRIK FAZIO

Testo inglese a fronte

UnifePress

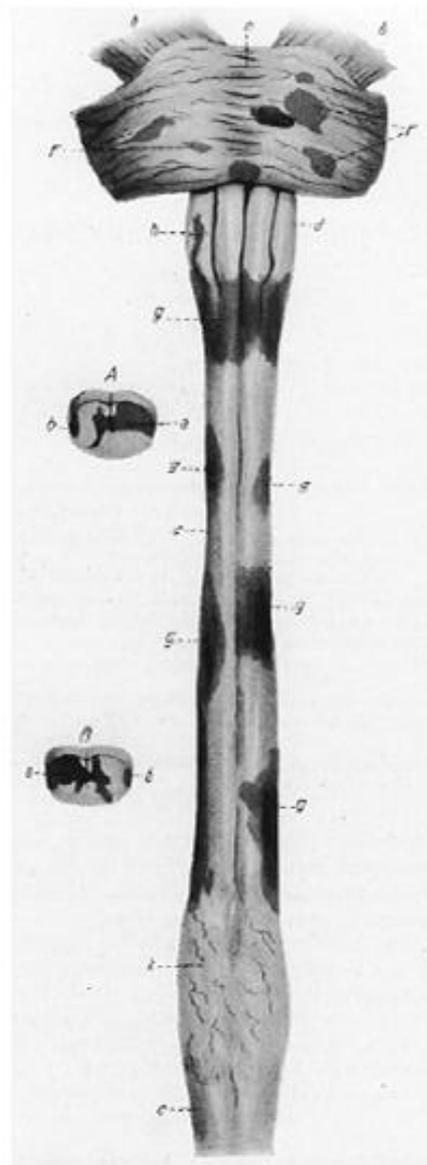
SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



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

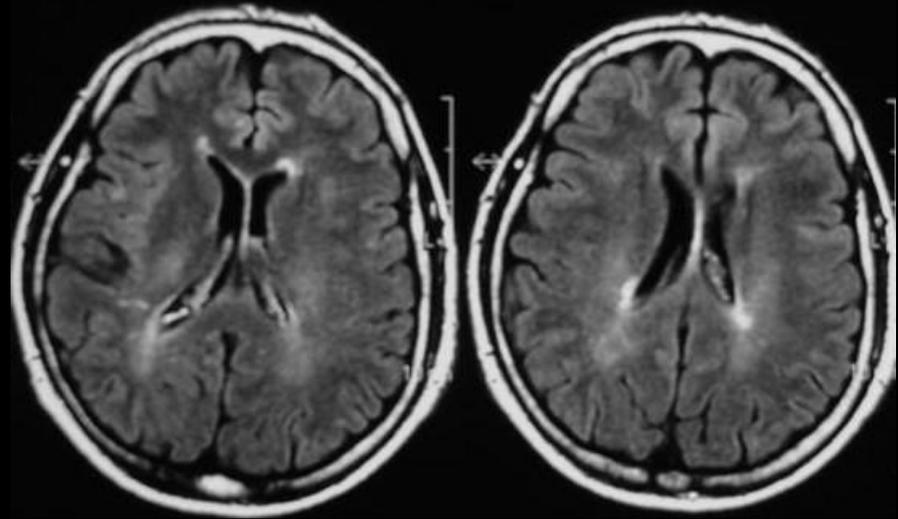
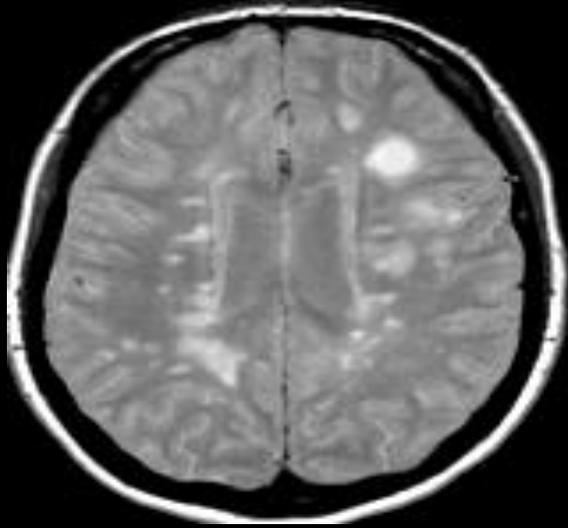
Snart kunde sir Augustus inte längre delta i jakter eller dansa vid baler. År 1828 hade han svårigheter att gå på ojämnt underlag och i trappor, och han beskriver fortsatta smärtsamma känselsymtom och fatigue [1-4]. Han fortsatte emellertid sin militära karriär fram till dess att han utvecklade urinretention. Han fick så småningom förstoppning och beskriver en enskilda 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.

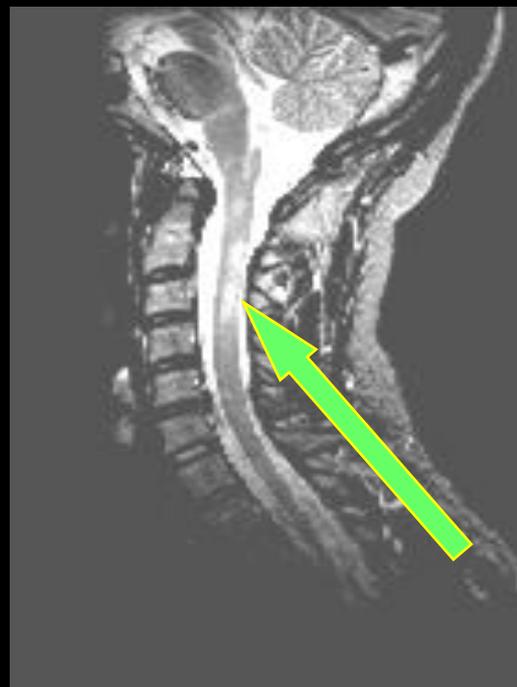
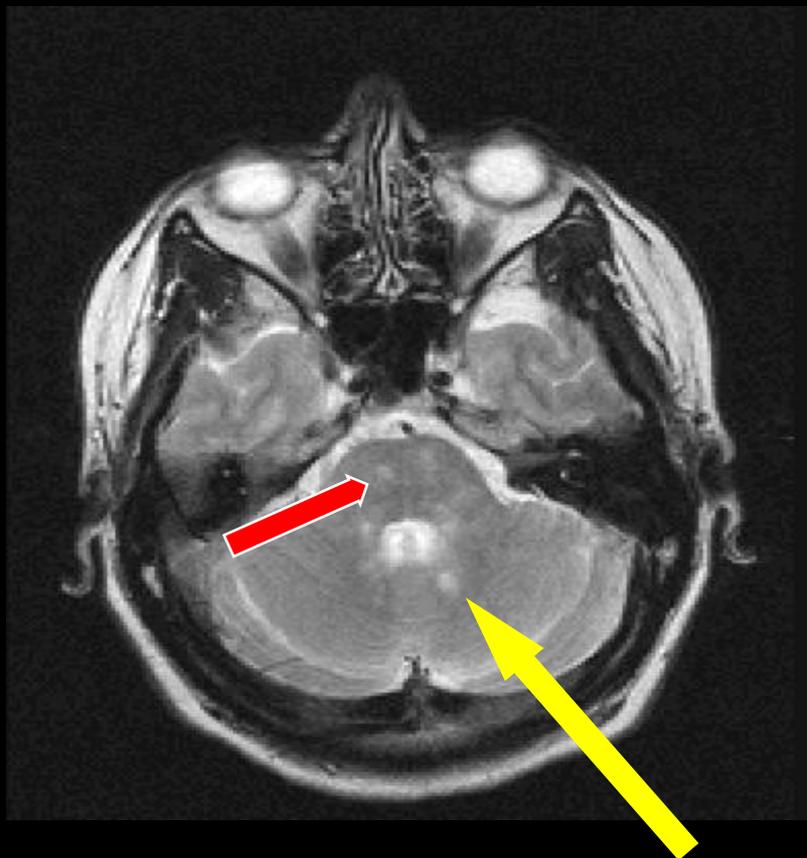


FIGUR 3. Avbildning av ryggmärg med »sklerotiska härdar», ur Carswells patologiska anatomi.

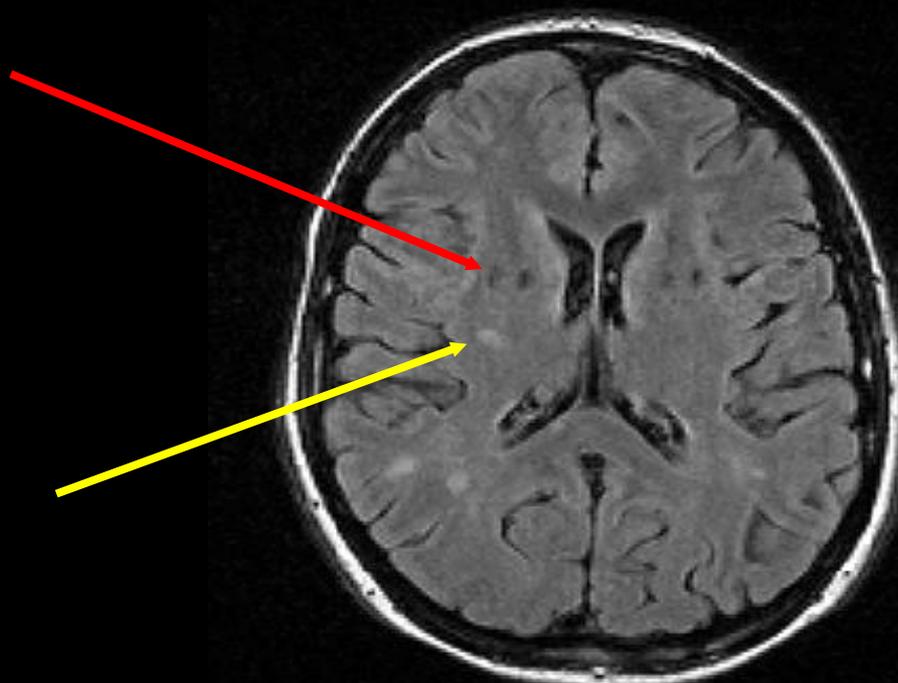
SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



**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

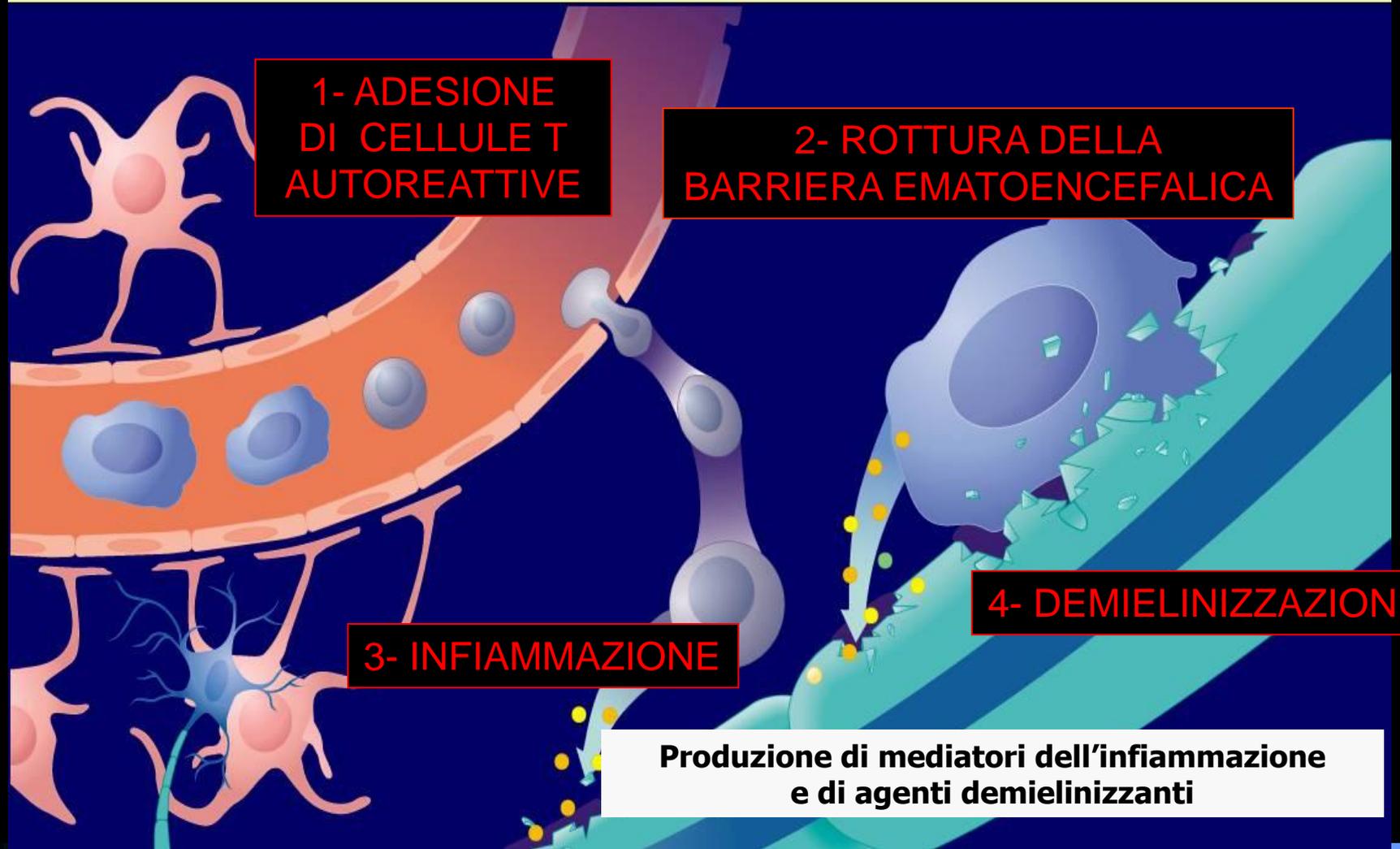
1- ADESIONE
DI CELLULE T
AUTOREATTIVE

2- ROTTURA DELLA
BARRIERA EMATOENCEFALICA

3- INFIAMMAZIONE

4- DEMIELINIZZAZIONE

Produzione di mediatori dell'infiammazione
e di agenti demielinizzanti



SCLEROSI MULTIPLA

PATOGENESI



Circolazione sistemica

Barriera ematoencefalica

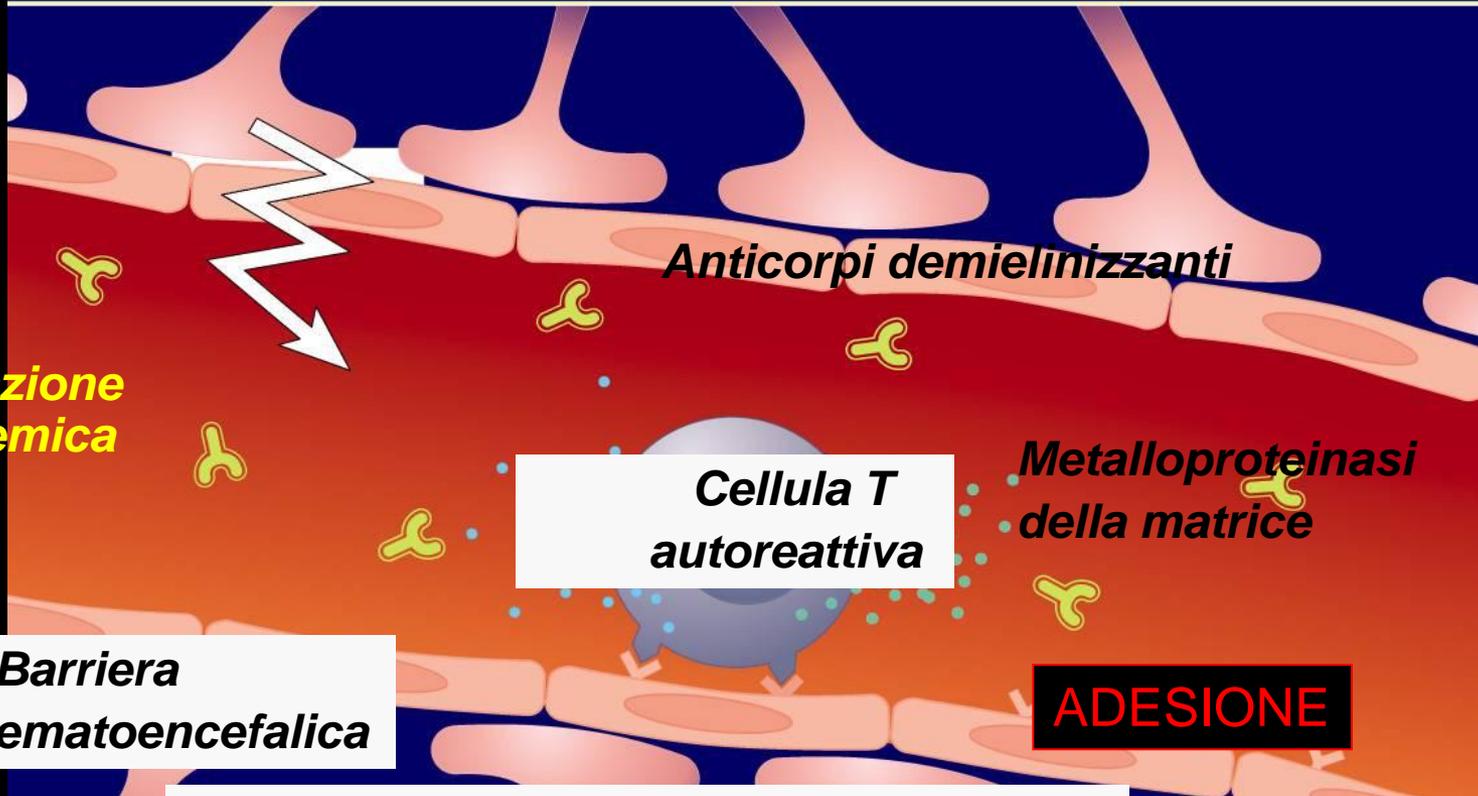
Anticorpi demielinizzanti

Cellula T autoreattiva

Metalloproteinasasi della matrice

ADESIONE

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



SCLEROSI MULTIPLA

- Incidenza → 4 per 100.000 abitanti anno
- Prevalenza 100-150 casi per 100.000 abitanti
- Distribuzione geografica
- Trend temporale

SCLEROSI MULTIPLA



Cosa?

SM

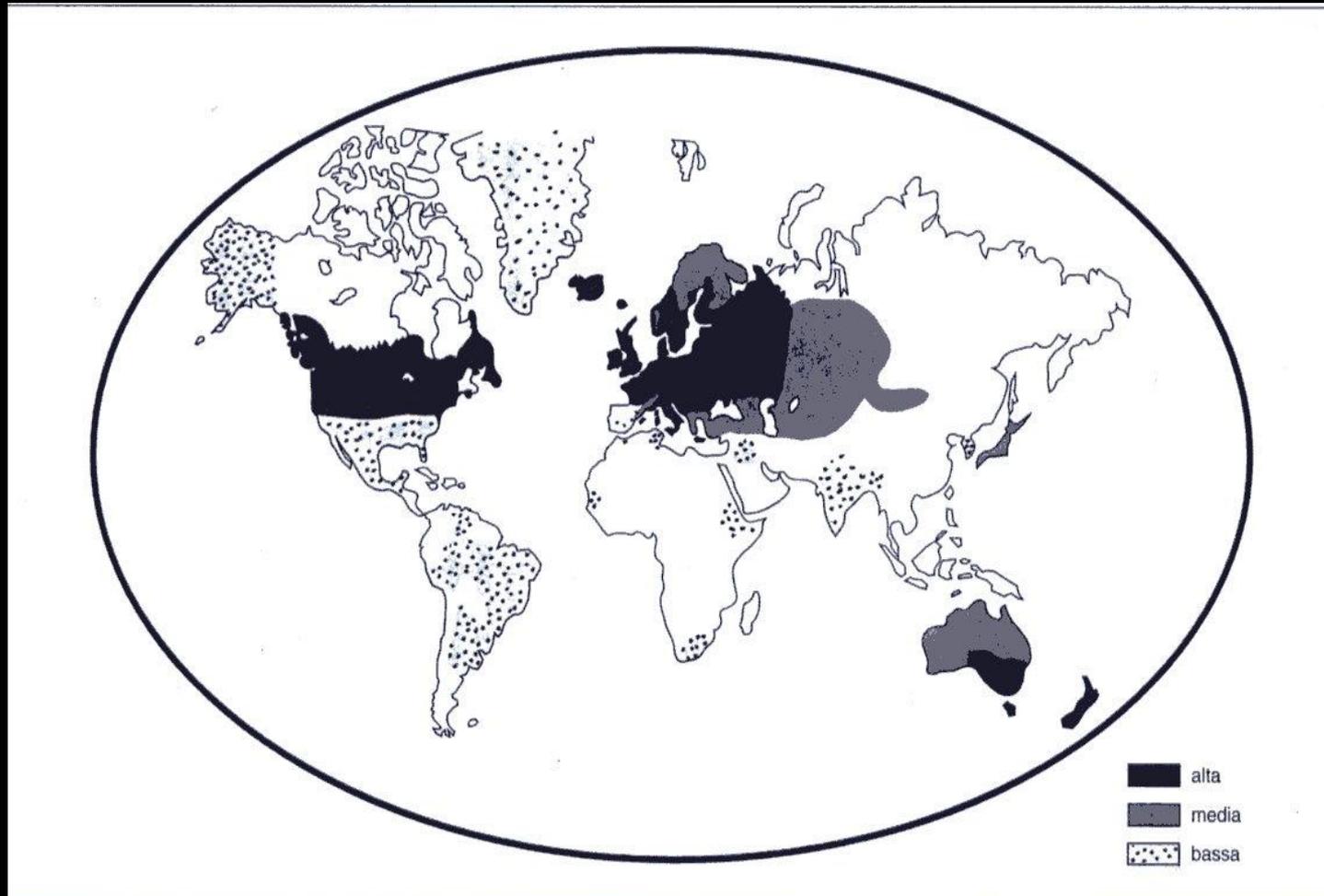


Quando?

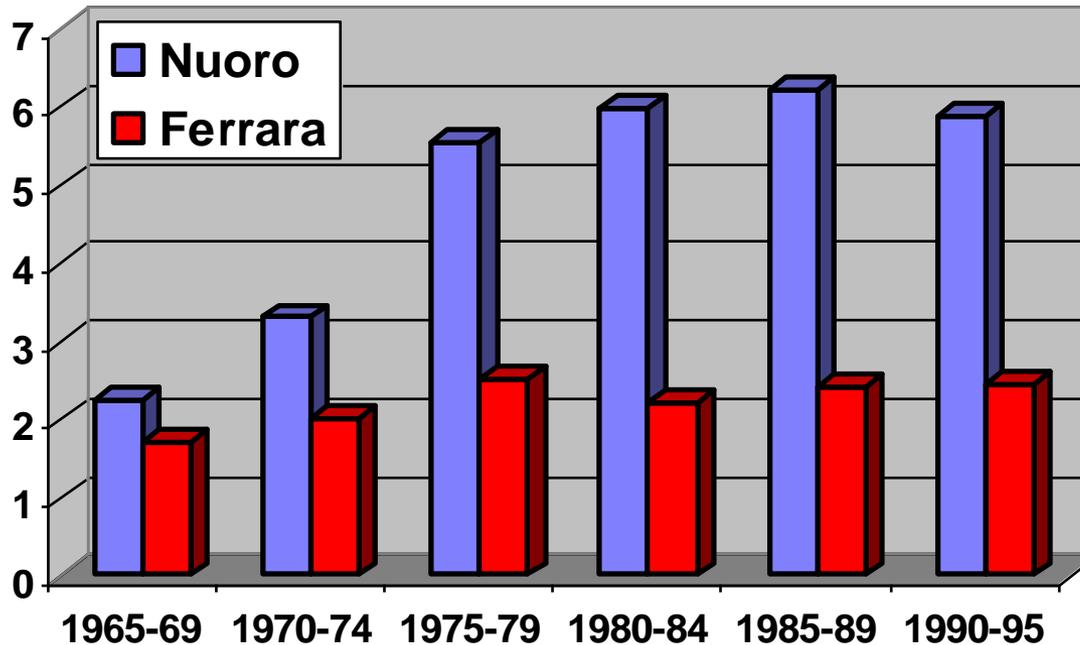
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30

Cosa possono dirci gli studi epidemiologici

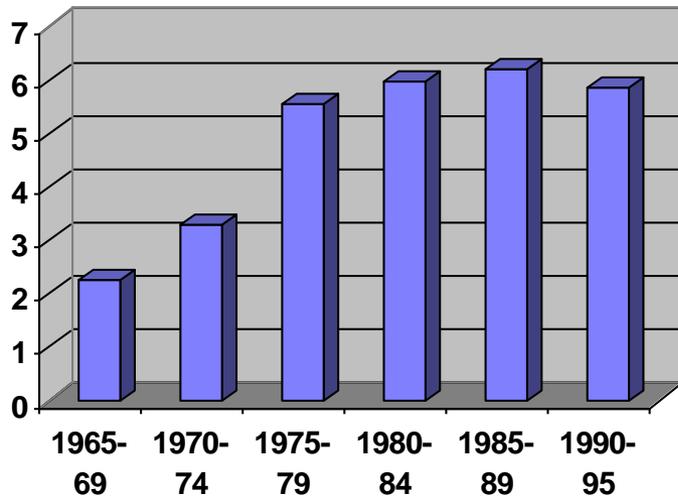
SCLEROSI MULTIPLA - Geografia



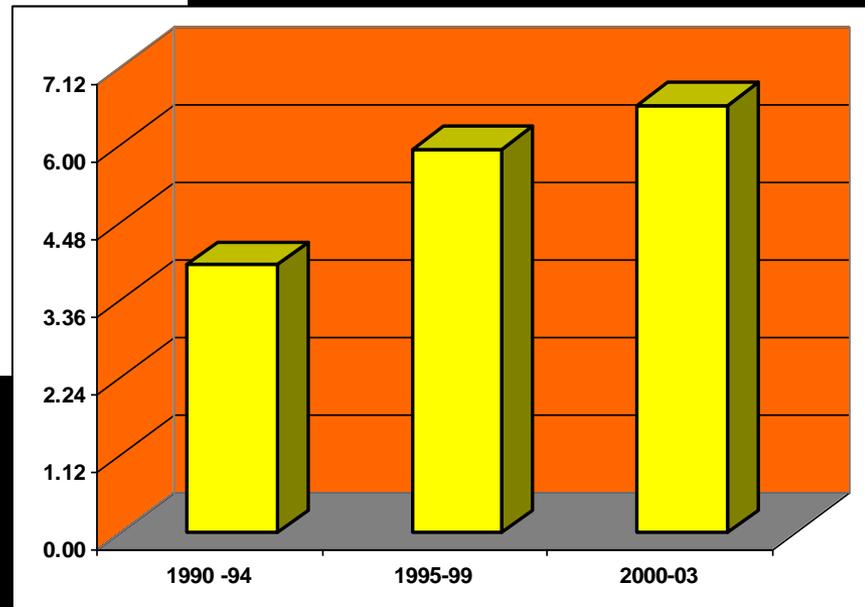
SCLEROSI MULTIPLA - Geografia



SCLEROSI MULTIPLA – Trend temporale



Sardegnia



Ferrara

SCLEROSI MULTIPLA



Differente rischio per la SM tra i vari gruppi etnici negli USA¹⁹

SCLEROSI MULTIPLA

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

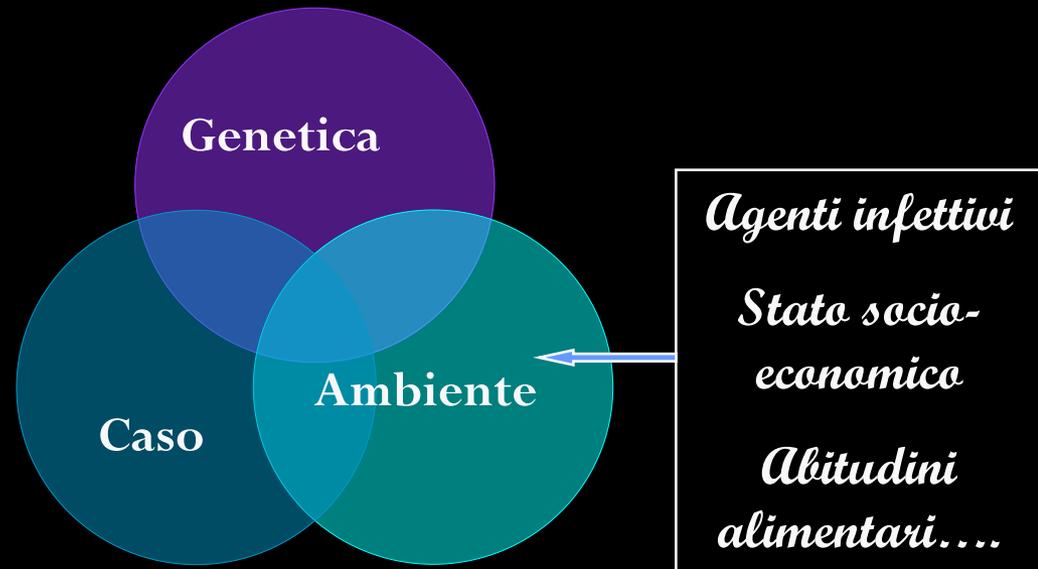
La presenza dell'allele HLA-DR2 aumenta il rischio di SM
(DR4 tra i Sardi)

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

Traumi

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



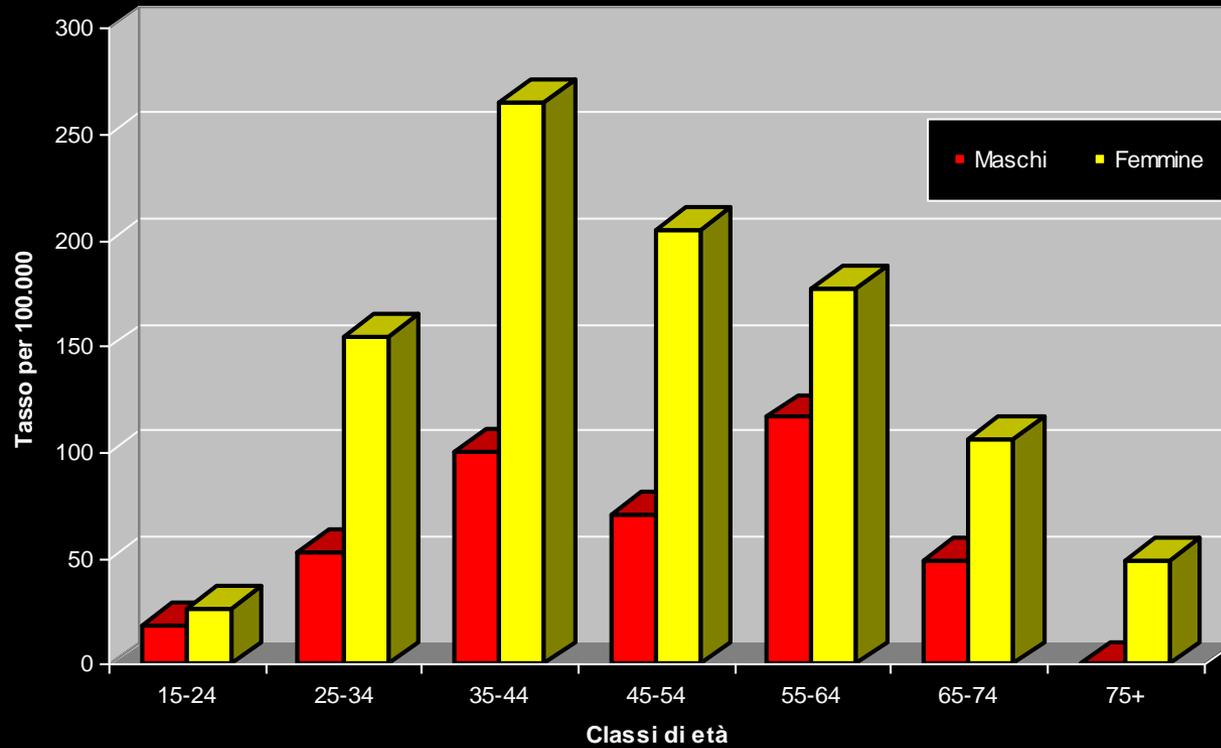
2.5:1



20-45 ANNI

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

Prevalenza per sesso e classi di età



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

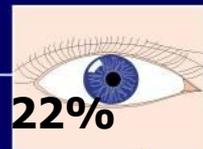
Paresi 40%

**Disordini
sfinterici 5%**

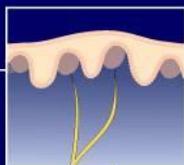


Neurite ottica 22%

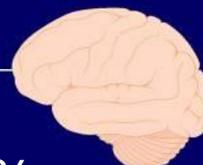
**Disordini
oculomozione
12%**



**Disordini
sensitivi
21%**



Vertigini 5%



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

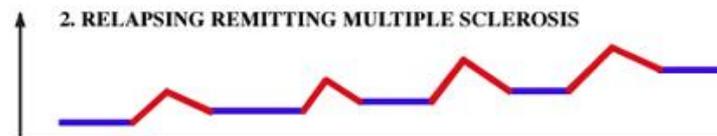
— Stable
— Relapse
— Progression

Click on graphs 1-4 for a description.

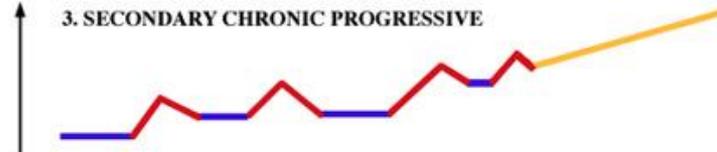
1. BENIGN MULTIPLE SCLEROSIS



2. RELAPSING REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS



3. SECONDARY CHRONIC PROGRESSIVE

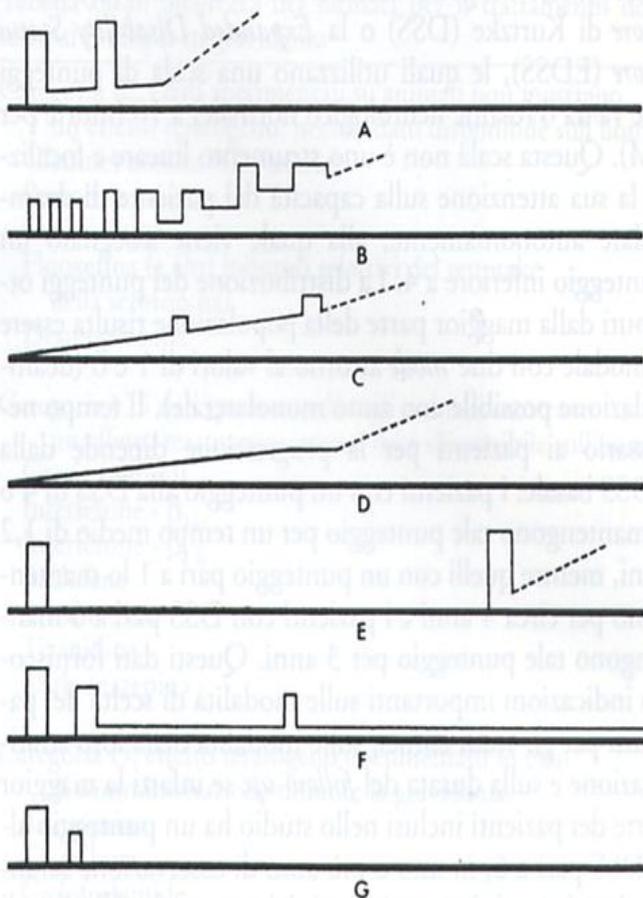


4. PRIMARY PROGRESSIVE (10-20% OF PATIENTS)

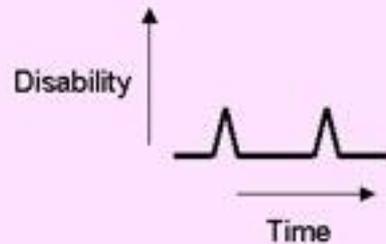


D
I
S
A
B
I
L
I
T
Y

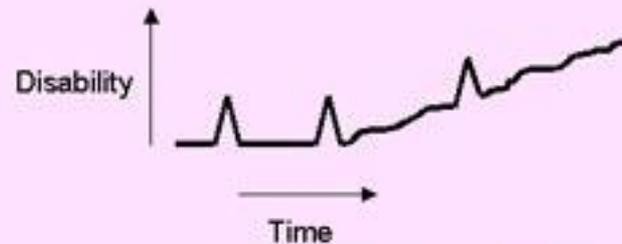
T I M E →



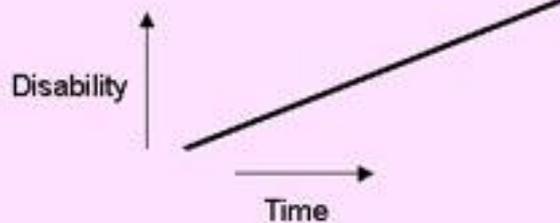
SCLEROSI MULTIPLA - DECORSO



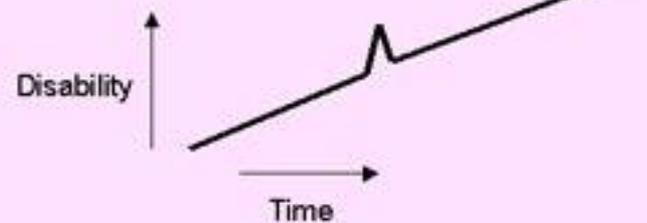
Relapsing Remitting



Secondary Progressive
(following Relapsing Remitting)



Primary Progressive



Progressive Relapsing



DECORSO

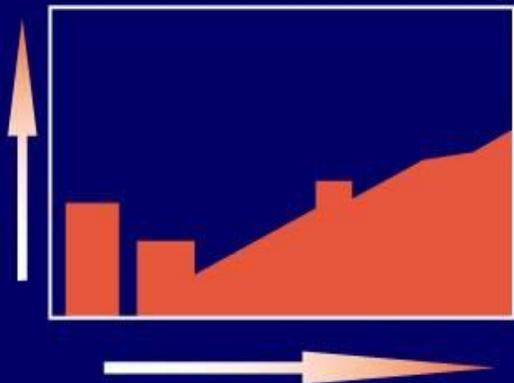
SM recidivante-remittente



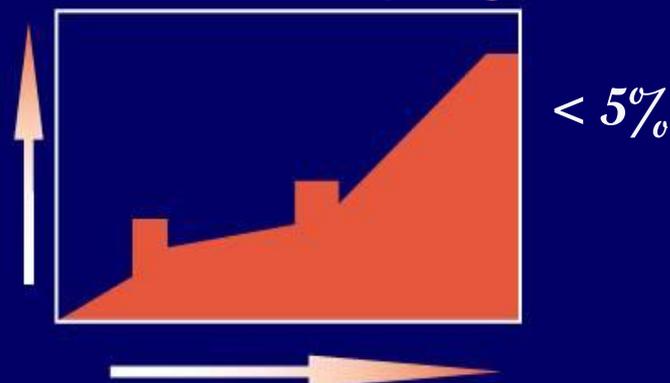
SM primariamente progressiva



SM secondariamente progressiva



SM recidivante progressiva



AUGUSTO D'ESTE

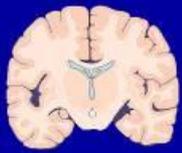
KULTUR

FIGUR 2.

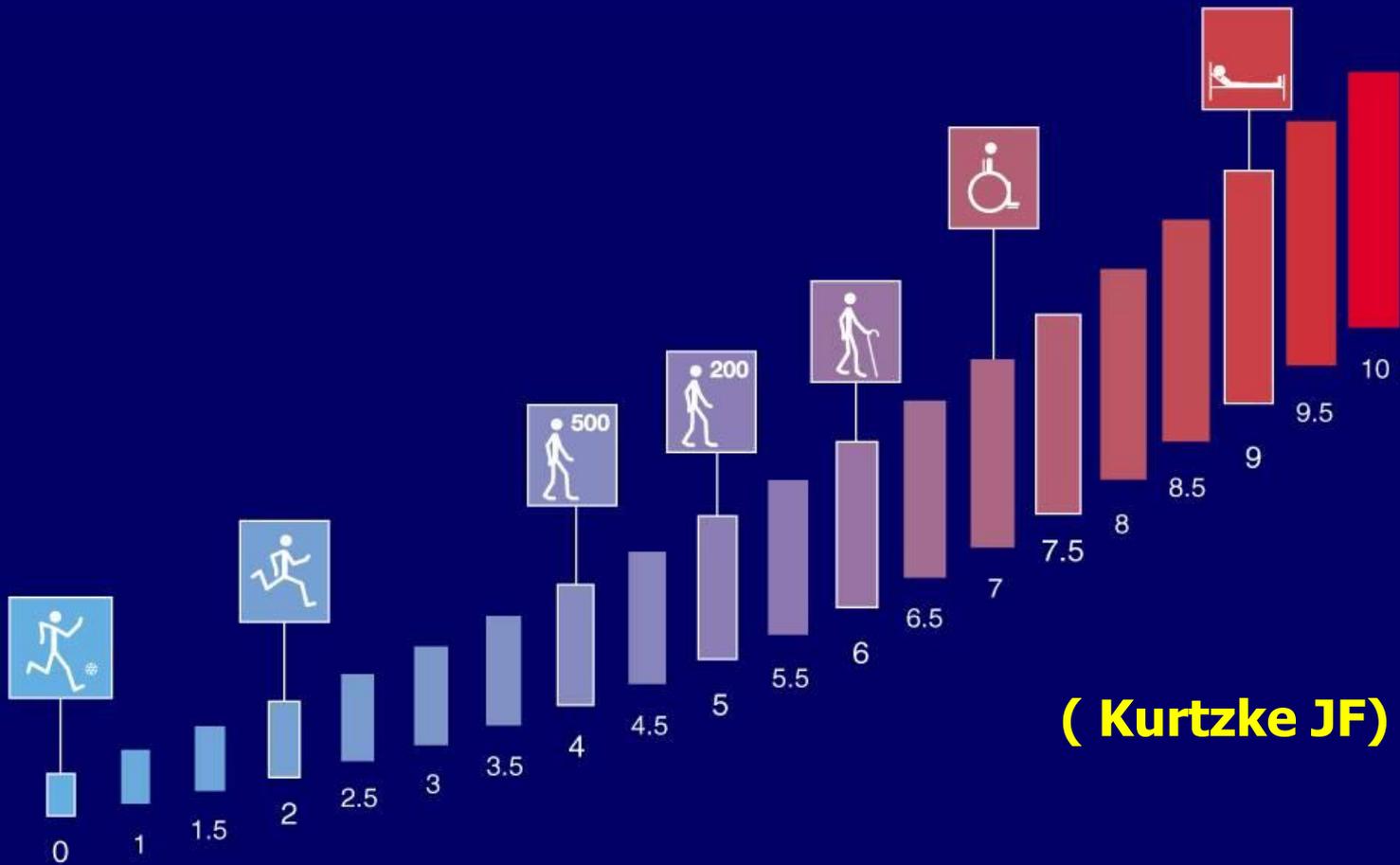
Augustus d'Estes sjukdomsförlopp överfört i grafisk form av professor E Granieri.

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

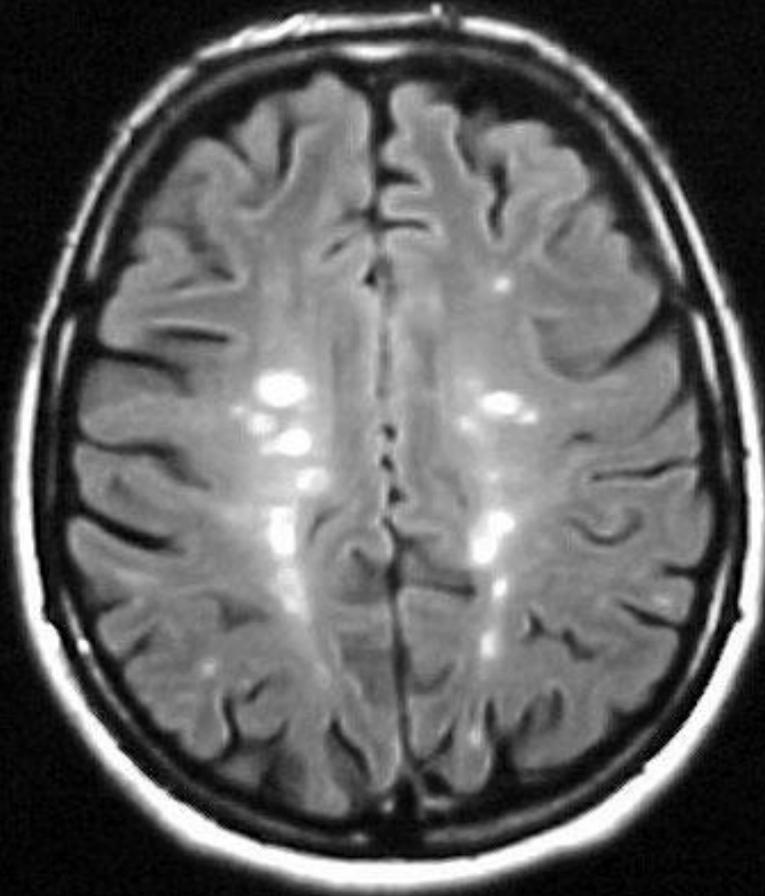


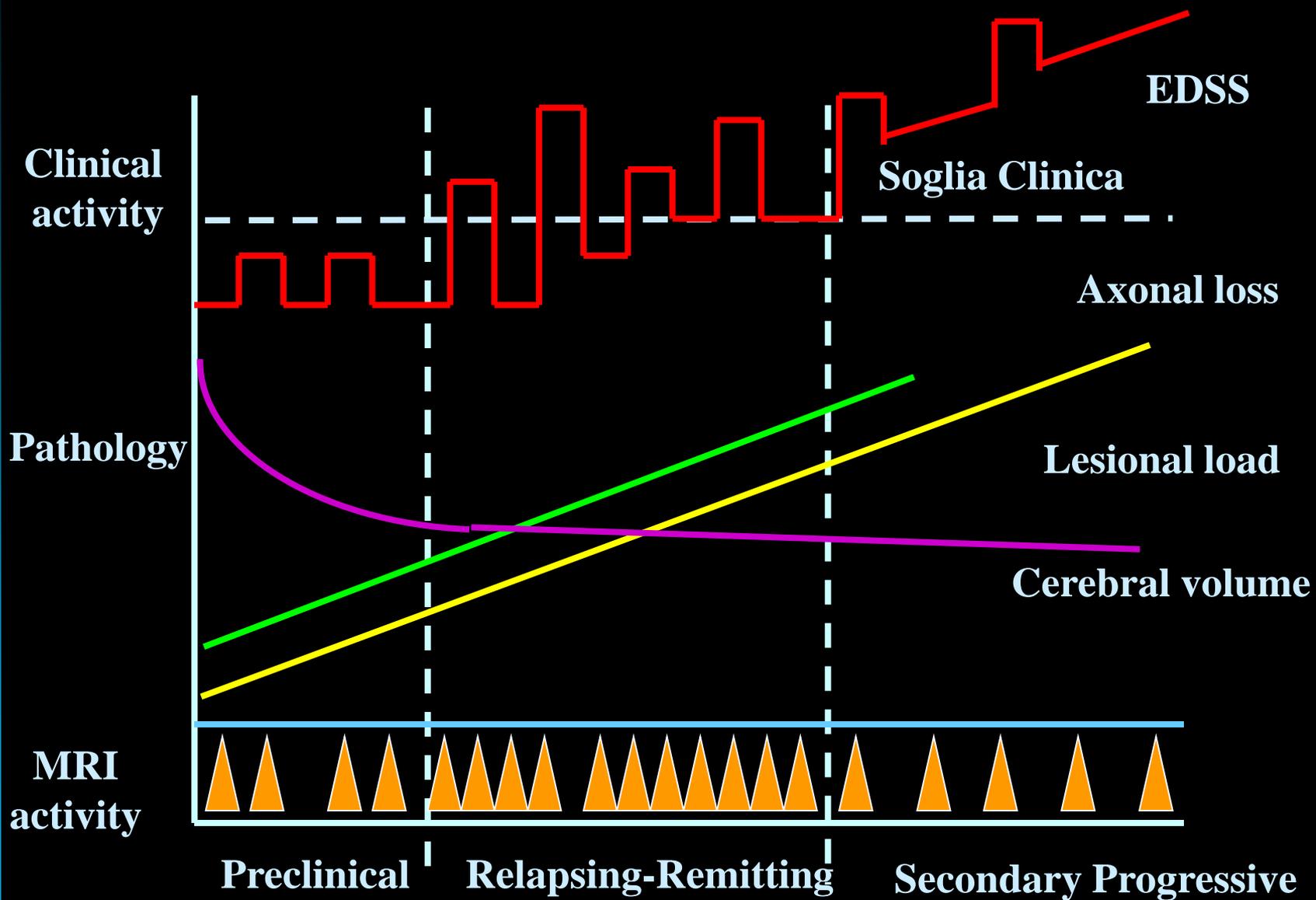


EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE

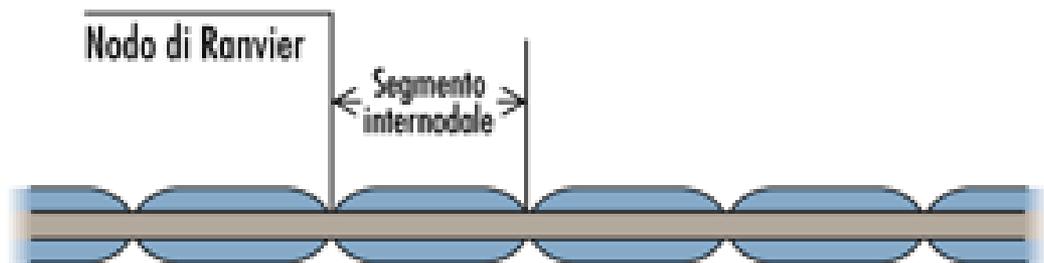


SCLEROSI MULTIPLA

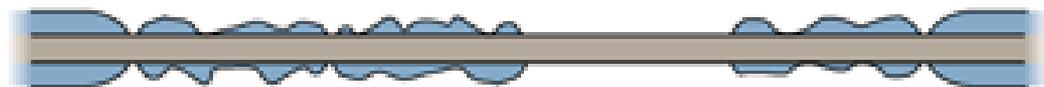




Normale



Demielinizzazione



Rimielinizzazione



(uniformemente sottile; segmenti internodali più corti)

DIAGNOSI

- Identificazione clinico-anamnestica della disseminazione spazio-temporale
- Identificazione neurofisiologica
- *Esame liquor*
- *RMN*

Identificazione clinico-anamnestica della disseminazione spazio-temporale

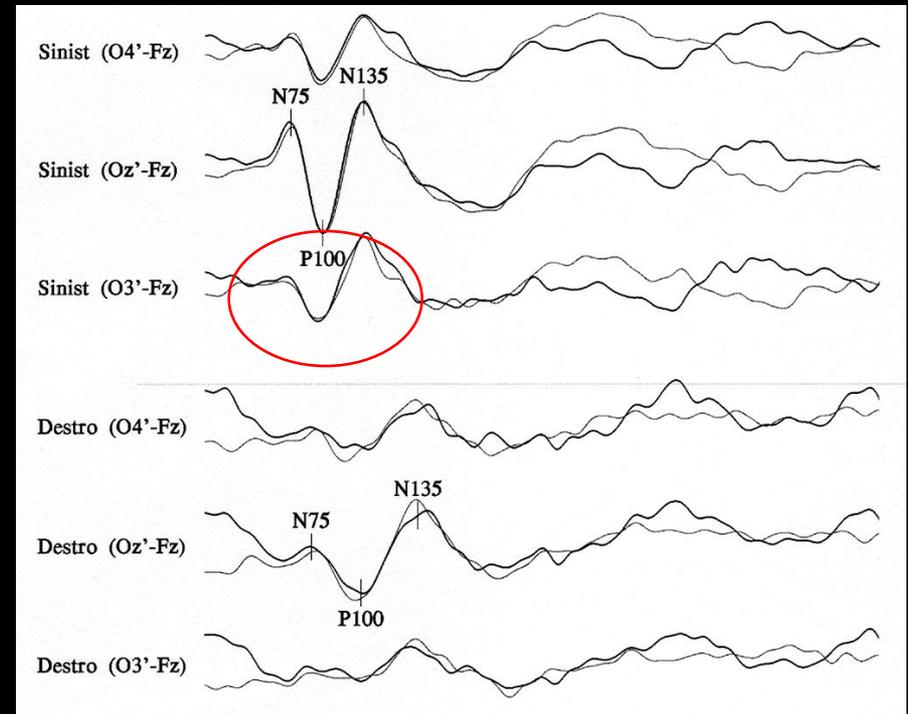
- Anamnesi
- Esame obiettivo

Identificazione neurofisiologica di interessamento di altri sistemi

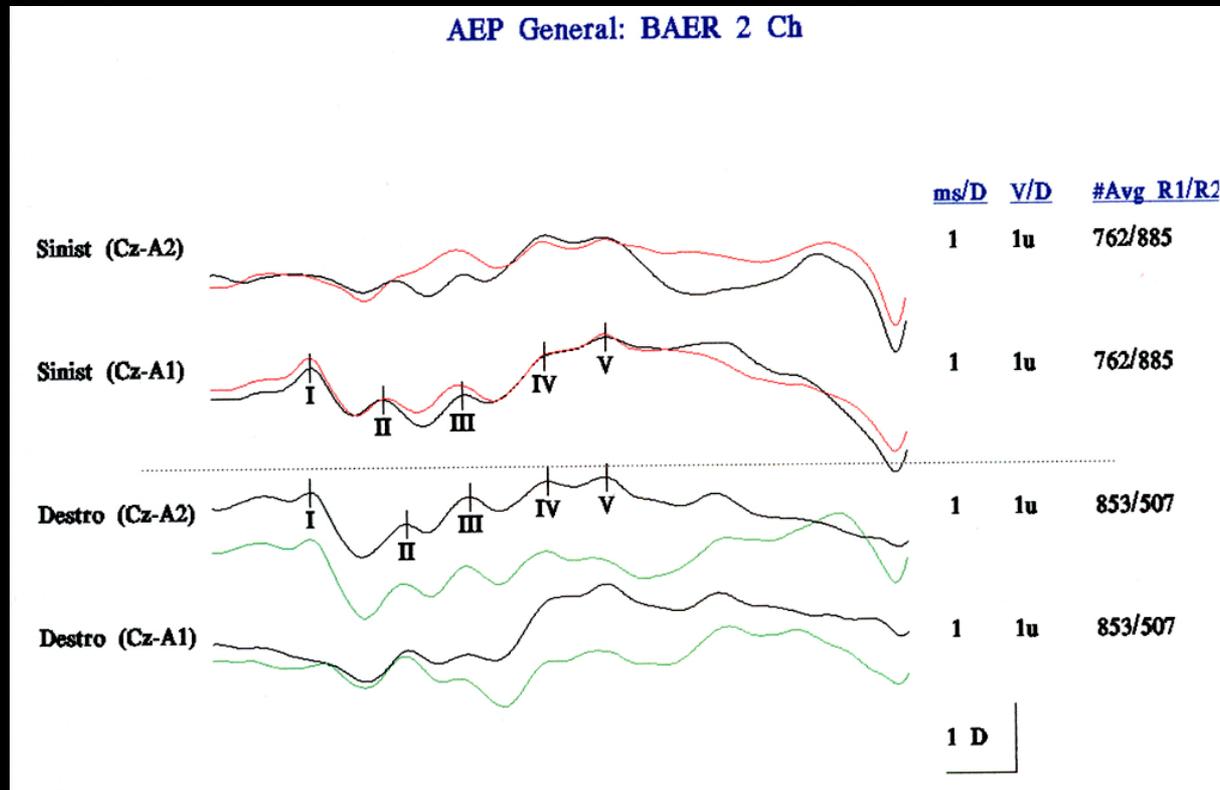
- POTENZIALI EVOCATI VISIVI (PEV)
- POTENZIALI EVOCATI ACUSTICI (BAER o BSER)
- POTENZIALI EVOCATI SOMATO-SENSORIALI (PESS)
- POTENZIALI EVOCATI MOTORI (PEM)

PEV

**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**

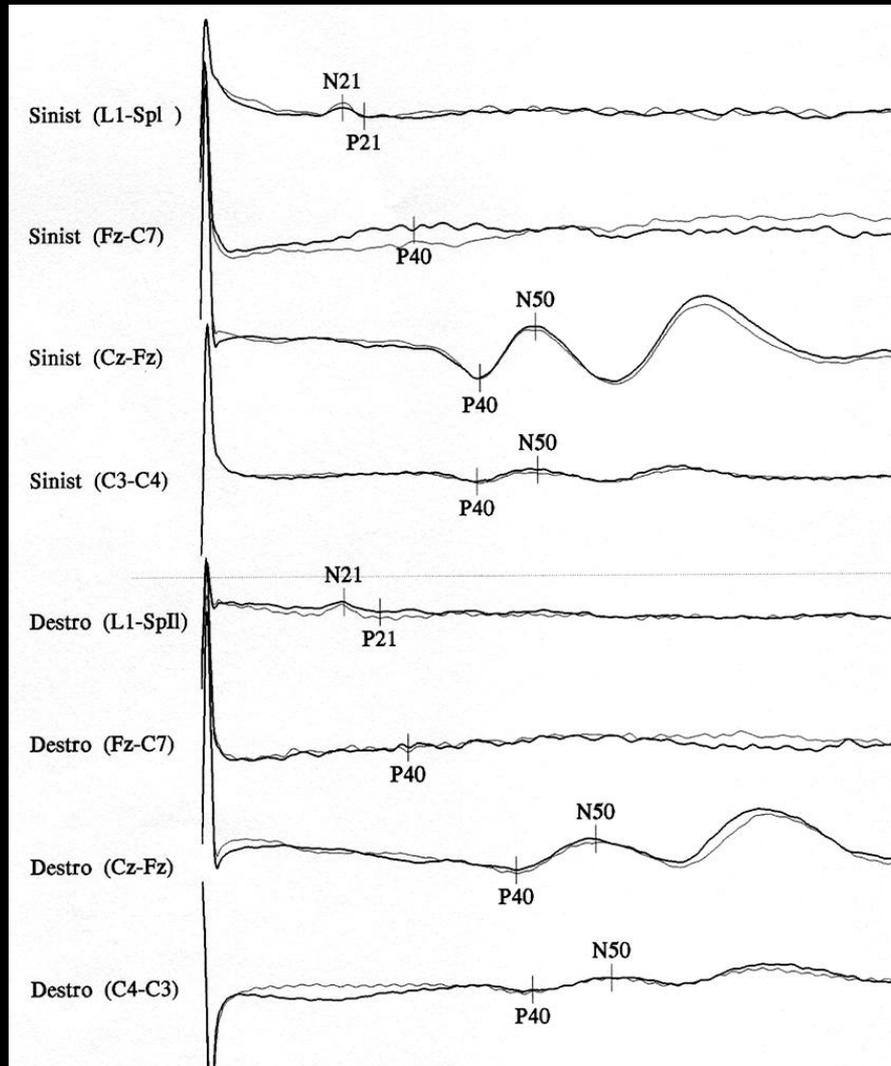


BAER - BSER



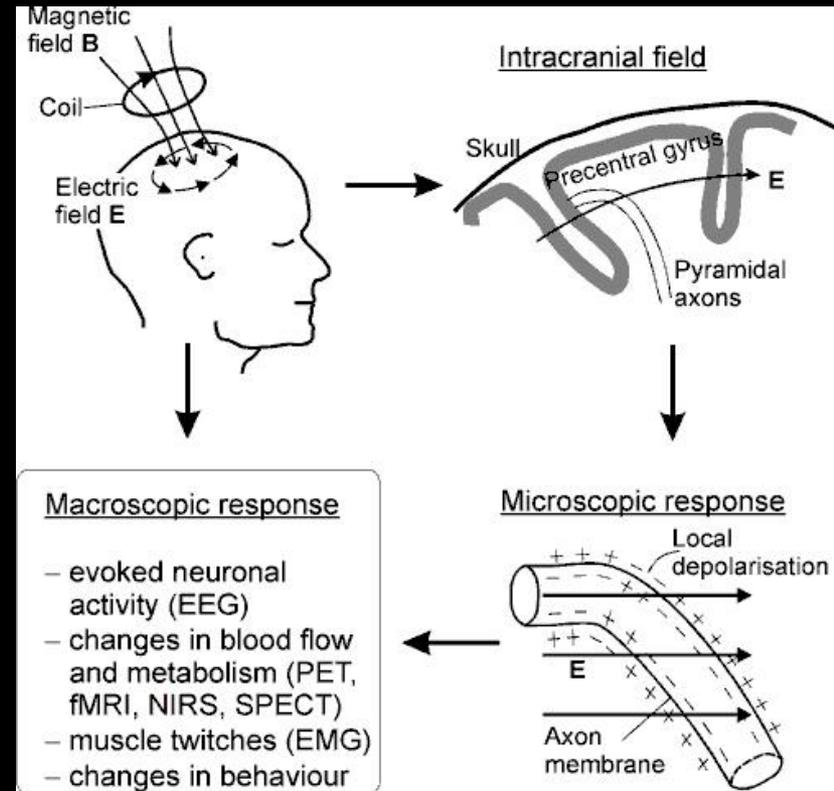
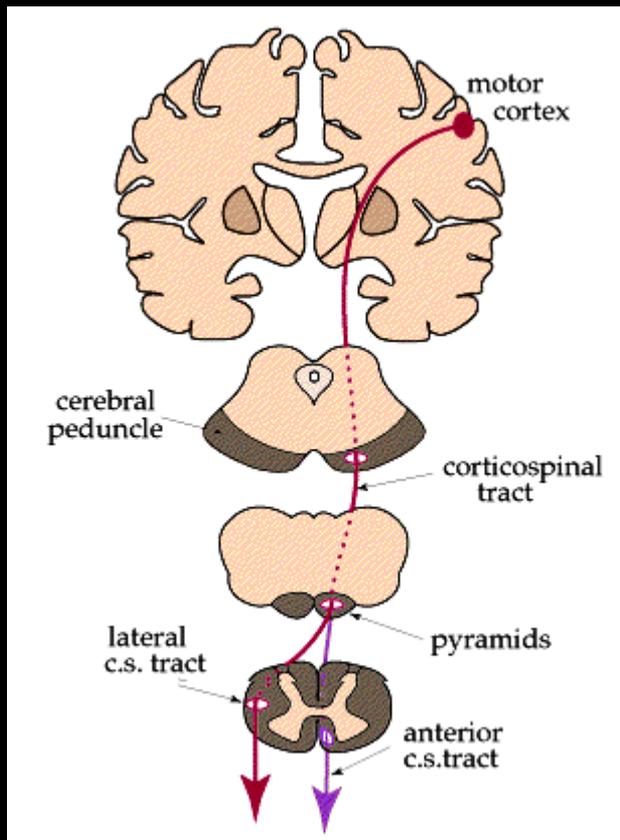
**Uno stimolo uditivo "click"
attiva in successione la via acustica centrale,
generando dei potenziali registrabili
con un elettrodo posto al vertice del cranio**

PESS



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

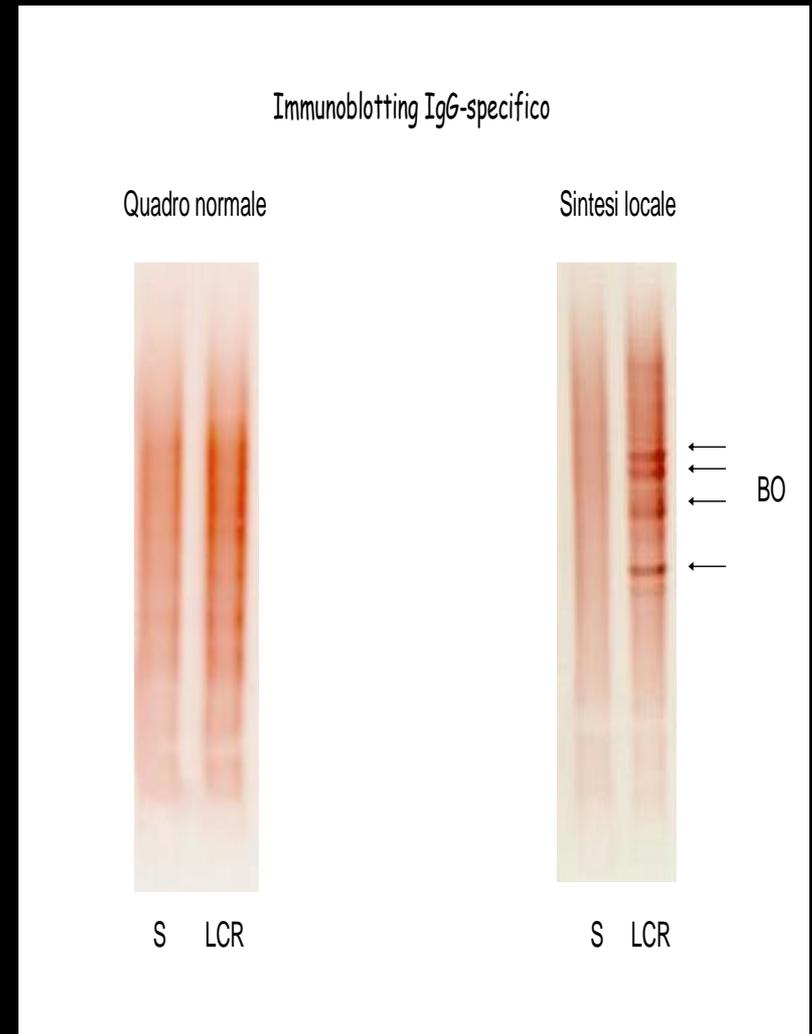


Laboratorio di Neurochimica

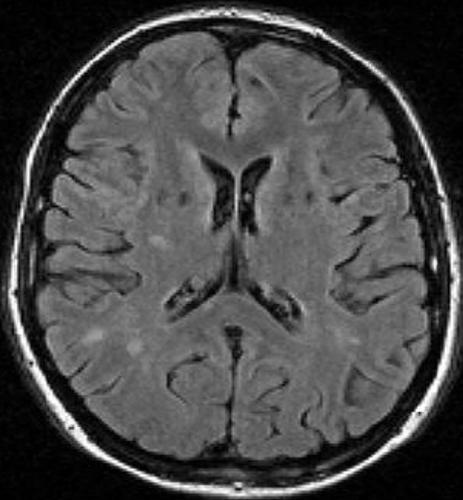
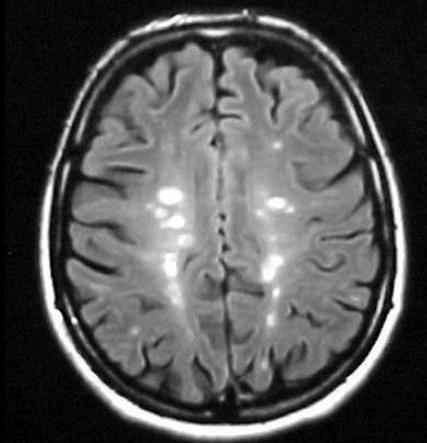
Diagnosi di SM

Isoelettrofocusing e Immunoblotting IgG specifico

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



RMN



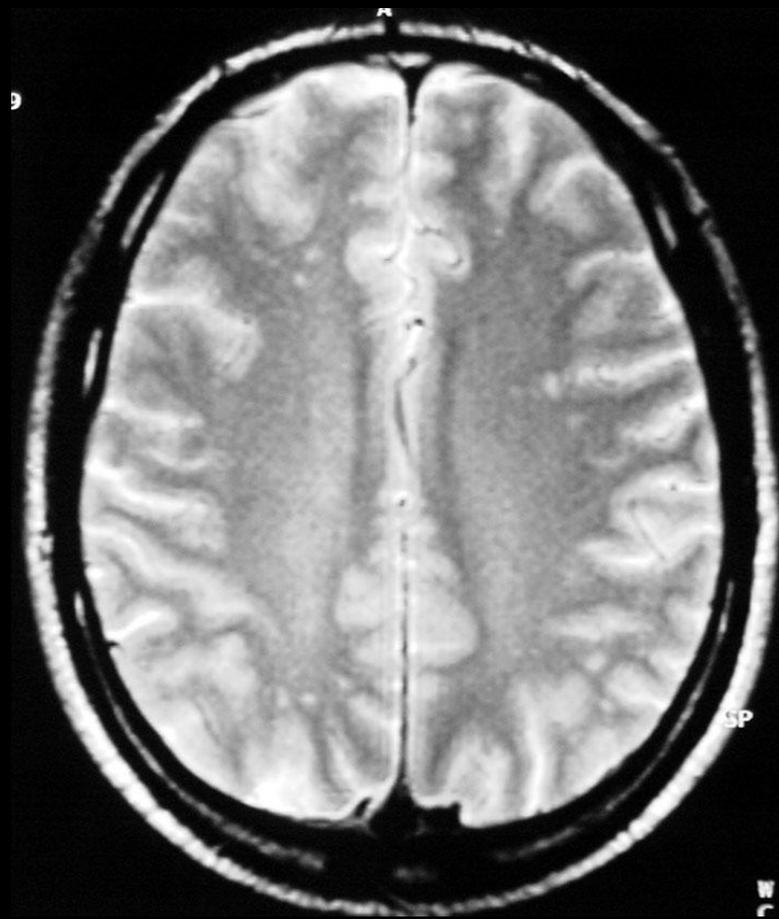
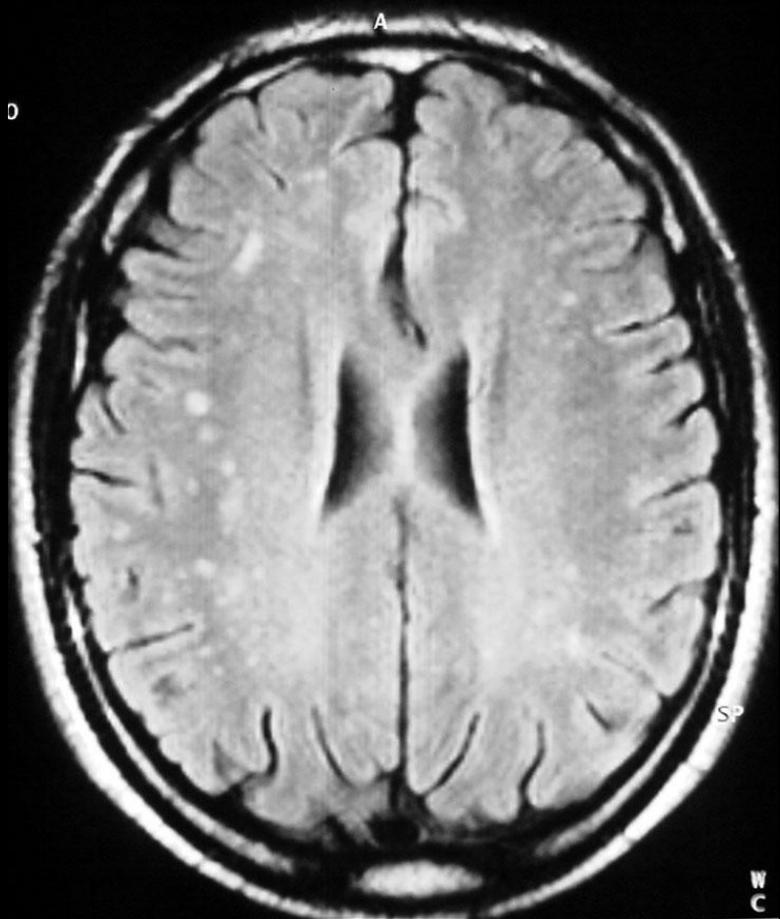
- Evidenziai lesioni
- Attività di malattia
(contrasto
paramagnetico)
- Atrofia

- Diagnosi alternative

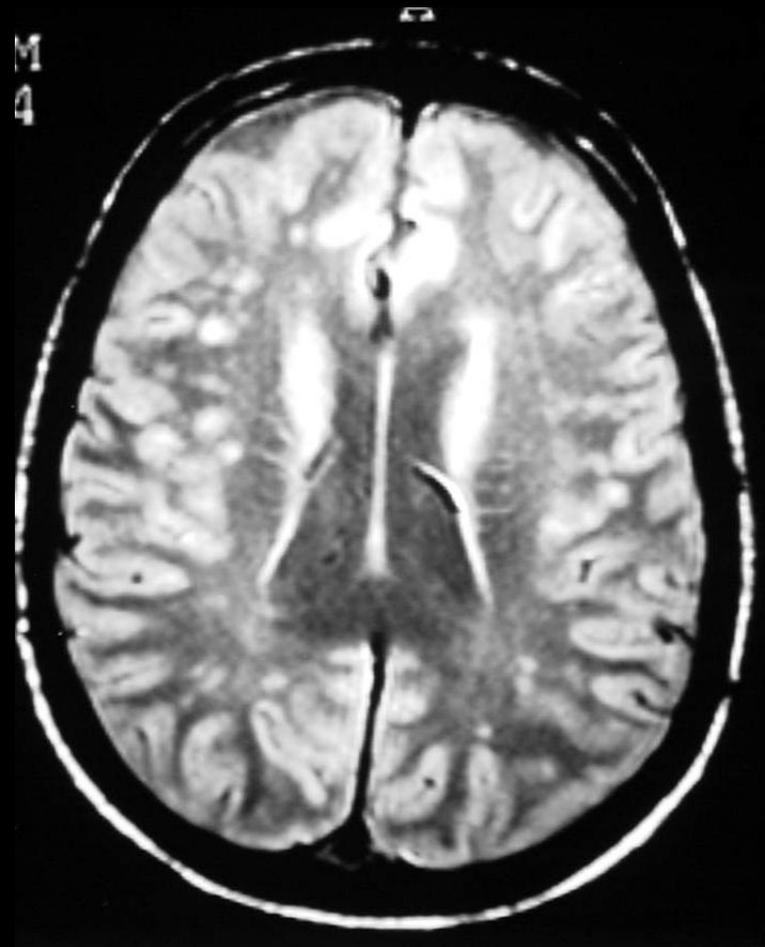
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

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

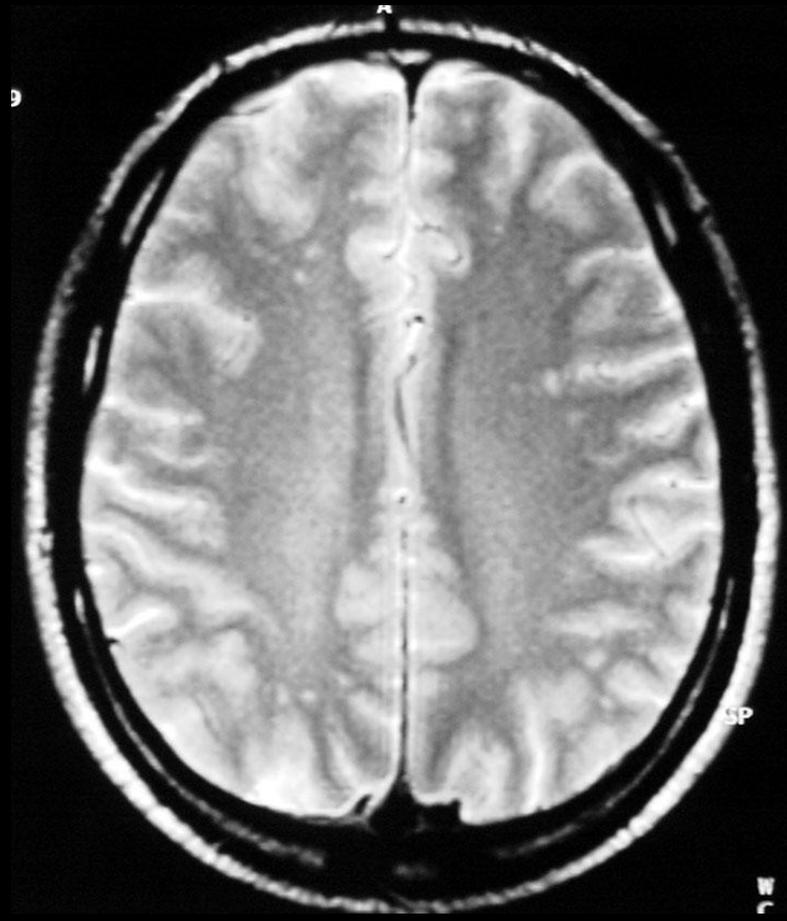
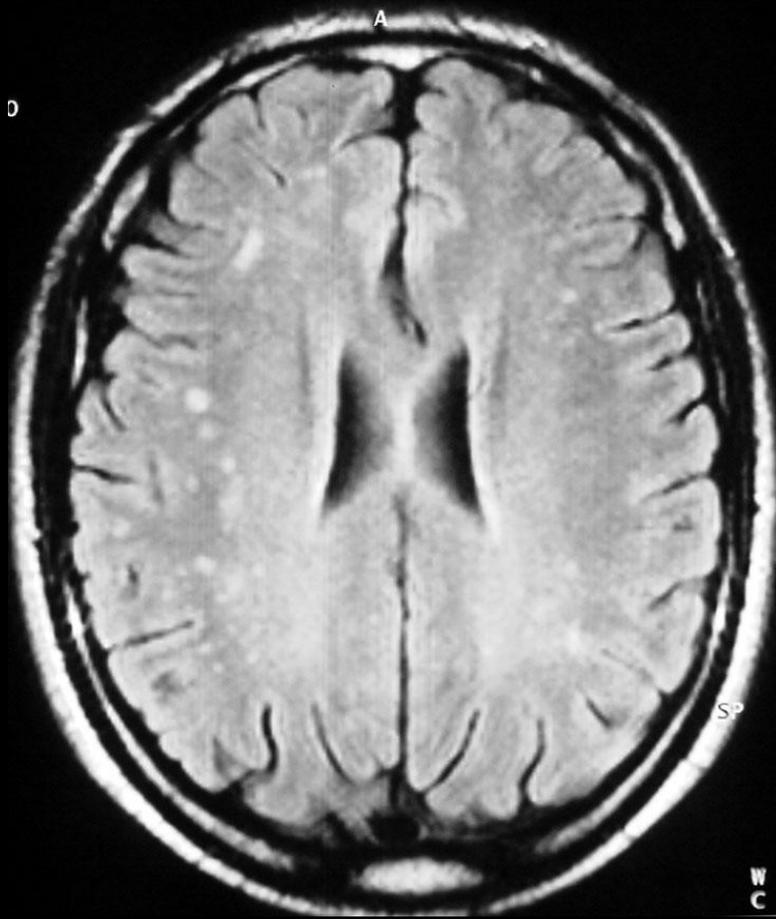
LES



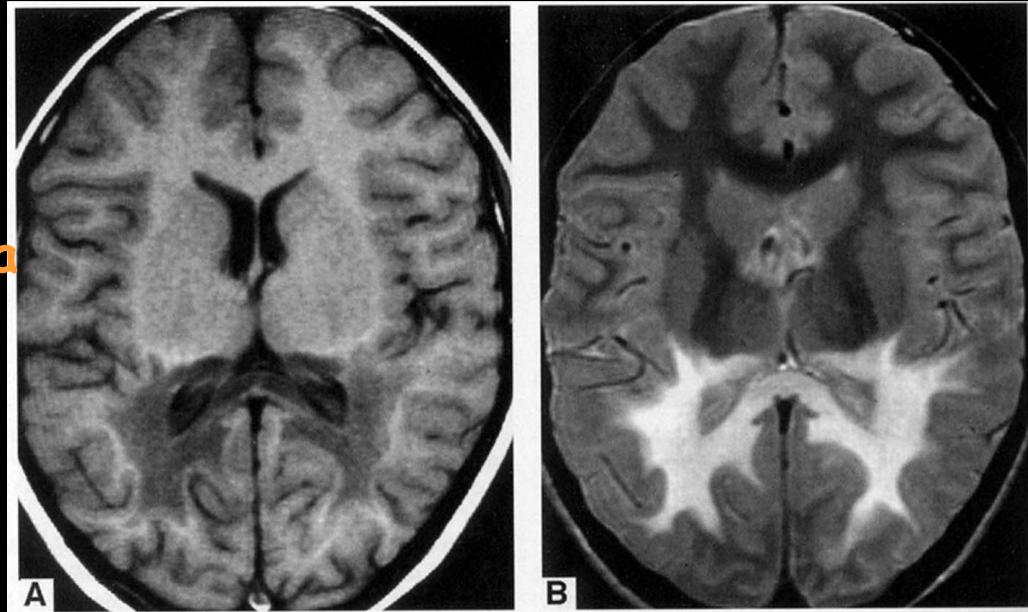
Sindrome di Sjogren



Vasculite



Adrenoleucodistrofia



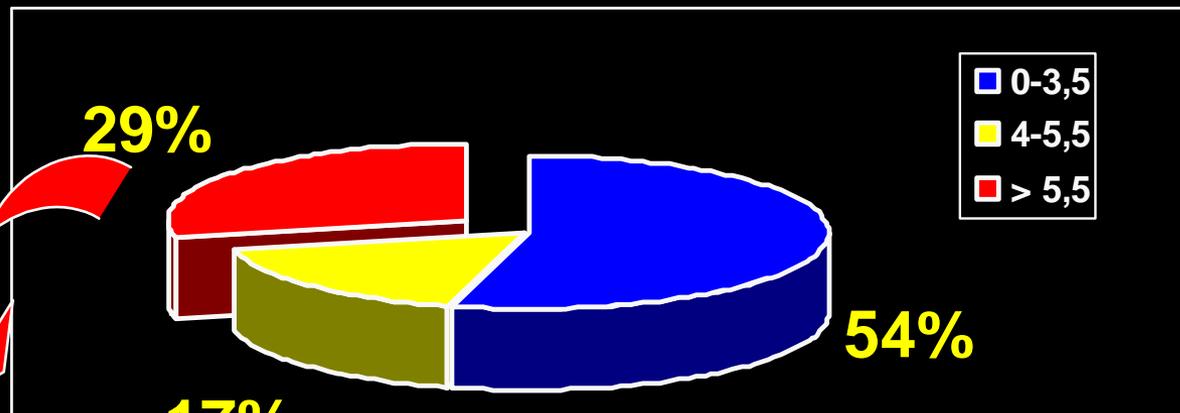
PROGNOSI

- DECORSO
IMPREVEDIBILE



*E. Munch;
pubertà*

DISTRIBUZIONE dei CASI PREVALENTI per SCORE di DISABILITA' (EDSS)

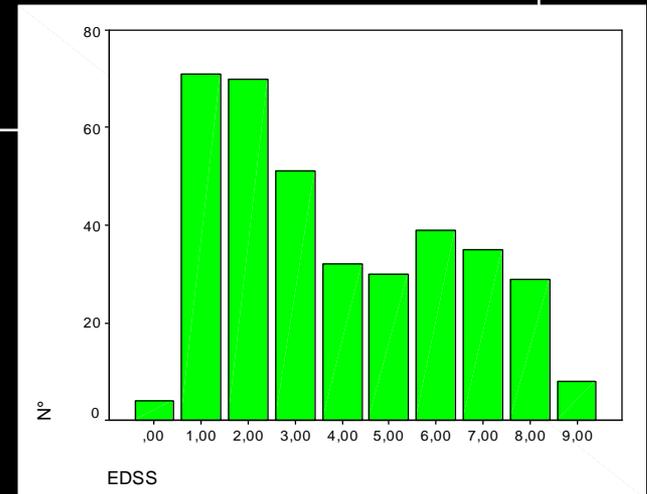


6-6,5 10%

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

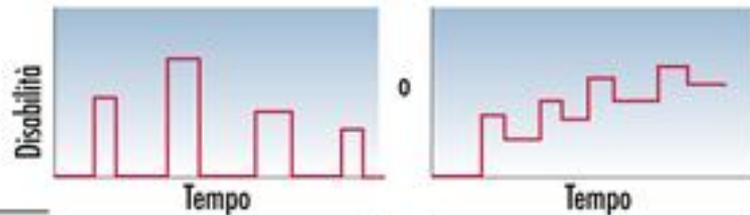
*EDSS: disability scale status

PROGNOSI

SM recidivante-remittente

Definizione del "consensus paper":

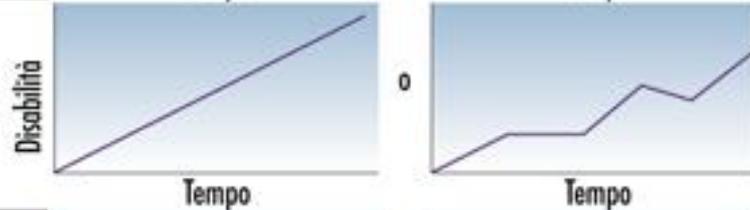
"Recidive chiaramente evidenziabili seguite da recupero completo o da sequele e deficit residui. I periodi intervallari tra le recidive sono caratterizzati da assenza di progressione."



SM progressiva primaria

Definizione del "consensus paper":

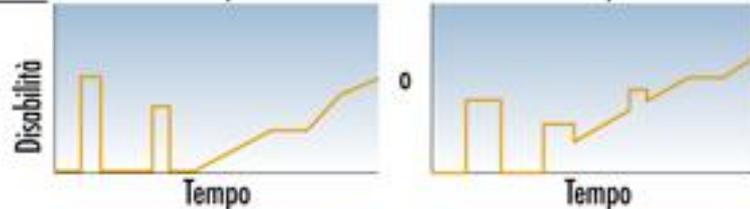
"Progressione di malattia fin dall'esordio. Talora con fasi di stazionarietà e lievi miglioramenti temporanei."



SM progressiva secondaria

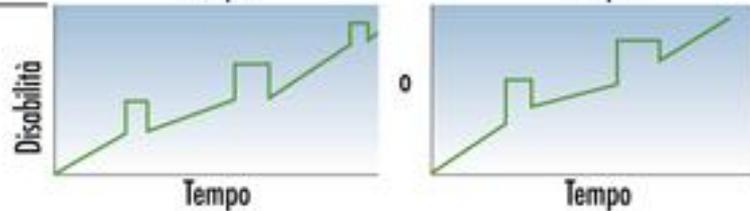
Definizione del "consensus paper":

"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

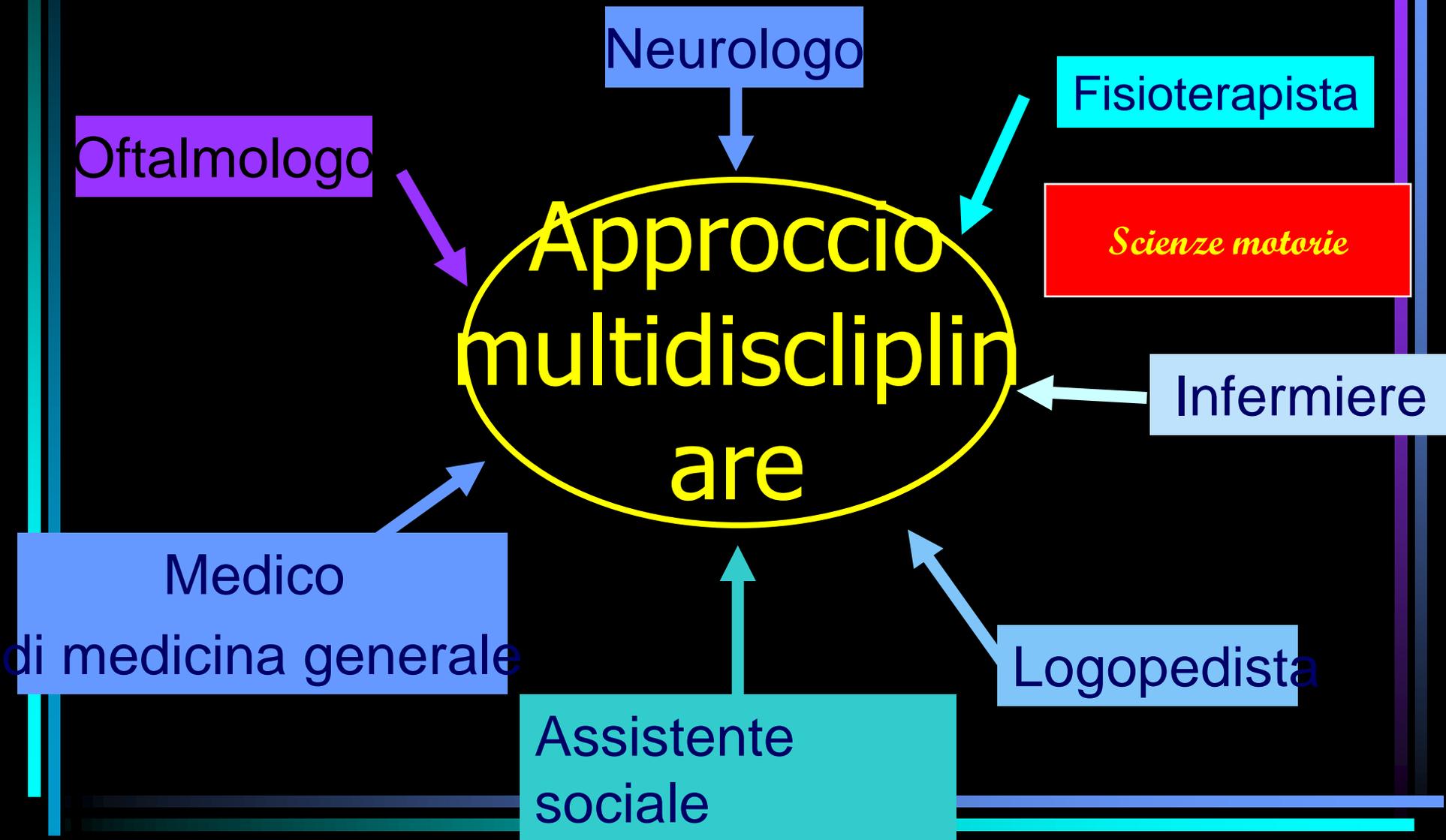
"Progressione di malattia fin dall'esordio, con recidive acute chiaramente evidenziabili con o senza recupero completo e con periodi intervallari caratterizzati da progressione continua."



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

TRATTAMENTO della RICADUTA

Ricaduta:

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**

- ✓ **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 (β IFN 1b, β IFN 1a)
Glatiramer acetato (Copolimero 1)
Mitoxantrone (Novantrone)**

Ciclofosfamide

**Metotrexate
Azatioprina
Cladribina
Ciclosporina
IgG e.v.
Plasmaferesi**

TERAPIE CRONICHE

I BETA INTERFERONI

Meccanismi
d'azione

Antivirale

Antinfiammatoria

Immunomodulatoria

IFN-b nella SM recidivante-remittente

IFNb-1b **BETAFERON, 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

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 MBP con deviazione dell'azione anticorpale**

(Teitelbaum et al, Proc Natl Acad Sci, 1992)

▶ **Induzione di linfociti Th2 (GA-specifici) stimolanti la produzione di citochine antiinfiammatorie nella sede della lesione**

(Duda PW et al, J Clin Invest 2000)

▶ **Induzione di fattori in grado di promuovere la rimielinizzazione**

(Gran B et al, Neurology 2000)

FARMACI AD AZIONE IMMUNOSOPPRESSIVA



Mitoxantrone (Novantrone)



Ciclofosfamide



Metotrexate

Azatioprina

Cladribina

Ciclosporina

SM: il futuro

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

NATALIZUMAB (*Antegren*)

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.

❖ **Recente studio, fase II, 213 pz 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, ha evidenziato per entrambe le dosi:**

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

(Miller DH et al, N Engl J Med 2003)

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

Terapie sintomatiche della SM

Sintomi più frequentemente trattati e sottoposti a prescrizione medica:

1. Dolore (28%)
2. Spasticità (27%)
3. Disordini dell'umore (16%)
4. Disfunzione vescicale (8%)
5. Fatica (3%)

Brichetto et al. 2003

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 AA suggeriscono coinvolgimento di aree premotorie, lobo limbico, gangli base, tronco encefalo
- Studi FDG-PET: ipometabolismo diffuso pt con fatica e SM
- Strumenti di misurazione eterogeni

Trattamento della fatica

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

Farmaci efficaci nel trattamento della fatica

- Mostrano una certa efficacia in CT randomizzati, controllati:
amantadina, pemolina, aminopiridine, modafinil

SPASTICITA'

- E' uno dei sintomi più disabilitanti della SM
- Più del 90% dei pazienti affetti da SM definita presenta durante il decorso segni clinici correlati a spasticità

SPASTICITA'

la Terapia

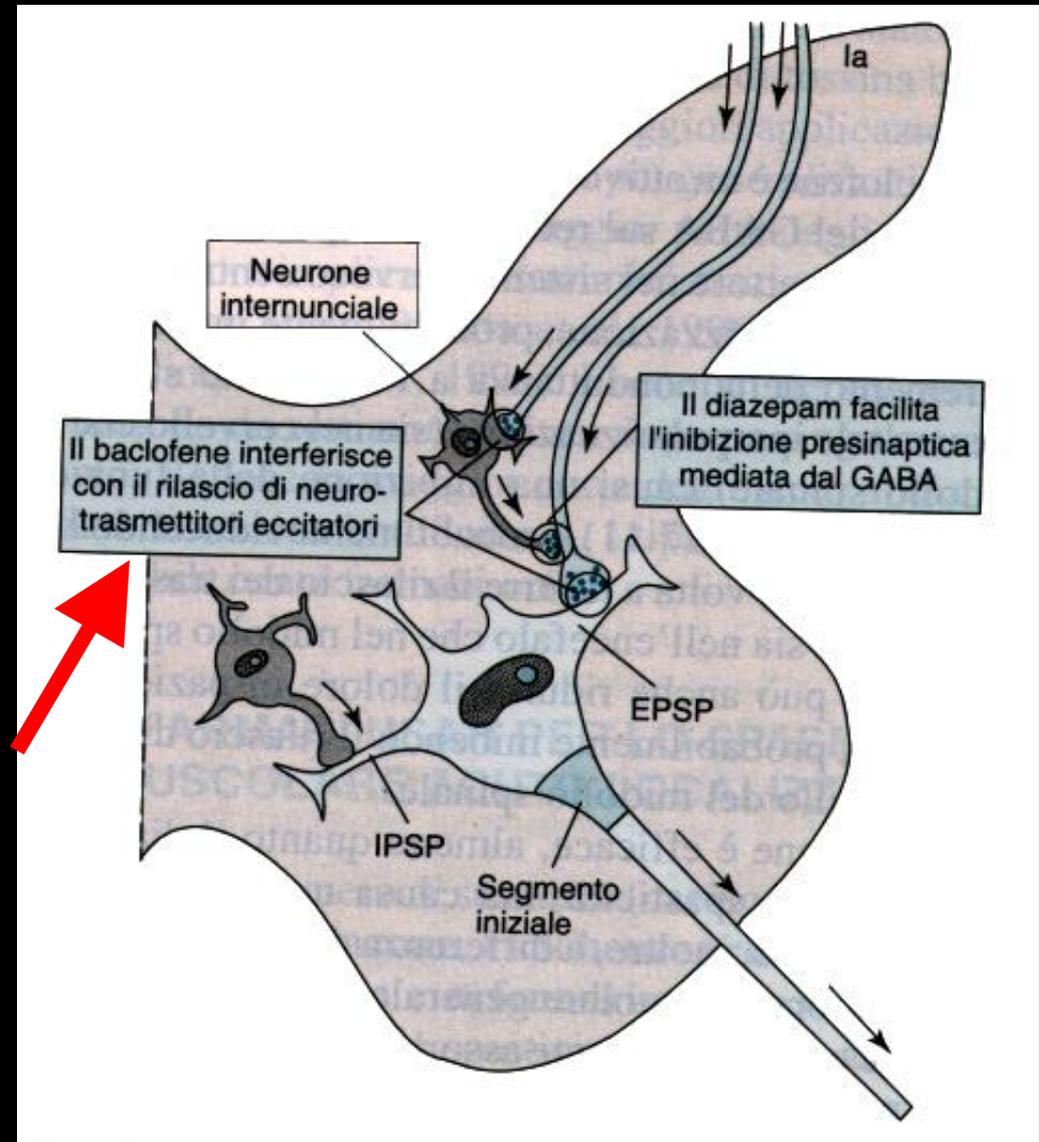
- **Obiettivi**
 - riduzione del dolore
 - miglioramento della funzione
 - facilitazione della riabilitazione
- **Farmaci**
 - **antispastici per uso orale**
 - baclofen intratecale
 - tossina botulinica

Antispastici per uso orale

- diazepam (Valium®)
- baclofen (Lioresal®)
- dantrolene (Dantrium®)
- tizanidina (Sirdalud®)
- clonidina (Catapresan)
- gabapentin (Neurontin)
- altri (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'iperreflessia
 - 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*[®] 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

- Alcune evidenze suggeriscono che derivati della C. possono migliorare alcuni sintomi della SM : **spasticità e dolore**
- 10 CT pubblicati
- Esiguo N° dei pt trattati
- Risultati equivoci, no miglioramento obbiettivabile
- Difficoltà a pianificare questo tipo di studi

Polman, 2004

Tremore

- 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, β bloccanti, primidone, cannabinoidi, tetraidrocannabinolo

Isoniazide e Ondansetron: alcune evidenze basate su CT

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

→ **Rieducativo**

Implicazioni pratiche. Suggerimenti

- First line: trattamento farmacologico
- Se inadeguato: discutere con il pt DBS talamica
- DBS: efficace, reversibile, bassa incidenza di complicazioni, possibilità di stimolare bilat.
- Limiti: costi superiori a talamotomia, richiede personale qualificato, adeguato follow up
- Indicazioni a DBS: pt meno gravi, potenziale recupero maggiore, adeguata selezione dei pt
- Riabilitazione

Disturbi vescicali

- Frequenza: 75%. Simtomi 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

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 p.m. 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 (oxibutina, RTX, capsaicina), BOTOX
- Vasopressina (riduce nicturia)
- Cannabinoidi

Insufficiente svuotamento

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

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

Altro

- Trattamento depressione e ansia
-
- RIABILITAZIONE

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

AUSILI



