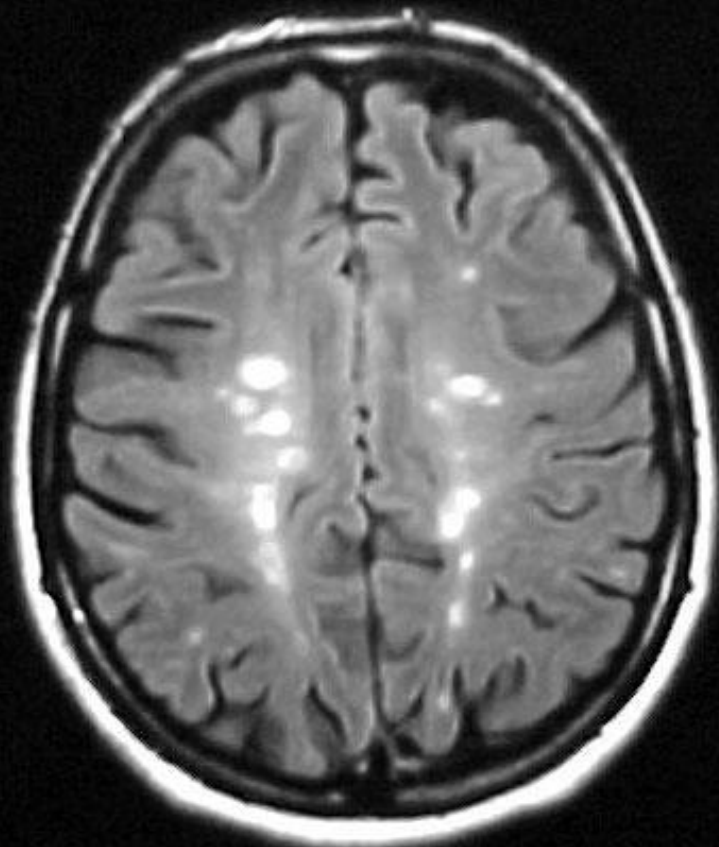
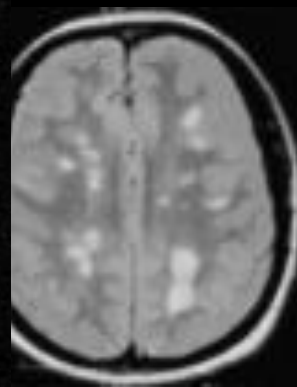


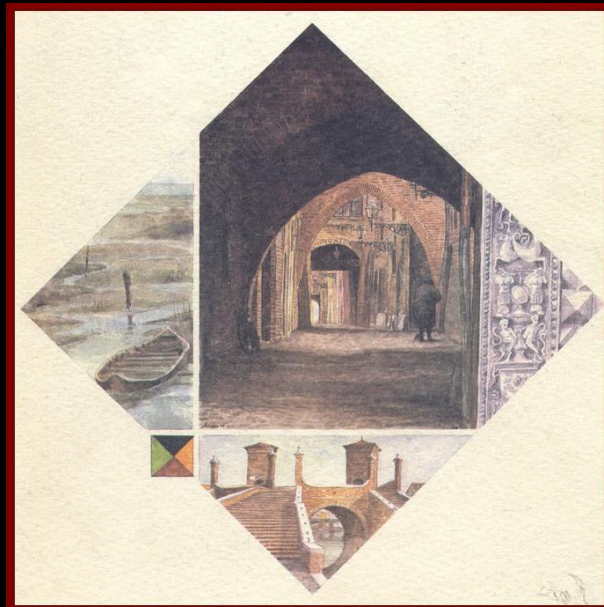
# SCLEROSI MULTIPLA



**MALATTIA  
DEMIELINIZZANTE  
CRONICA DEL SISTEMA  
NERVOSO CENTRALE**

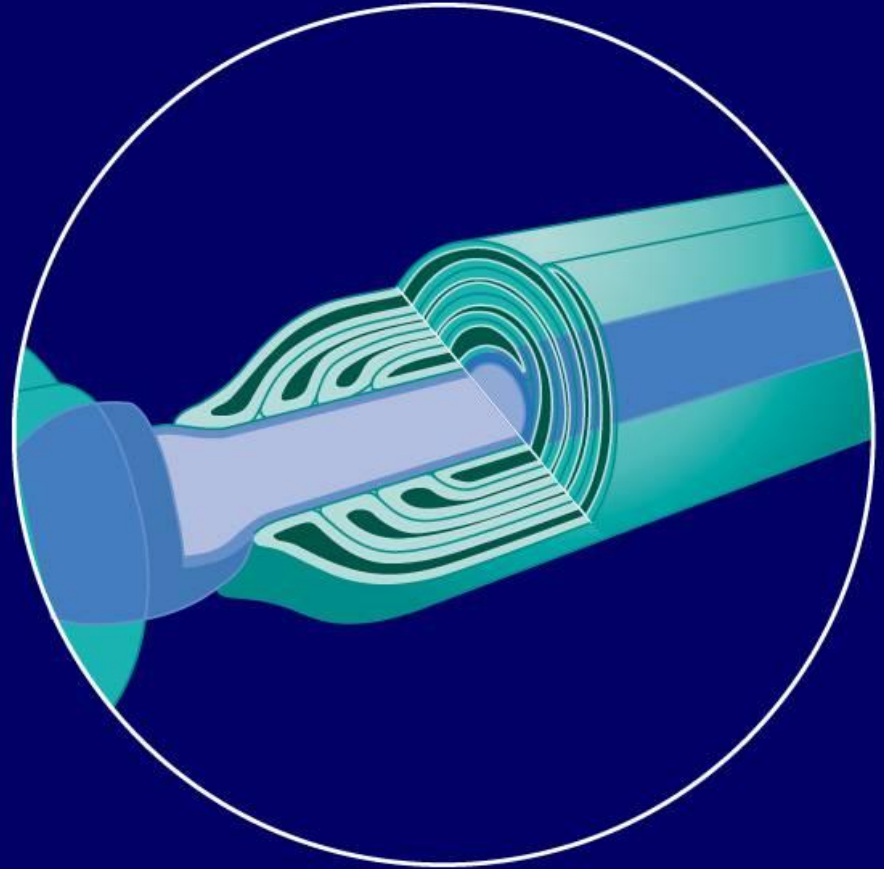
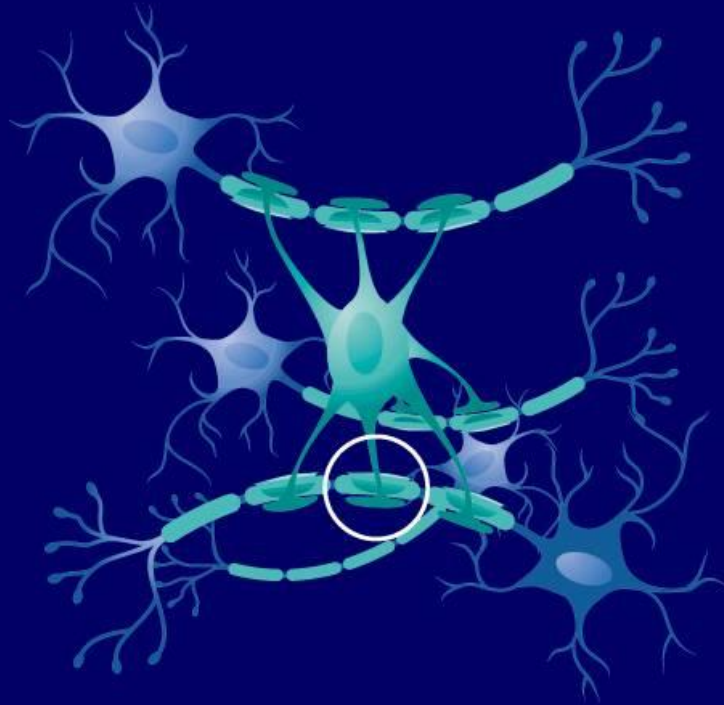


**ENRICO GRANIERI**





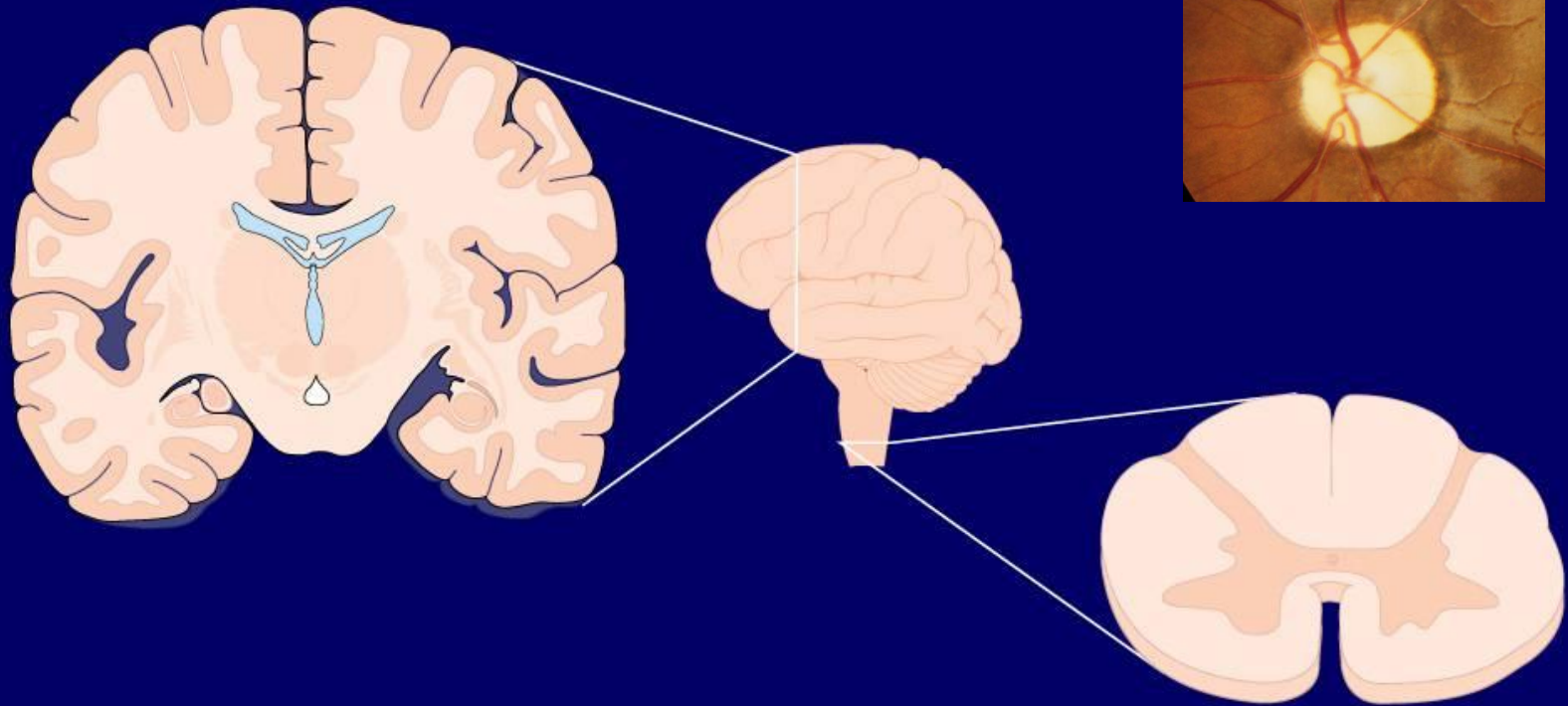
# GUAINA MIELINICA



# MIELINA

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

# INTERESSA LA SOSTANZA BIANCA



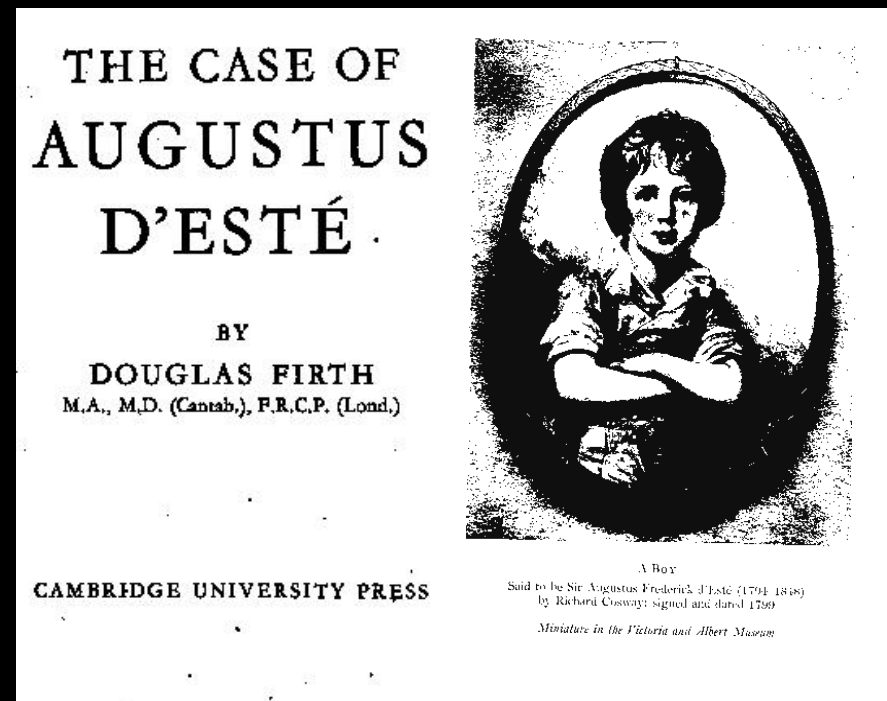
**Nervo ottico**

# 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 förelag 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.

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



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



dagat med en slaktning som tog både lika djupa kanslor



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

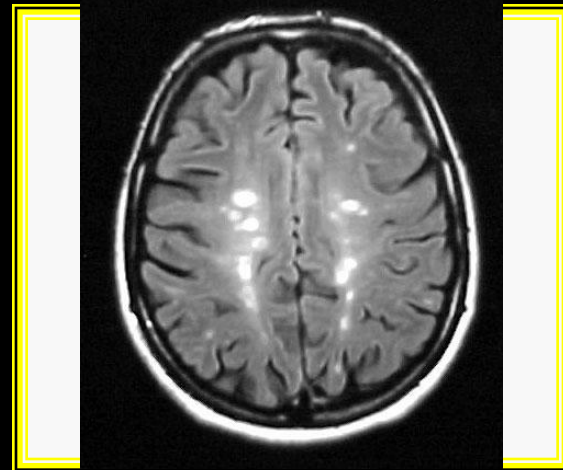
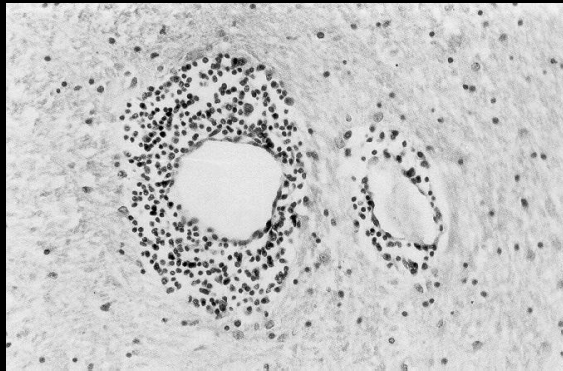
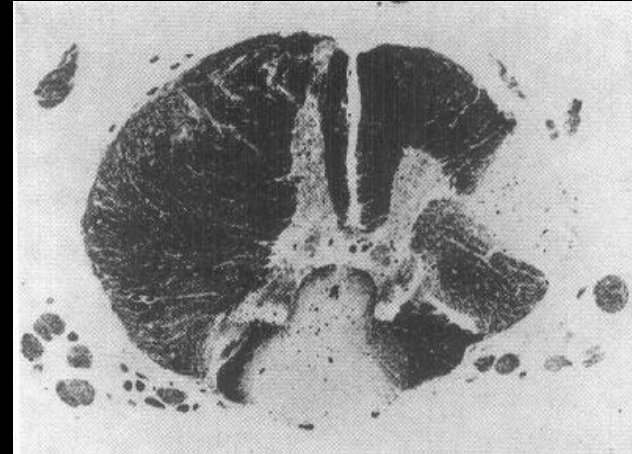
Edizione italiana a cura di  
ENRICO GRANIERI

Traduzione a cura di  
PATRIK FAZIO

Testo inglese a fronte

UnifePress

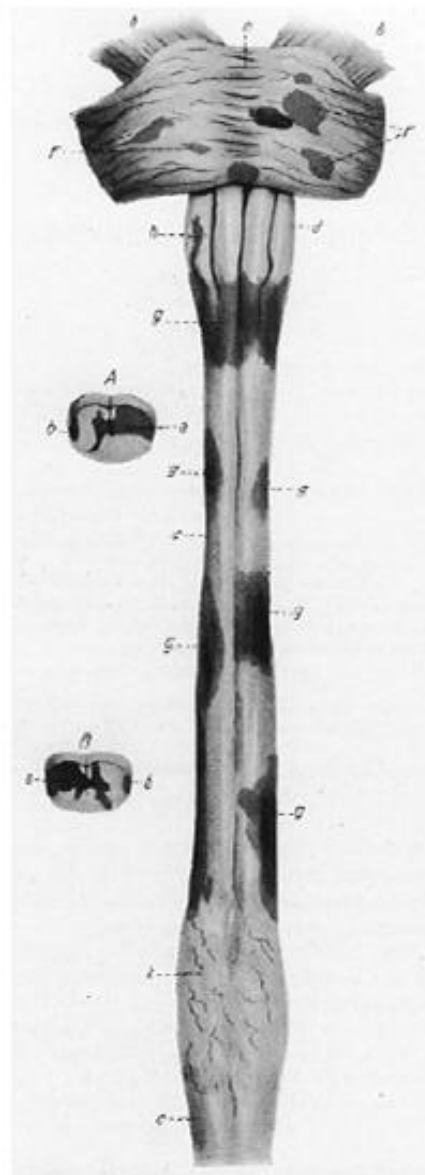
# SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



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

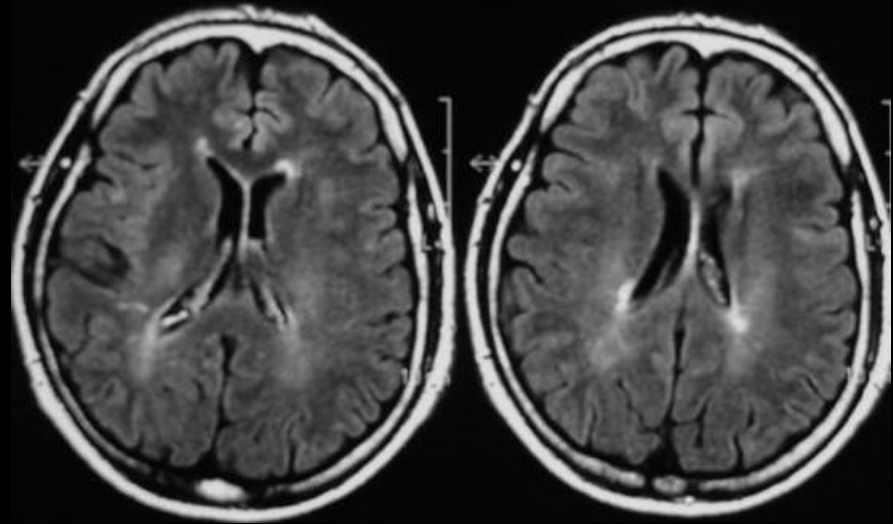
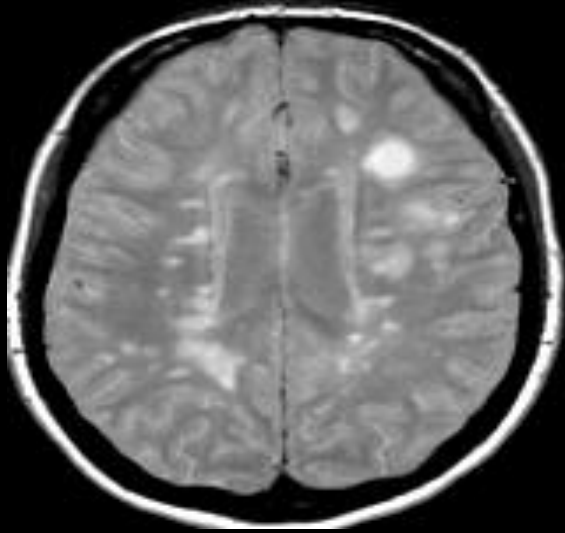
Snart kunde sir Augustus inte längre delta i jakter eller dansa vid baler. År 1828 hade han svårigheter att gå på ojämnt underlag och i trappor, och han beskriver fortsatta smärtsamma känselsymtom och fatigue [1-4]. Han fortsatte emellertid sin militära karriär fram till dess att han utvecklade urinretention.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

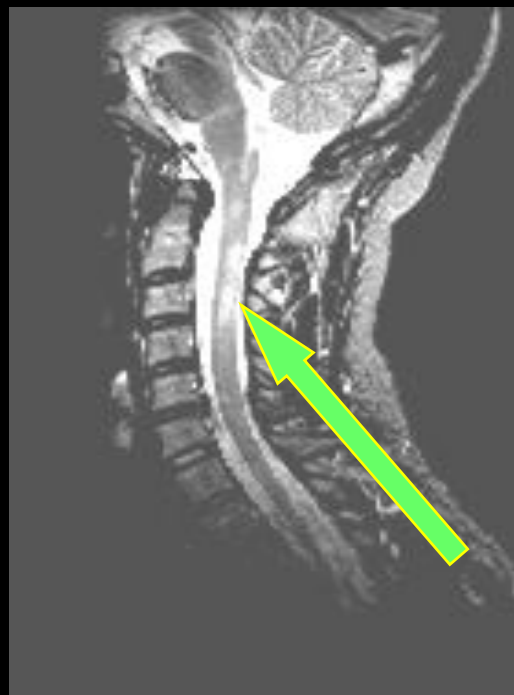
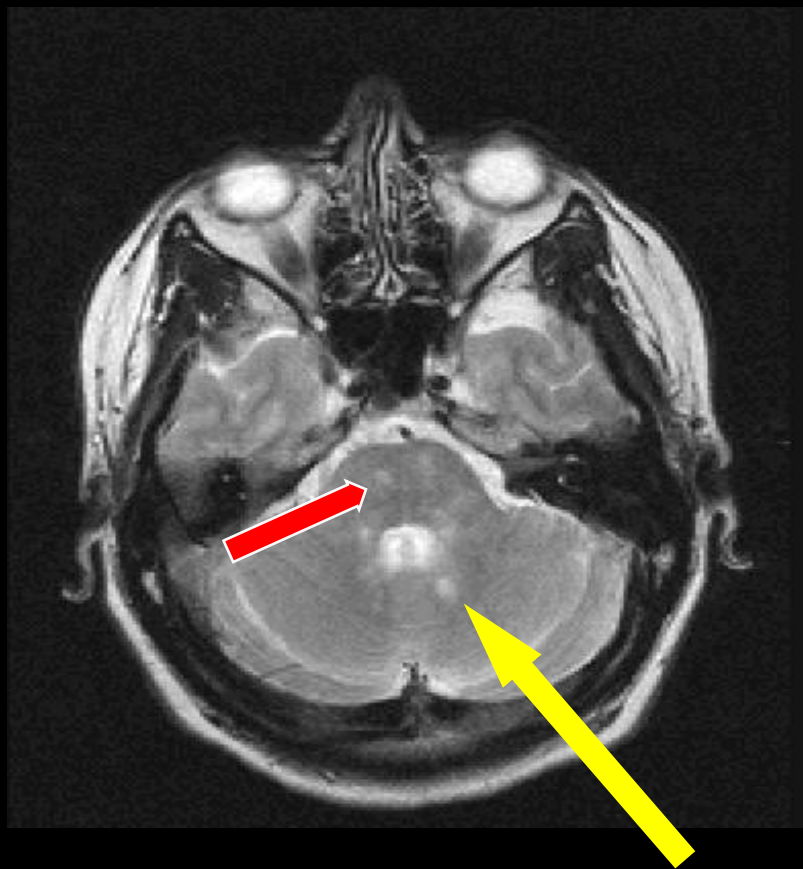


FIGUR 3.  
Avbildning av  
ryggmärg med  
»sklerotiska  
hårdare», ur Cars-  
wells patologi-  
ska anatomi.

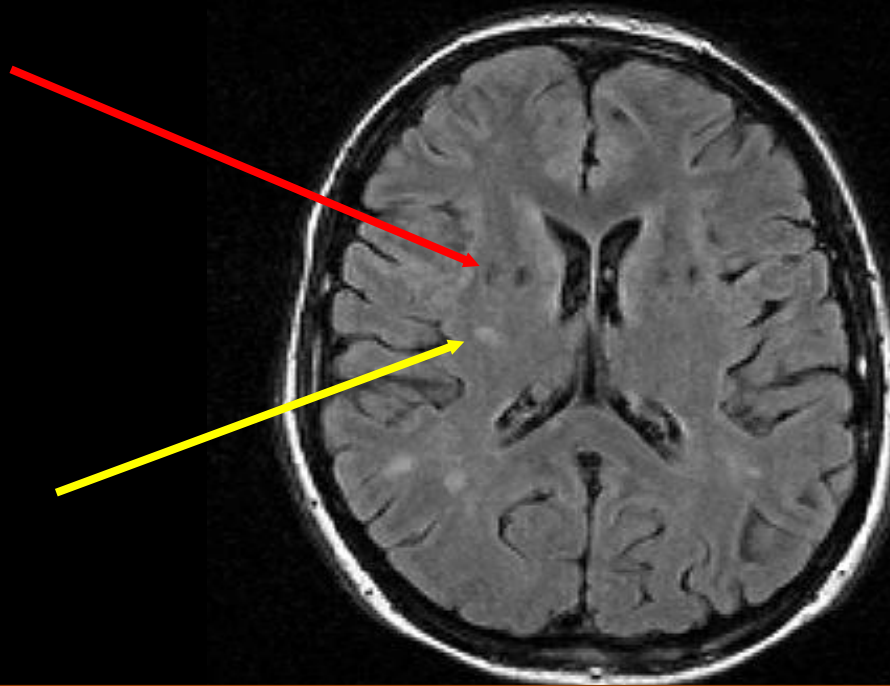
# SCLEROSI MULTIPLA o SCLEROSI A PLACCHE



# 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

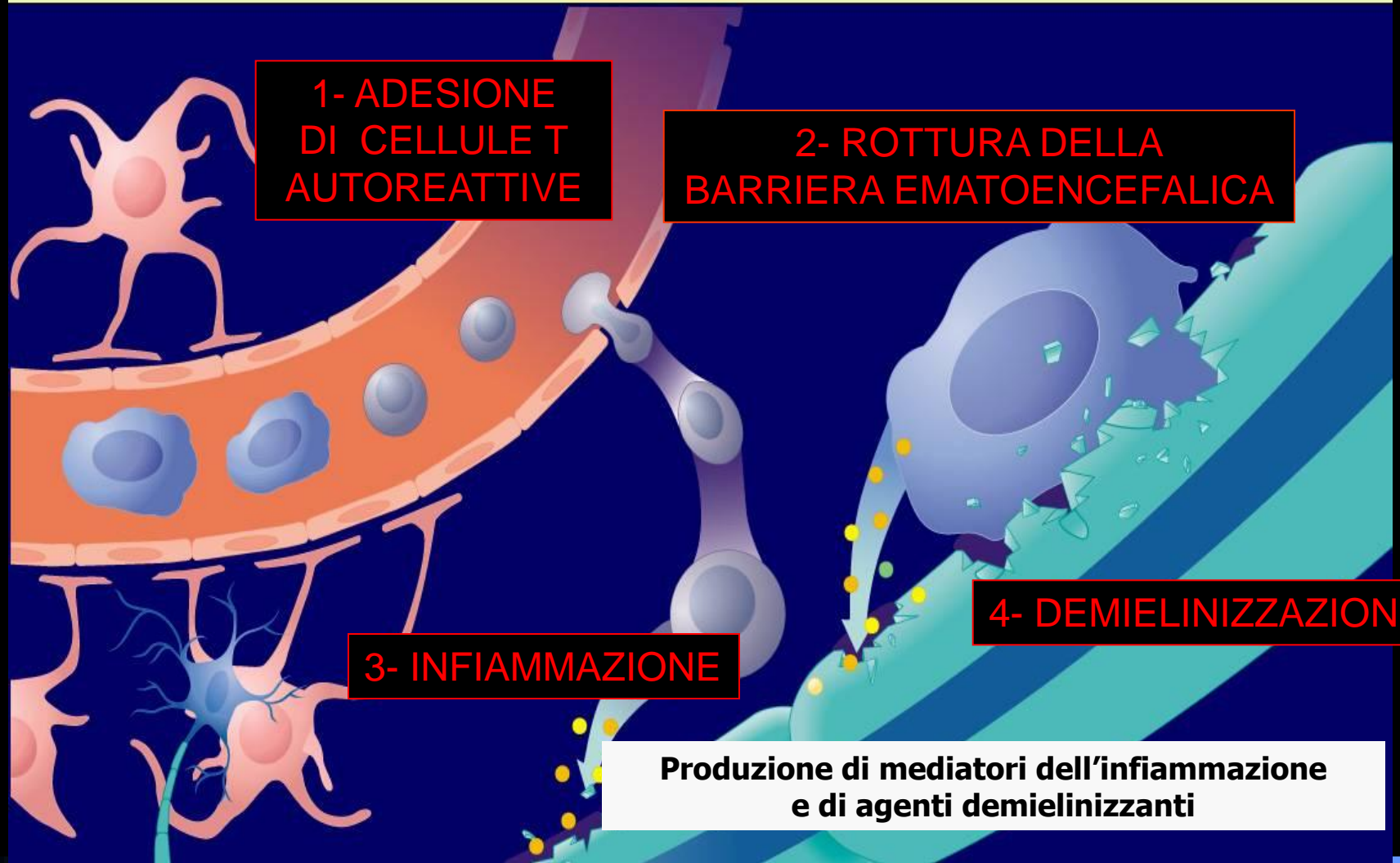
1- ADESIONE  
DI CELLULE T  
AUTOREATTIVE

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**

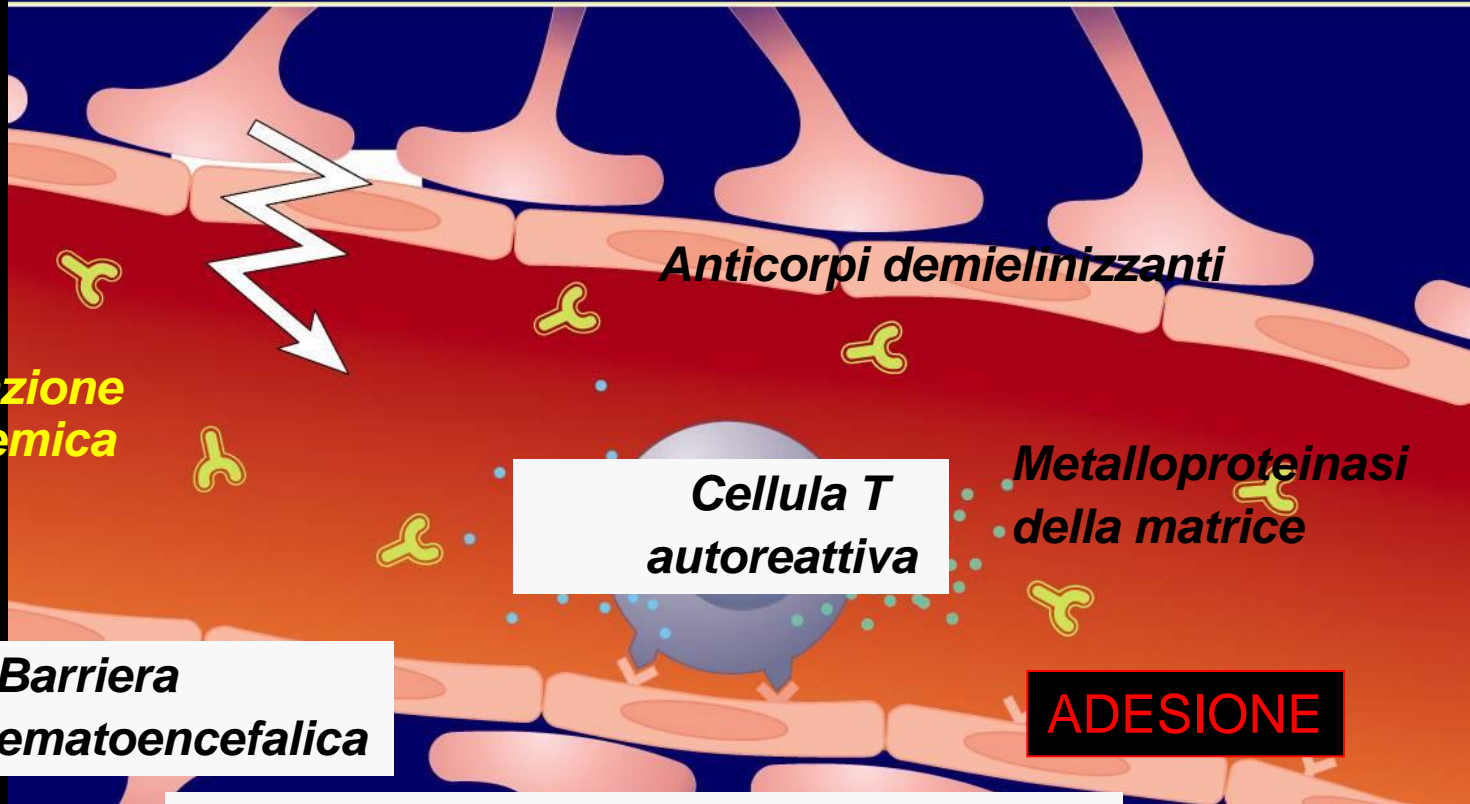
**Anticorpi demielinizzanti**

**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

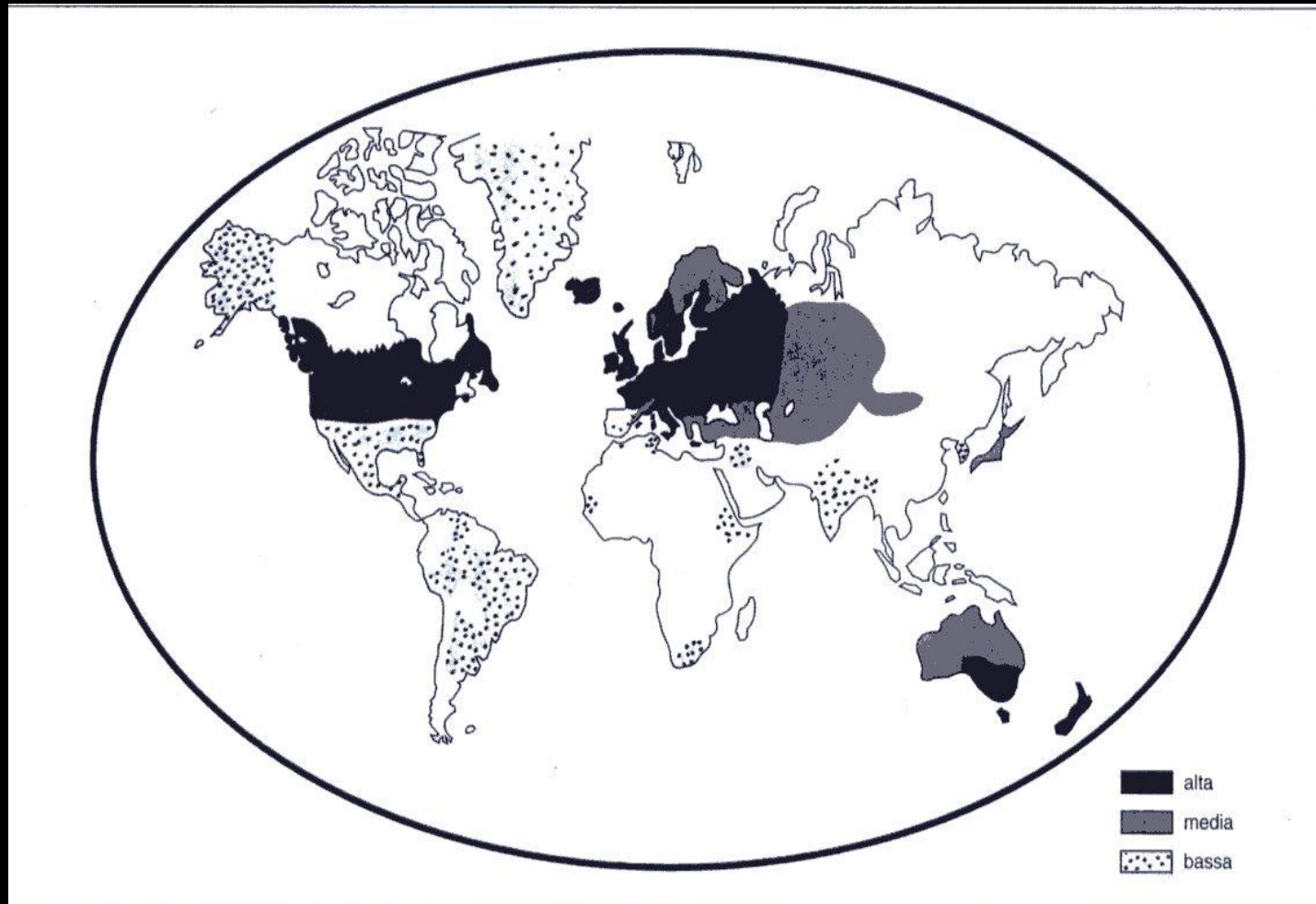


Quando?

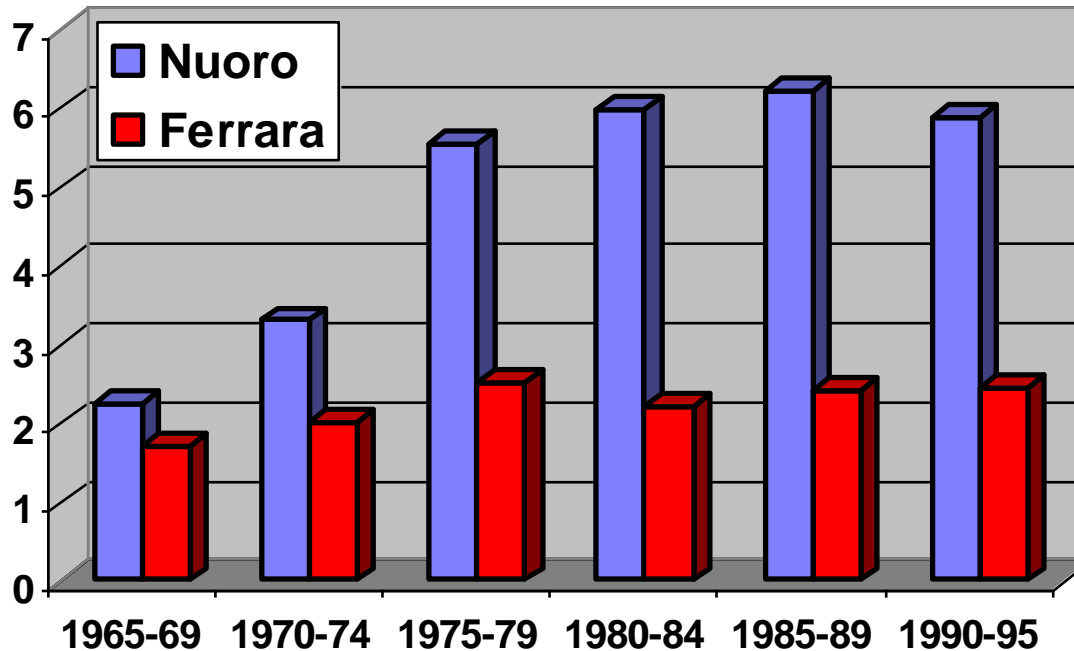
1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30

*Cosa possono dirci gli studi epidemiologici*

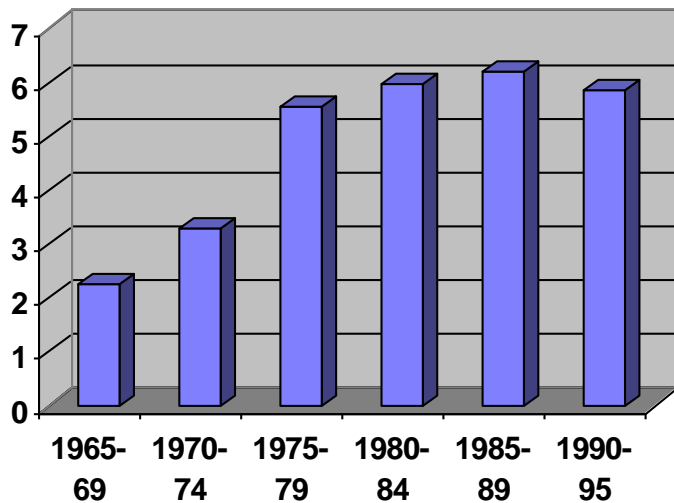
# SCLEROSI MULTIPLA - Geografia



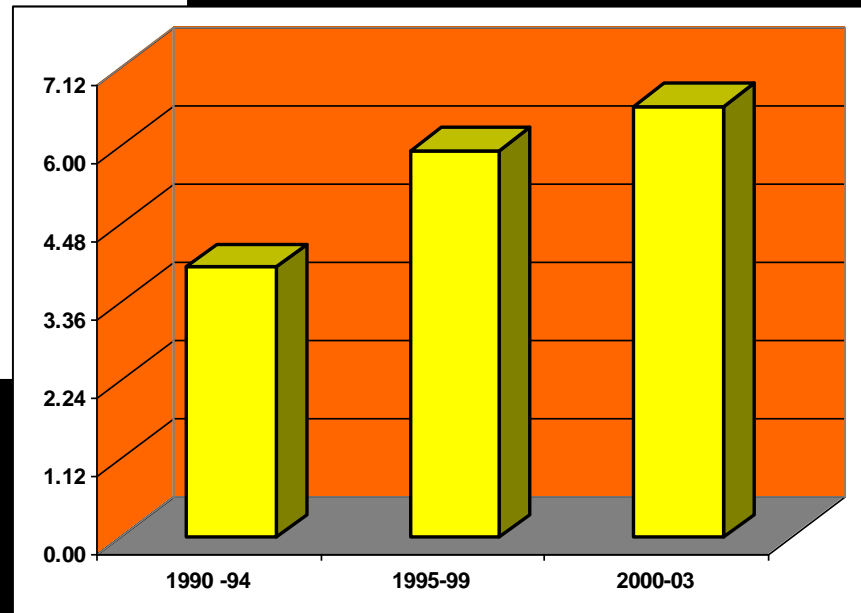
# SCLEROSI MULTIPLA - Geografia



# SCLEROSI MULTIPLA – Trend temporale



*Sardegna*



*Ferrara*

# 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%)

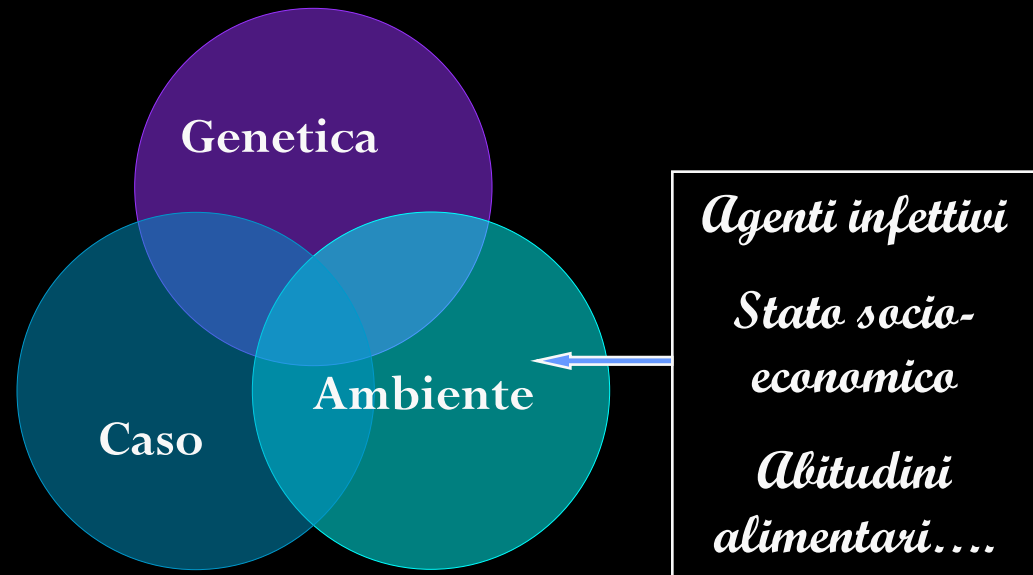
La presenza dell'allele HLA-DR2 aumenta il rischio di SM  
( DR4 tra i Sardi)

# 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



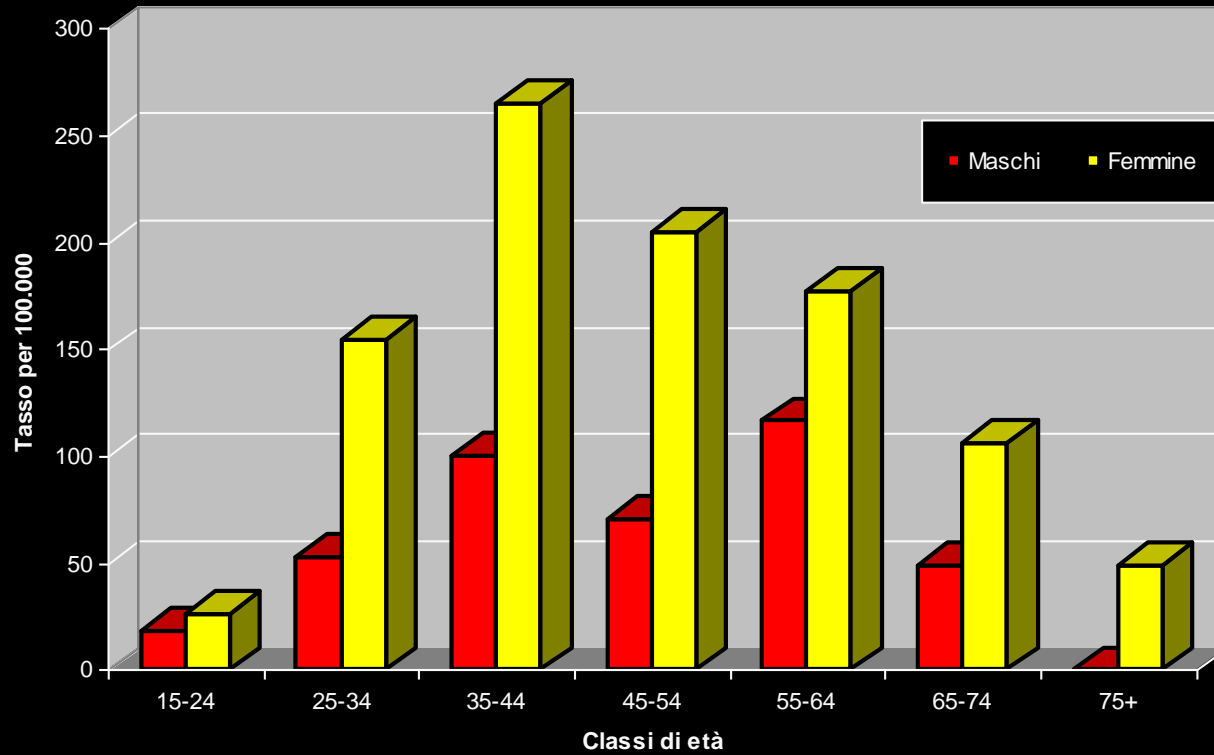
20-45 ANNI



2.5:1

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

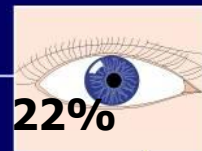
**Paresi 40%**

**Disordini  
sfinterici 5%**

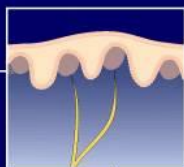


**Neurite ottica 22%**

**Disordini  
oculomozione  
12%**



**Disordini  
sensitivi  
21%**



**Vertigini 5%**





# SINTOMI d' ESORDIO INFREQUENTI

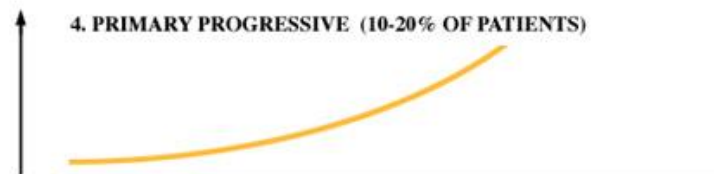
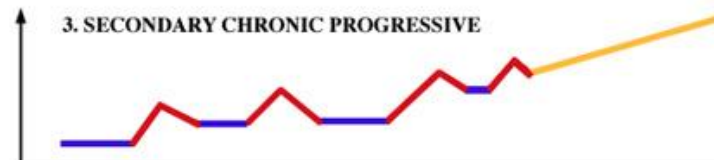
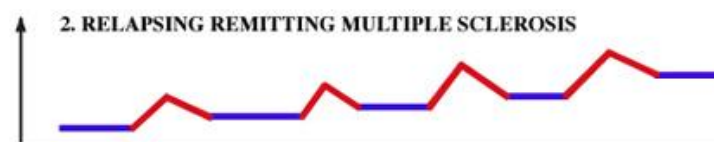
- Nell' insieme < 10%
- Nevralgia trigeminale ( 2-3%)
- Altri disturbi parossistici 1%
- Lesioni di altri nc ( VII)
- Crisi epilettiche
- Disturbi urogenitali
- Disturbi funzioni cognitive e sfera affettiva

# SCLEROSI MULTIPLA - DECORSO

## Classification

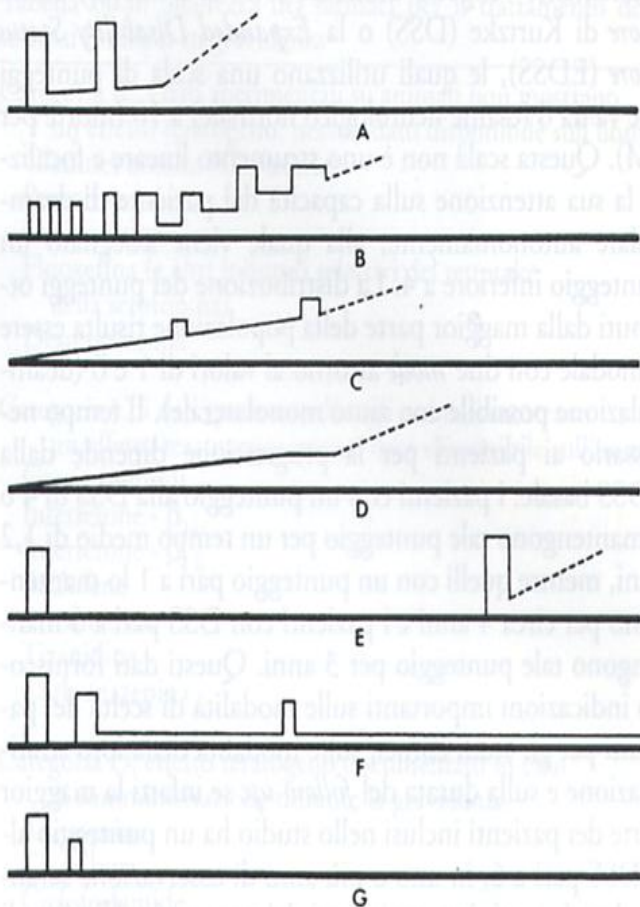
— Stable  
— Relapse  
— Progression

Click on graphs 1-4 for a description.



D  
I  
S  
A  
B  
I  
L  
I  
T  
Y

T I M E →



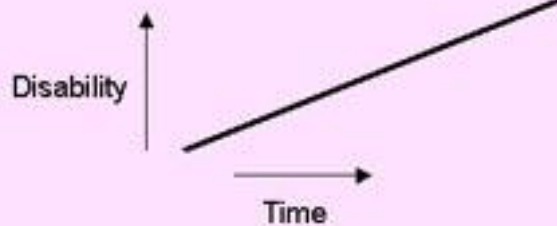
# SCLEROSI MULTIPLA - DECORSO



Relapsing Remitting



Secondary Progressive  
(following Relapsing Remitting)



Primary Progressive



Progressive Relapsing



# DECORSO

SM recidivante-remittente

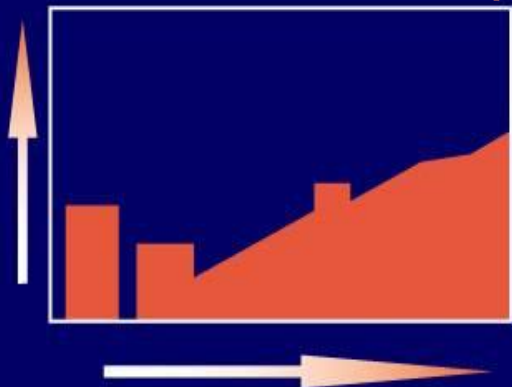


SM primariamente progressiva

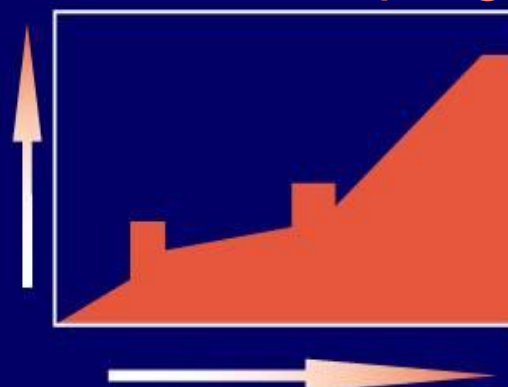


10%

SM secondariamente progressiva



SM recidivante progressiva



< 5%



# AUGUSTO D'ESTE

## KULTUR

FIGUR 2.

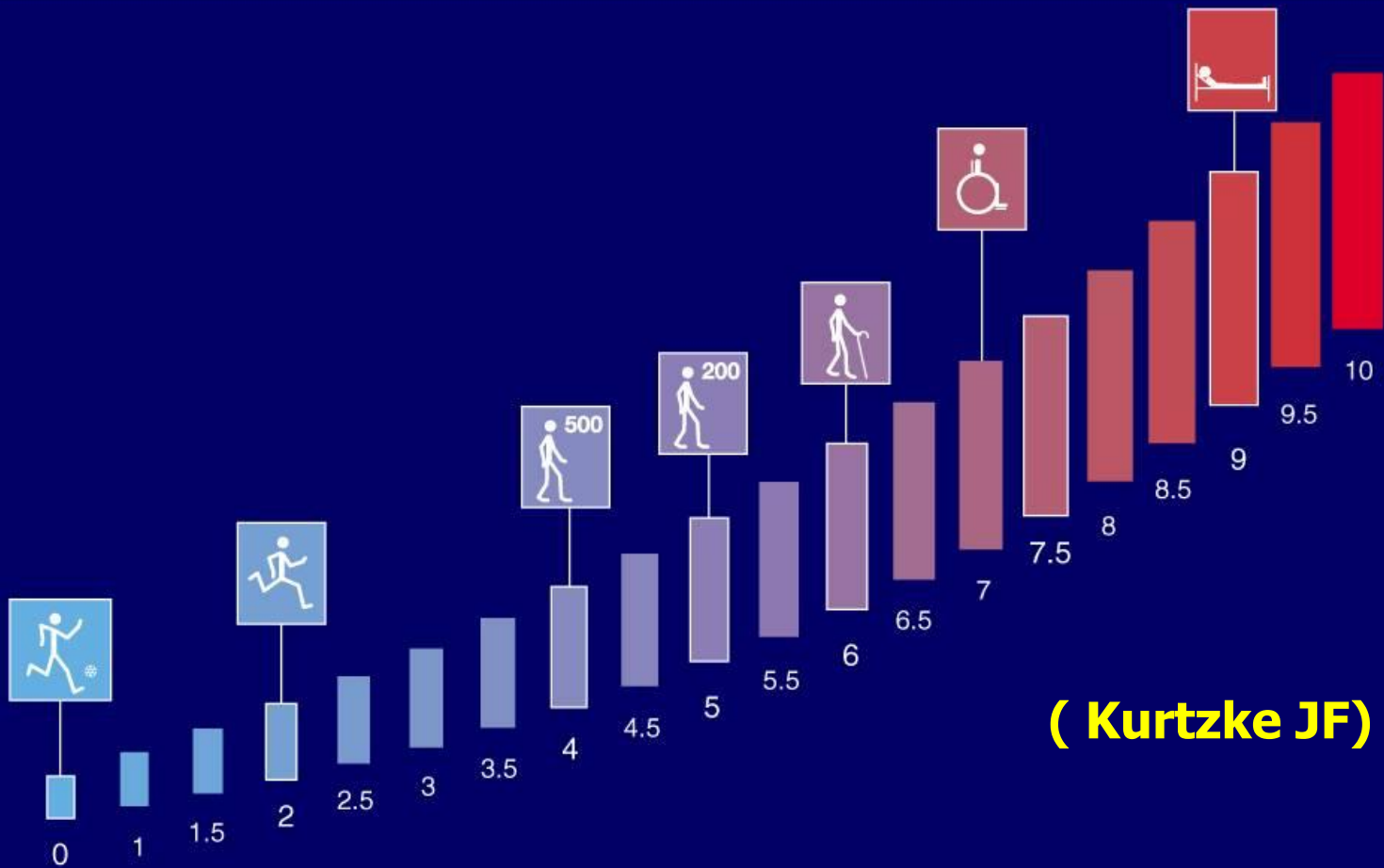
Augustus d'Estes sjukdomsförlopp överfört i grafisk form av professor E Granieri.

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



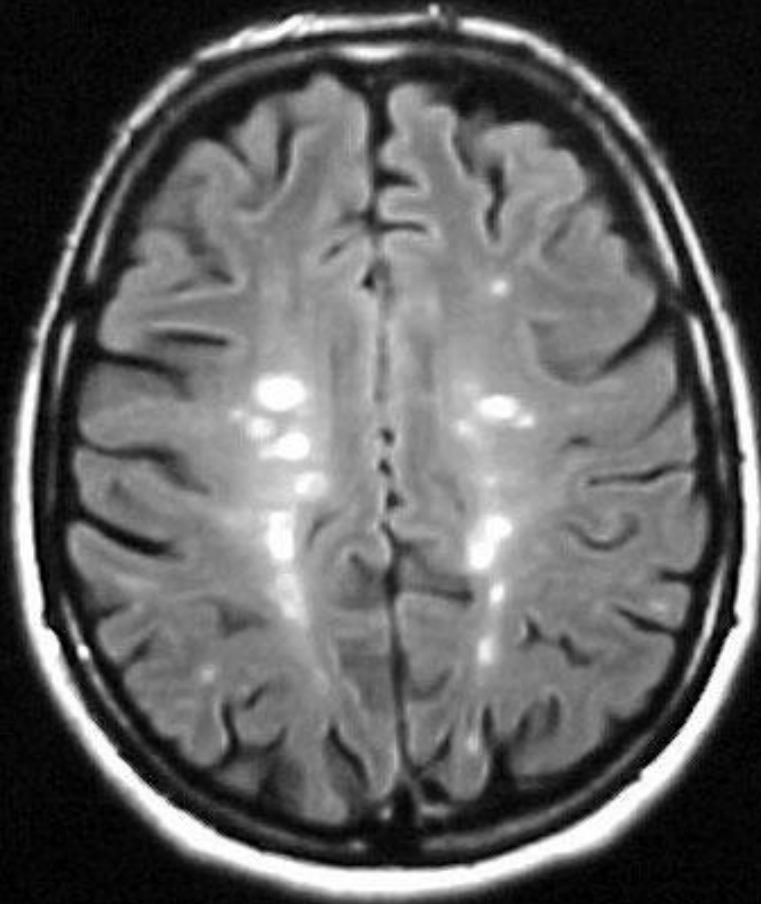


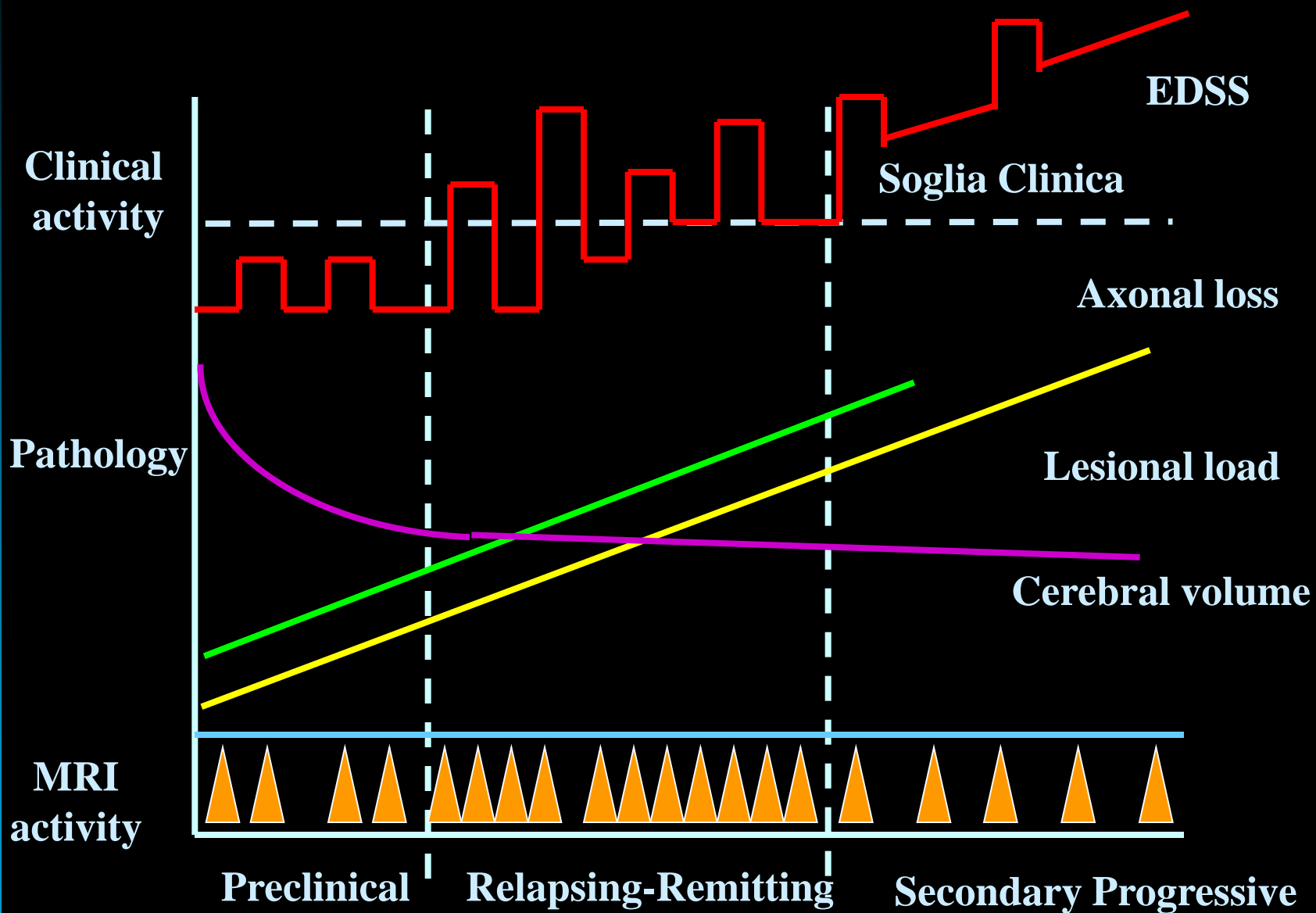
# EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE



( Kurtzke JF)

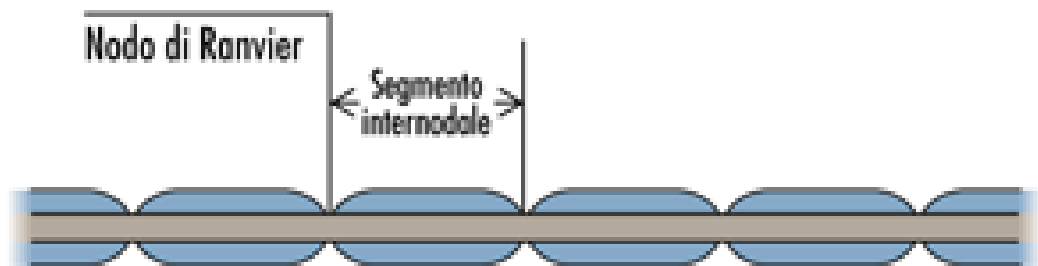
# SCLEROSI MULTIPLA



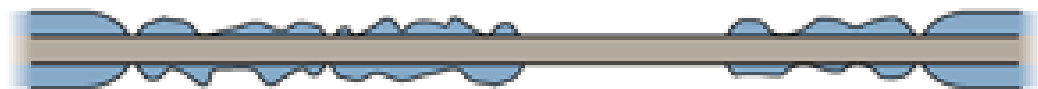




Normale



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

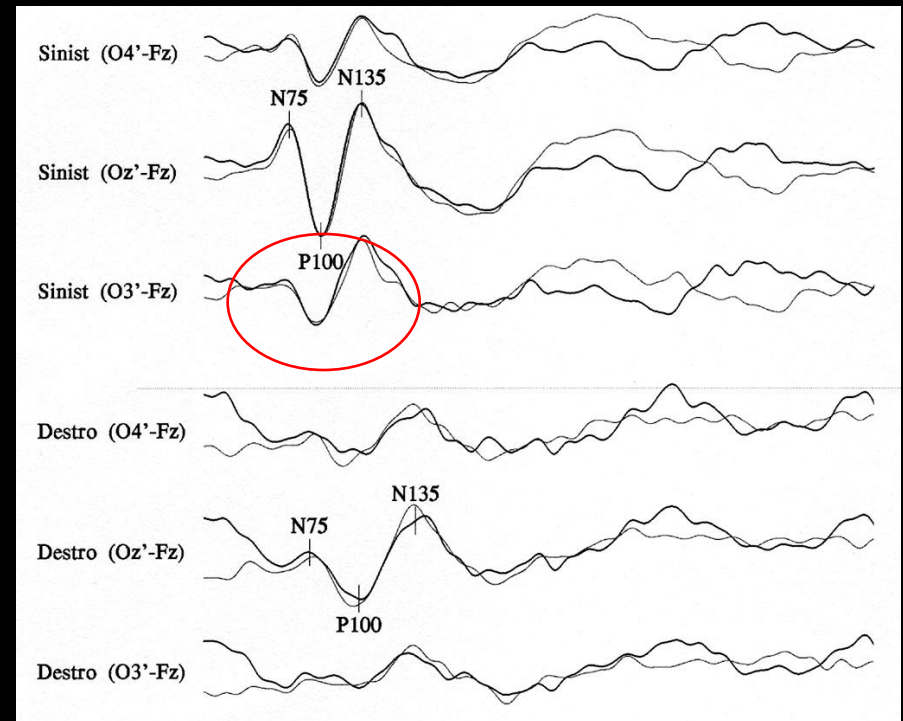
- Anamnesi
- Esame obiettivo

# Identificazione neurofisiologica di interessamento di altri sistemi

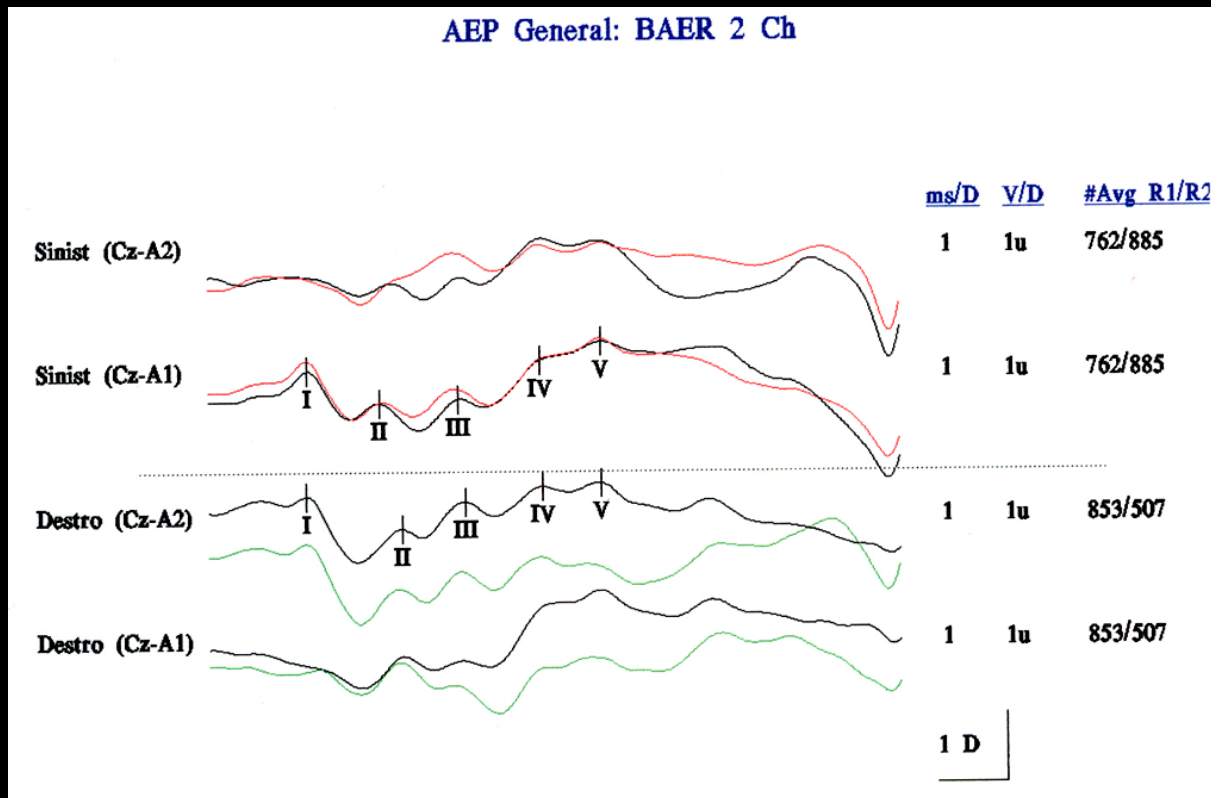
- POTENZIALI EVOCATI VISIVI (PEV)
- POTENZIALI EVOCATI ACUSTICI (BAER o BSER)
- POTENZIALI EVOCATI SOMATO-SENSORIALI ( PESS)
- POTENZIALI EVOCATI MOTORI ( PEM)

# 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**

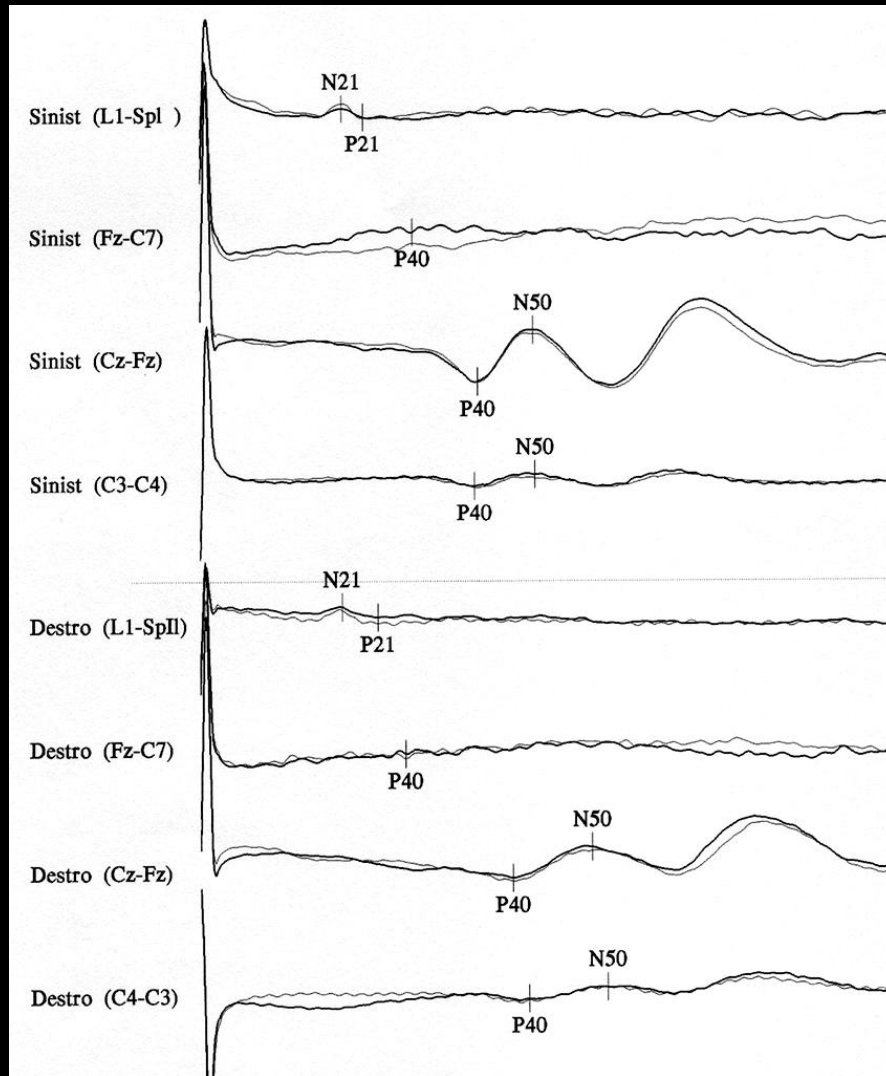


# BAER - BSER



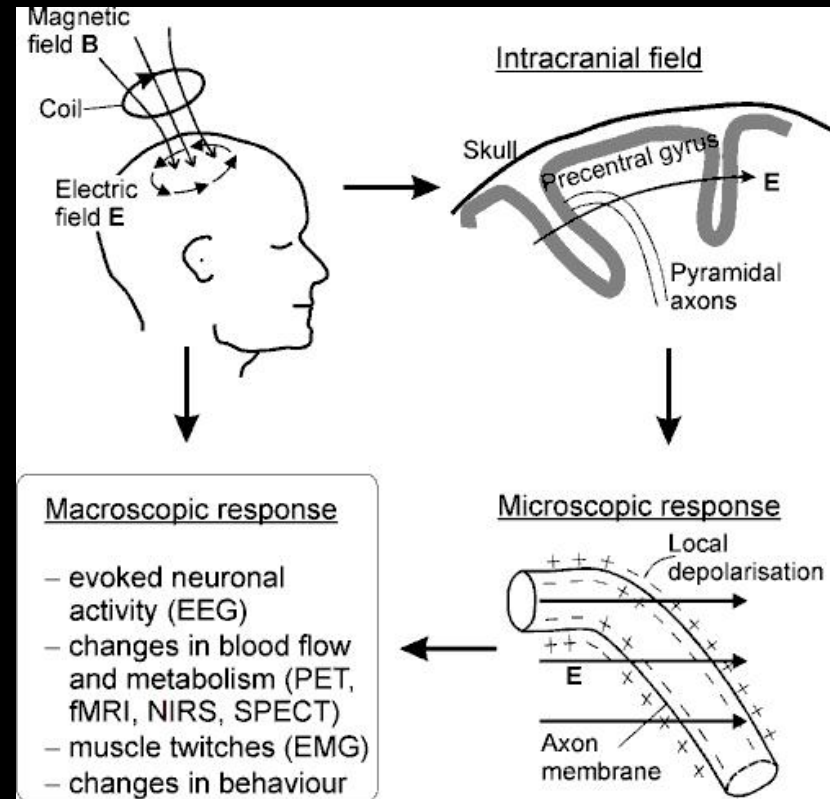
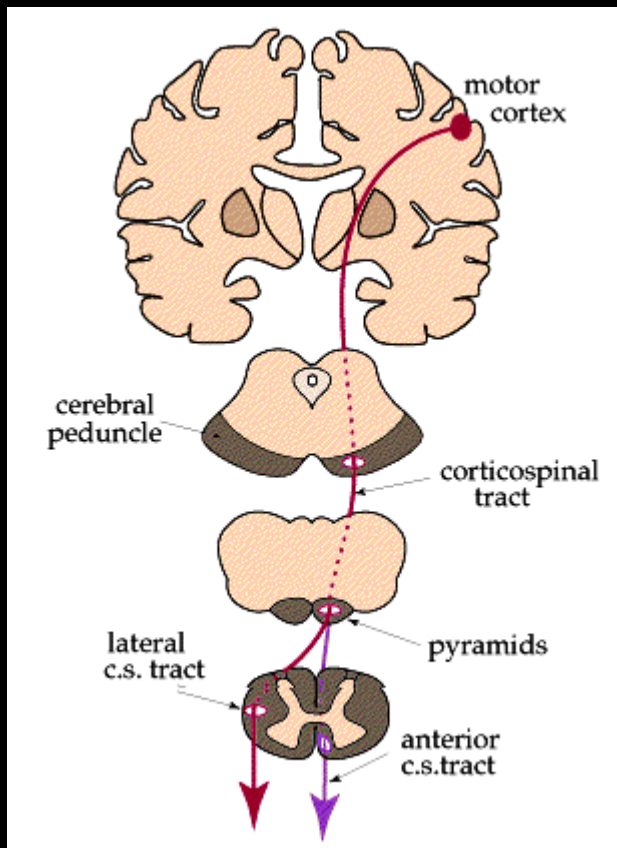
**Uno stimolo uditivo "click"  
attiva in successione la via acustica centrale,  
generando dei potenziali registrabili  
con un elettrodo posto al vertice del cranio**

# 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

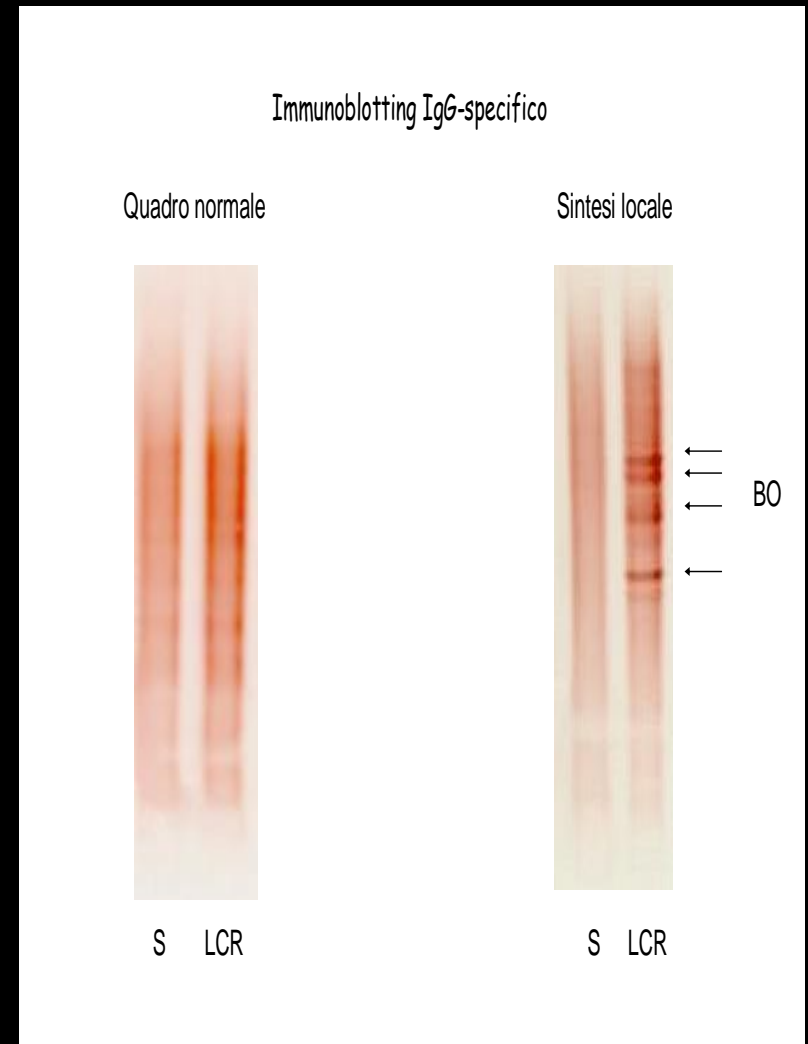


# Laboratorio di Neurochimica

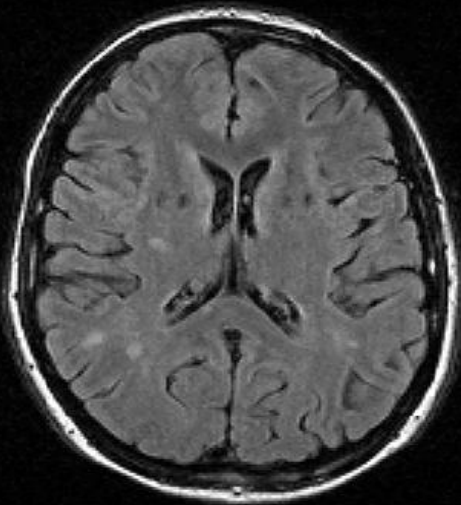
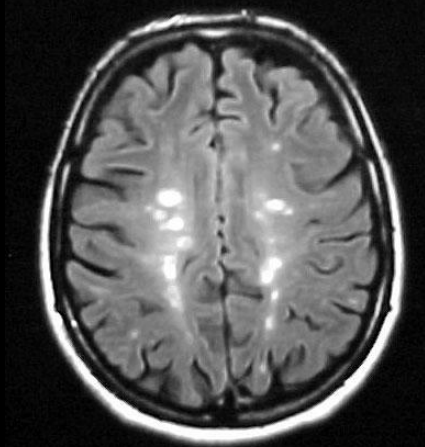
## Diagnosi di SM

### Isoelettrofocusing e Immunoblotting IgG specifico

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



# RMN

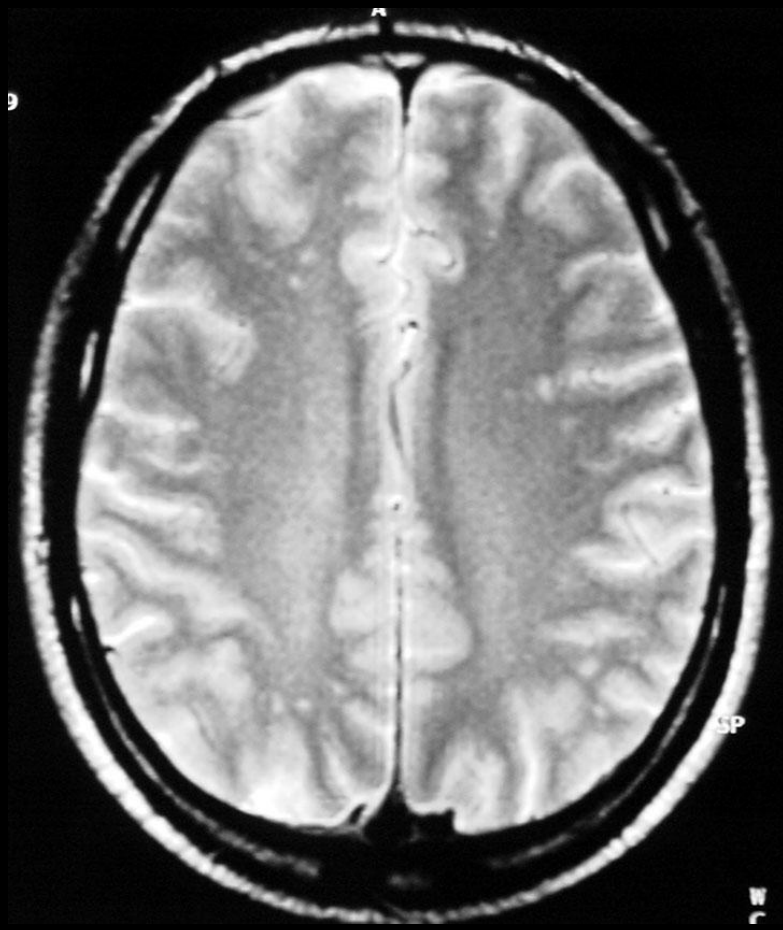
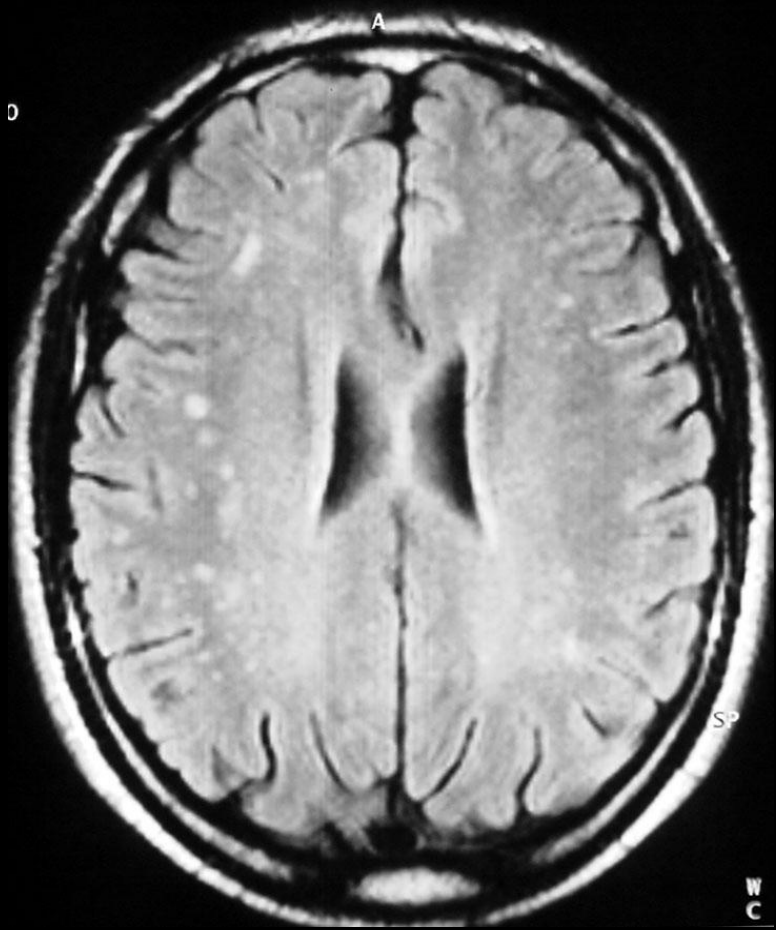


- Evidenziai lesioni
- Attività di malattia  
( contrasto paramagnetico)
- Atrofia
  
- Diagnosi alternative

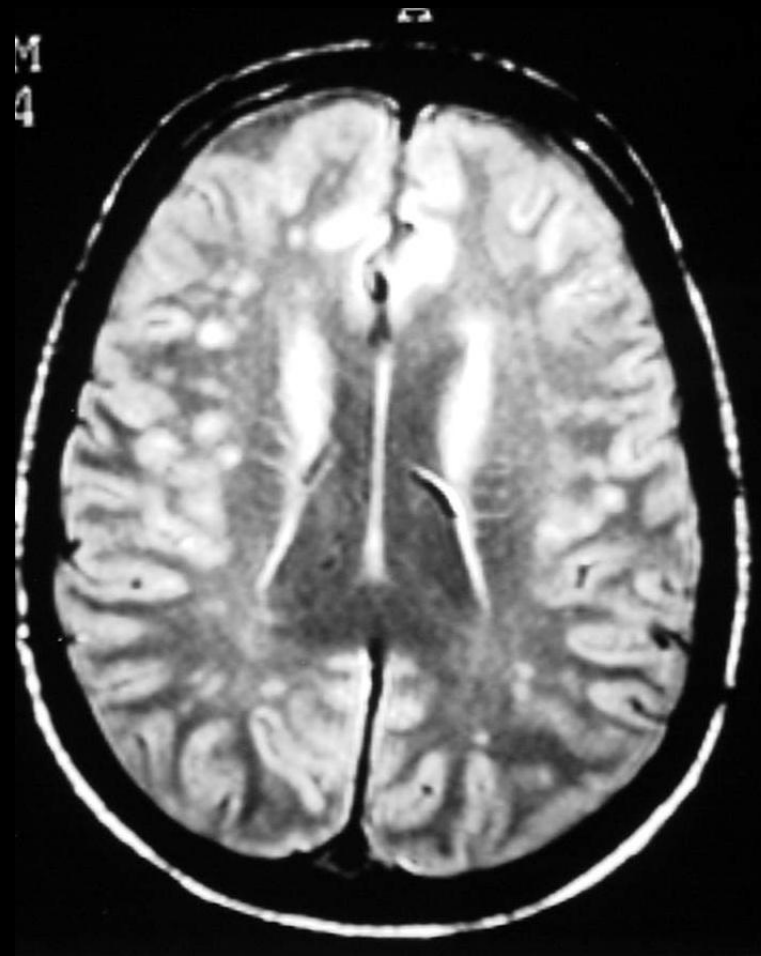
# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

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

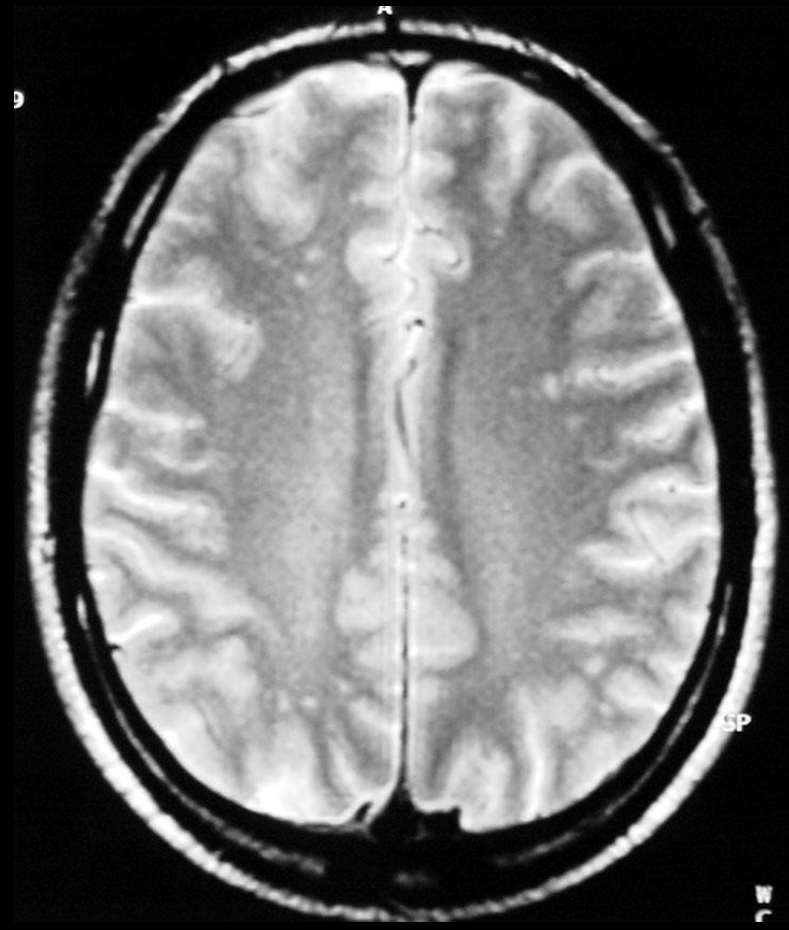
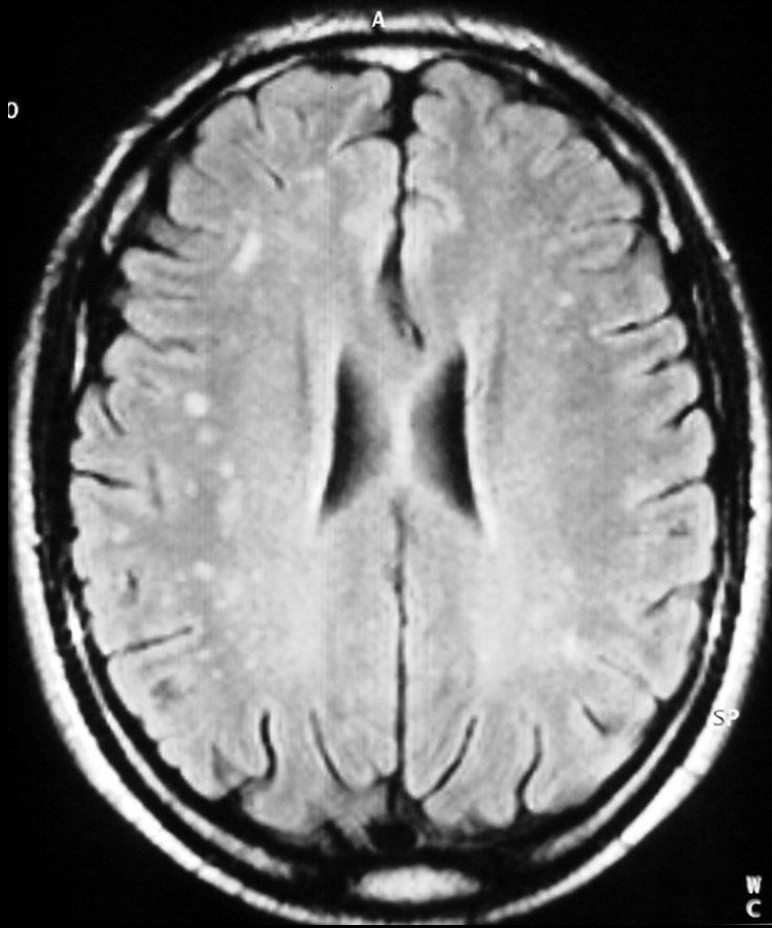
# LES



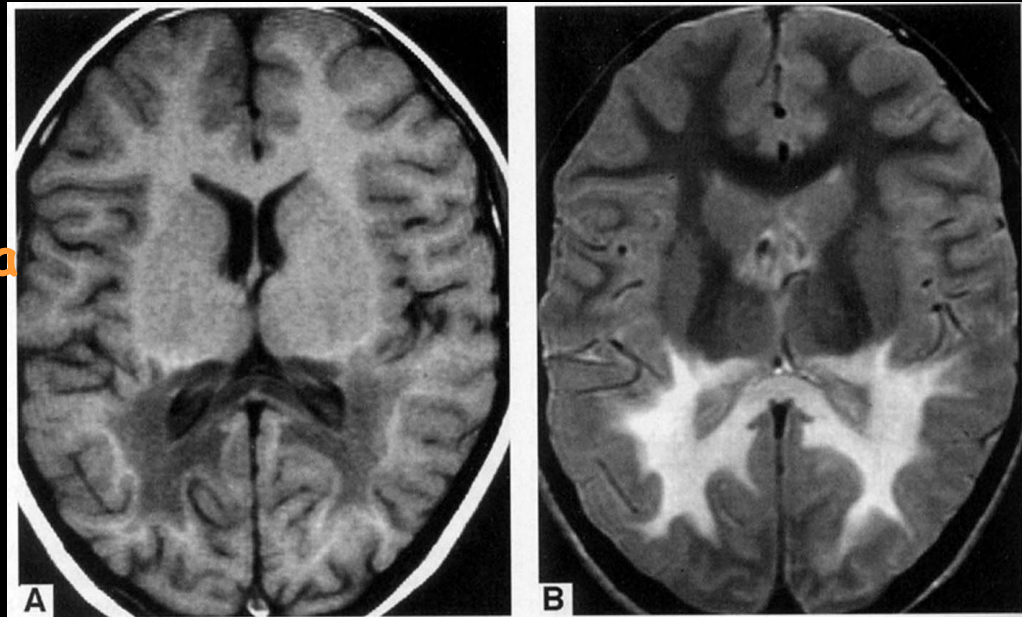
# Sindrome di Sjogren



# Vasculite



# Adrenoleucodistrofia





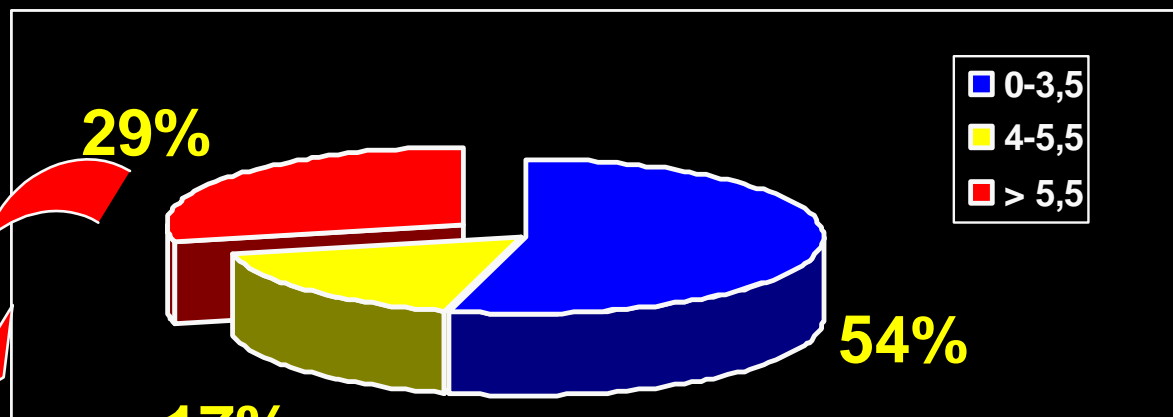
# PROGNOSI

- DECORSO  
IMPREVEDIBILE

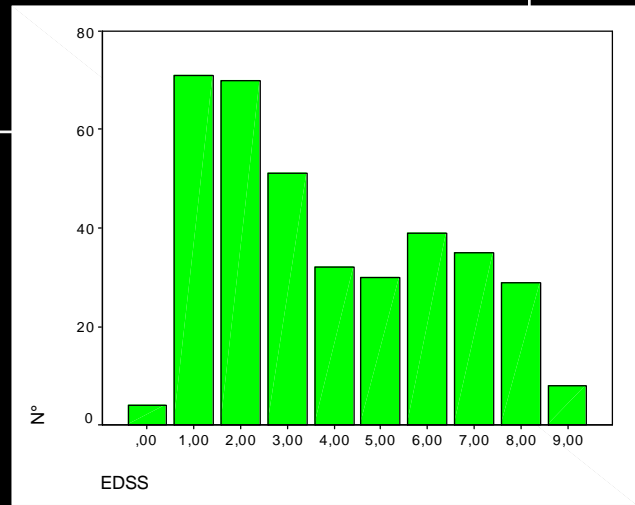


*E. Munch;  
pubertà*

# 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

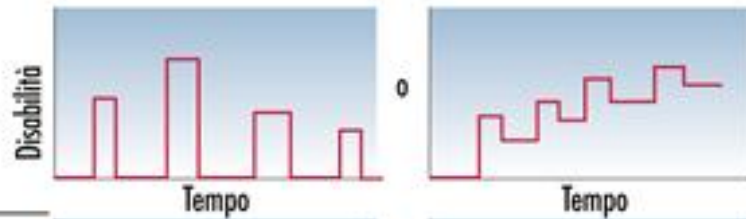
\*EDSS: disability scale status

# PROGNOSI

## SM recidivante-remittente

Definizione del "consensus paper":

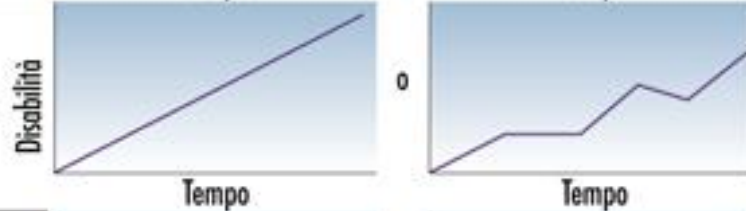
"Recidive chiaramente evidenziabili seguite da recupero completo o da sequele e deficit residui. I periodi intervallari tra le recidive sono caratterizzati da assenza di progressione."



## SM progressiva primaria

Definizione del "consensus paper":

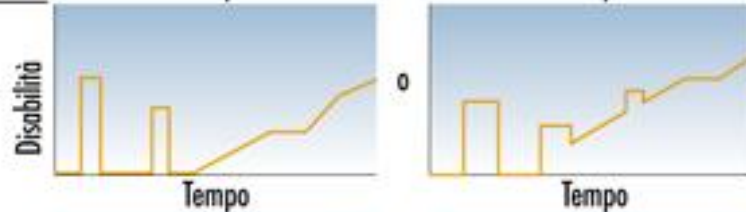
"Progressione di malattia fin dall'esordio. Talora con fasi di stazionarietà e lievi miglioramenti temporanei."



## SM progressiva secondaria

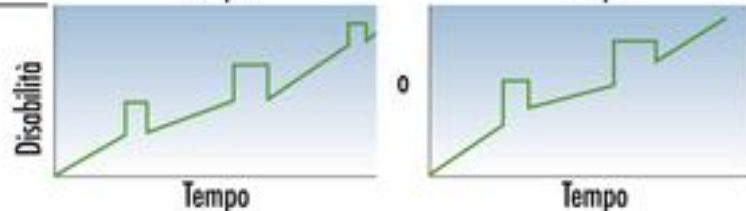
Definizione del "consensus paper":

"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

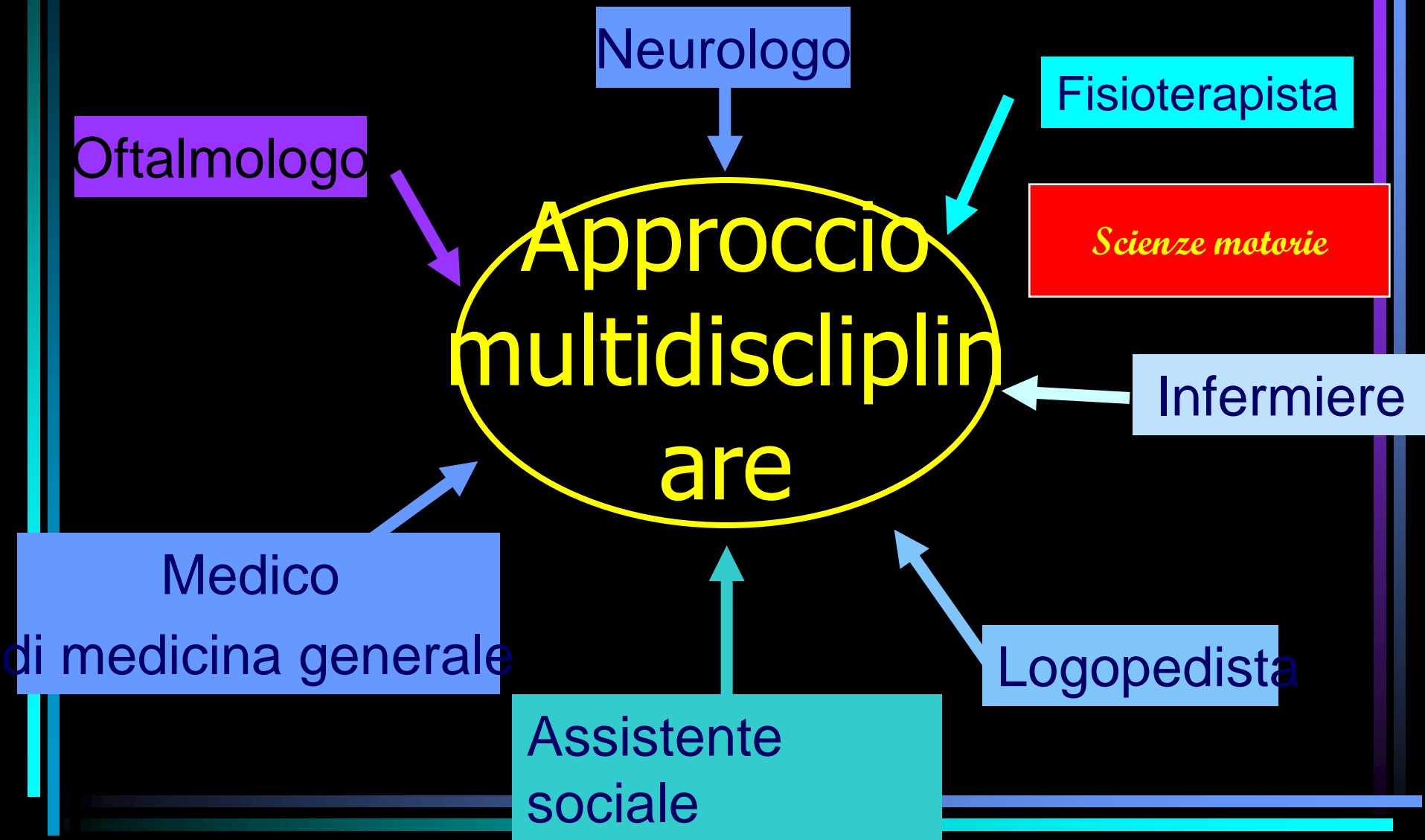
"Progressione di malattia fin dall'esordio, con recidive acute chiaramente evidenziabili con o senza recupero completo e con periodi intervallari caratterizzati da progressione continua."



# **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 ( $\beta$  IFN 1b,  $\beta$  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**

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

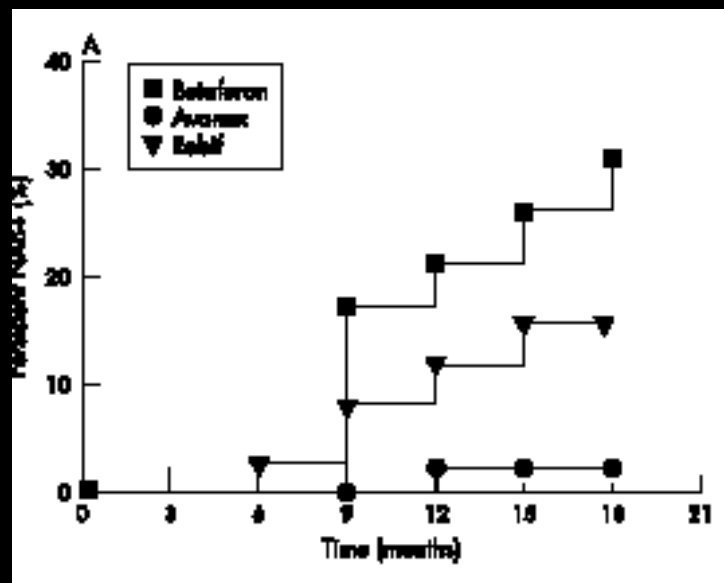
- ❖ **Migliorano il decorso della SM r-r, mentre non incidono in modo significativo nelle SM s-p.**
- ❖ **La frequenza, la via di somministrazione, il dosaggio e la durata della terapia sono ancora oggetto di studio, così come gli effetti a lungo termine.**
- ❖ **Recenti evidenze indicano che il trattamento 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**

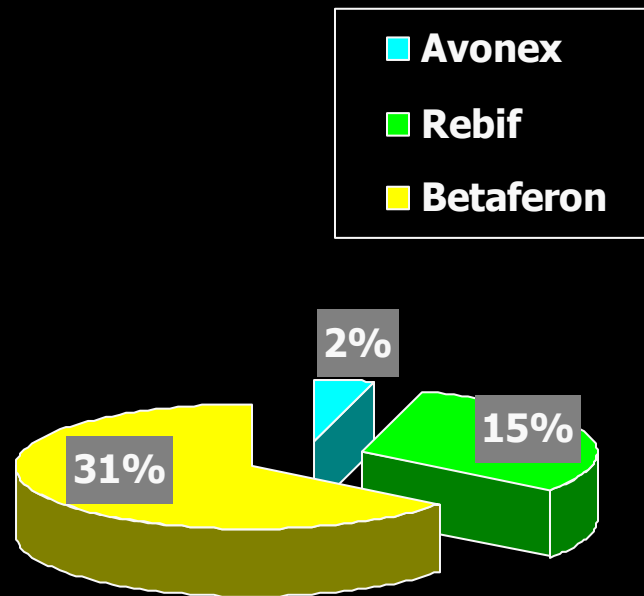
<b>Effetto collaterale</b>	<b>Gestione</b>
Sindrome simil-influenzale: febbre, mialgie, cefalea	Paracetamolo Ibuprofene
Aumento spasticità	Baclofen, Dantrolene.
Infiammazione sito di iniezione	Antiinfiammatori topici
Necrosi cutanea (IFNb s.c.)	Sospensione del farmaco e trattamento dermatologico
Disordini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



# IFN- $\beta$ nella SM: lo sviluppo dei NABs



Presenza NABs a 18 mesi di tp



Bertolotto et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002

## **Consensus statement, consortium of MS Centers (Agreement >70%)**

- **Elevati tassi di NABs interferiscono con la bioattività del b-IFN**
- **b-INF 1b è più immunogeno di b-IFN 1a**
- **La persistenza di elevati tassi di NABs può portare a perdita di efficacia del b-IFN.**
- **La determinazione dei NABs va eseguita alcuni mesi dopo inizio di terapia**
- **Le metodiche di determinazione dei NABs devono essere standardizzate**
- **Nei pazienti NABs positivi si dovrebbe considerare l'opportunità di interrompere o cambiare terapia.**

***London, May 2003***

# 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

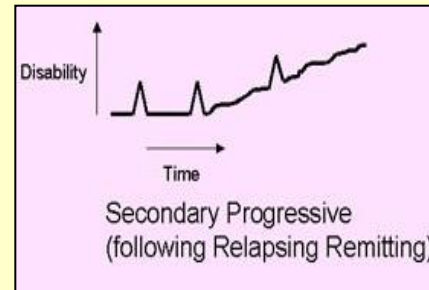
Ciclosporina

# MITOXANTRONE (Novantrone)

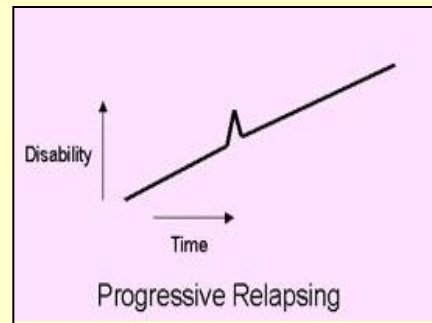
Farmaco antineoplastico utilizzato in oncologia per il K. prostatico e la leucemia non-linfatica acuta dell'adulto.

Recentemente approvato da FDA per:

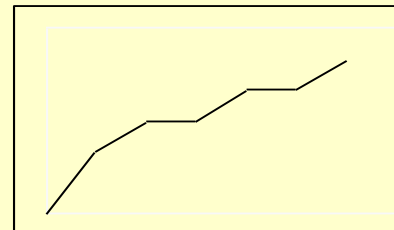
- SM secondariamente progressiva



- SM progressiva con ricadute



- SM r-r in grave peggioramento  
(1 punto EDSS in un anno)



*(Goodin DS, Neurology 2003)*

# MITOXANTRONE (Novantrone)

## Meccanismo d'azione:

- ❖ **Antraciclina che si inserisce nel DNA causandone la rottura della catena.**
- ❖ **Interferisce con la sintesi del RNA.**
- ❖ **Riduce i processi riparativi del DNA inibendo la Topoisomerasi II.**

*(Fidler JM, J Immunol 1986)*

# MIELOSOPPRESSIONE



PIASTRINE

ERITROCITI

## LINEA LEUCOCITARIA

- NADIR DOPO 10/14 GIORNI DALLA SOMMINISTRAZIONE
- NORMALIZZAZIONE DEL QUADRO TRA IL 21°-28°GIORNO

## CICLOFOSFAMIDE (Endoxan)

La Cy è un agente alchilante (mostarda azotata) ad azione antineoplastica ed immunosoppressiva



Azione citotossica



Interferisce con la mitosi in tutti i tessuti a rapida proliferazione, agendo sul DNA



Azione immunosoppressiva



Deviazione immunitaria verso una risposta Th2  
Aumento produzione IL-4 e IL-10  
Ridotta produzione IFN $\gamma$  e IL-12

*Derek et al, Ann Neurol 1997; Takashima et al, Clin Immunol Immunopathol 1997; Colabella et al, J Clin Invest 1998)*



# CICLOFOSFAMIDE: INDICAZIONI NELLA SM

**Efficace soprattutto nei giovani maschi con forme di SM rapidamente progressive e a decorso catastrofico:**

- riduzione significativa del n° di ricadute
- riduzione del n° di lesioni Gd+ e del carico lesionale in T2
- riduzione dell'EDSS (n.s.)

*Hauser al, N Engl J Med 1983;  
Weinstock-Guttman et al Neurologists  
1997.  
Hohol et al Multiple Sclerosis 1999;  
Khan et al Multiple Sclerosis 2001;  
Perini et al J Neurol 2003*

# CICLOFOSFAMIDE (Endoxan)

**Dose:** 800 mg/m<sup>2</sup> e.v. aumentando di 200 mg/m<sup>2</sup> al mese fino a GB 2000/mm<sup>3</sup>

**Durata tp:** non esiste un consenso internazionale, se ben tollerata si segue il seguente schema: mensilmente il I anno, ogni 2 mesi il II anno, ogni 3 mesi il III anno (Boston; Ottawa)

## EFFETTI COLLATERALI

**Nausea e vomito:** antiemetici

**Alopecia:** lieve entità, transitoria

**Aumento rischio infezioni:** antibiotici

**Cistite emorragica sterile:** idratazione

**Irregolarità mestruali, menopausa, sterilità:** a volte permanente, dipende da dosaggio e durata tp

**Aumento rischio K vescicale:** 5/70 pz (5.7%) (*De Ridder et al, J Urology 1998*).

## IMMUNOSOPPRESSORI CLASSE C

### AZATIOPRINA

Mercaptopurina, antimetabolita, inibitore della sintesi degli acidi nucleici e dei Linfociti T.

Efficacia dopo 3-6 mesi di terapia. **Dose 2,5 mg/kg/die**

L'efficacia persiste a 4 anni di tp

Riduce del 12% il n° di ricadute ( $p < 0.01$ ).

Migliora EDSS (n.s.)

### EFFETTI COLLATERALI

**Effetti su apparato gastroenterico:** sintomatici.

**Leucopenia:** riduzione del farmaco.

**Anemia megaloblastica:** acido folico e vit. B12.

**Aumento rischio neoplastico** (linfomi) dopo > 5 anni di terapia.

**Yudkin PL et al Lancet 1991; Palace J et al, Lancet 1997**

# **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)*

# Clinical trials con nuovi immunosoppressori

Terifluromide

Cladribine

Sirolimus

Fludarabine

Michophenolate

FTY20

CAMPATH

altri.....

# 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 nonché 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

# 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**

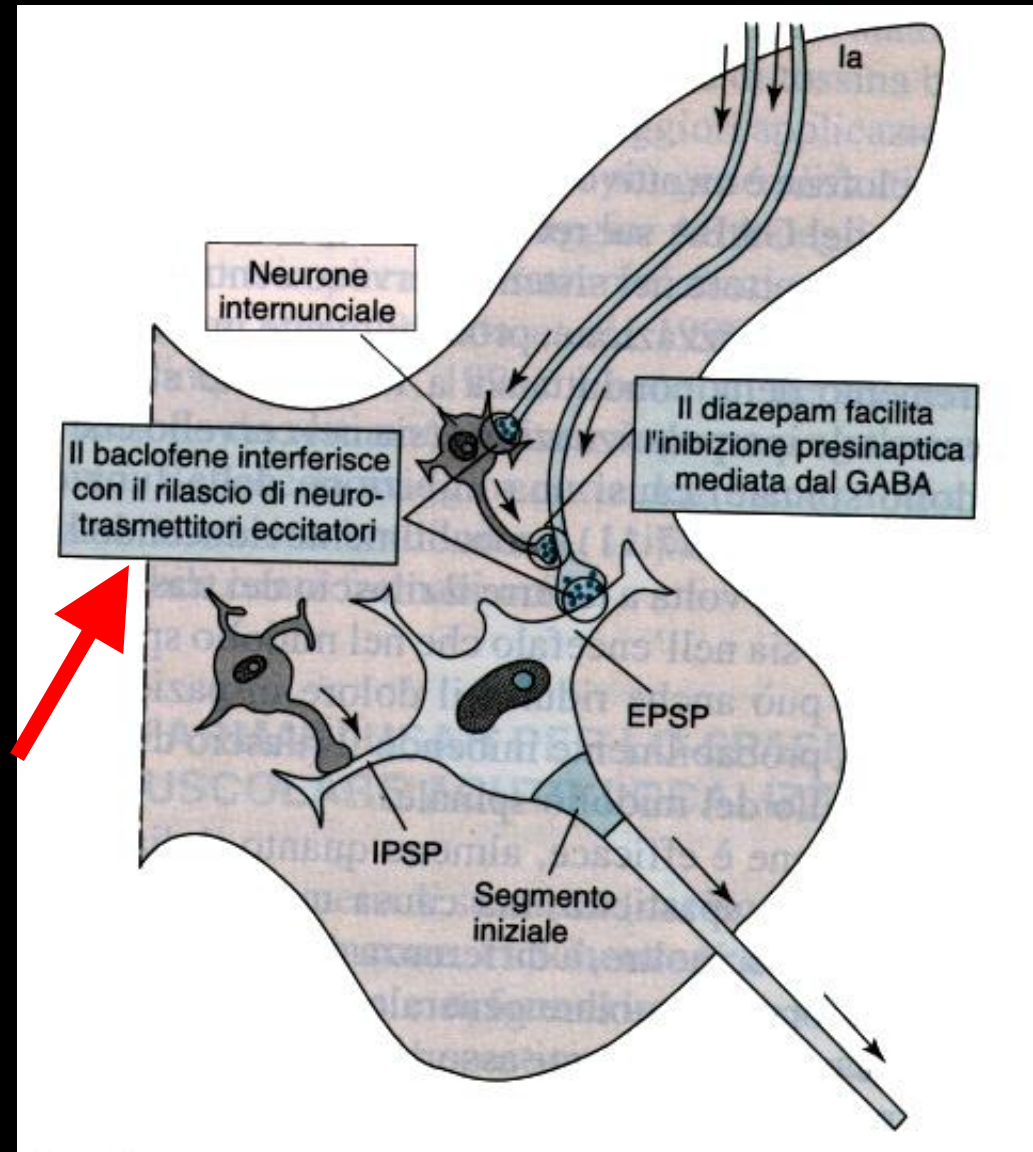
- **Obiettivi**
  - riduzione del dolore
  - miglioramento della funzione
  - facilitazione della riabilitazione
- **Farmaci**
  - **antispastici per uso orale**
  - baclofen intratecale
  - tossina botulinica

# 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*<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

- 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,  $\beta$  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%. 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



# 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  $\alpha$ -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



