

A. Ghezzi M. Zaffaroni

Conoscere

la Sclerosi Multipla

GUIDA PRATICA PER I PAZIENTI ED I FAMILIARI



Nuova Edizione 2007

Conoscere

la Sclerosi Multipla

GUIDA PRATICA PER I PAZIENTI ED I FAMILIARI

Nuova Edizione 2007

A. Ghezzi M. Zaffaroni

Centro Studi Sclerosi Multipla
Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate di Gallarate (VA)
Direttore Scientifico Prof. Giancarlo Comi

In collaborazione con

FONDAZIONE
Cesare Sereno



Prefazione

Ognuno di noi vuole poter essere in ogni momento attore informato e consapevole delle proprie scelte di vita. Ma, ancora di più, lo vuole chi affronta una malattia che potenzialmente potrebbe – e invece non deve più – condizionare la propria vita per un lungo periodo. Oggi si può affrontare la sclerosi multipla con armi efficaci e, per poterle usare tutte, l'informazione corretta e aggiornata diventa strumento prezioso per ciascuno di noi.

Un'adeguata informazione ci permette di ponderare e valutare le nostre scelte, di progettare il nostro futuro, di aderire meglio alle proposte terapeutiche, di sviluppare una nostra "cultura" che ci consenta di effettuare una valutazione obiettiva di quanto ci viene proposto.

Per questo è essenziale anche che la persona possa contare e confrontarsi, presso i Centri clinici di riferimento per la SM, con il neurologo, lo psicologo e tutti gli operatori sanitari e sociali in un approccio interdisciplinare.

In questo contesto è importante disporre di supporti informativi sulla malattia e sugli aspetti sanitari e sociali che essa comporta. All'informazione scritta si affianca la possibilità di un approfondimento attraverso il colloquio, attraverso il rapporto di fiducia, di partnership in un team in cui la persona ha un ruolo centrale. Insieme si affronta la sclerosi multipla, insieme stiamo vincendo.

Questa nuova edizione distribuita, come le edizioni precedenti, presso i Centri clinici è frutto dell'esperienza clinica e di ricerca degli Amici Ghezzi e Zaffaroni e dei loro numerosi colleghi. Ma il contenuto è l'espressione di risultati ottenuti in questi anni con l'impegno delle persone con SM e delle loro famiglie, della loro Associazione, dei sostenitori, degli operatori e dei ricercatori.

Insieme continueremo a promuovere ricerche significative, che si tradurranno in strumenti di cura, in servizi alla persona, in miglioramenti nella qualità di vita per tutte le persone con SM, perché vogliono e devono vivere fino in fondo la propria vita, andando oltre la SM.

*Mario Alberto Battaglia
Presidente Nazionale
Associazione Italiana Sclerosi Multipla*

Introduzione

Questi ultimi anni hanno comportato grandi e positivi cambiamenti nella diagnosi e nella terapia della Sclerosi Multipla, tanto da rendere opportuna una nuova edizione dell'ormai celebre manualetto edito da Angelo Ghezzi e Mauro Zaffaroni che, pur nella sua stringatezza, tratta in modo comprensibile ed esaustivo tutti i principali aspetti della malattia. Il prezioso libretto è indirizzato principalmente ai pazienti e ai loro familiari, ma rappresenta anche una specie di vademecum per tutti coloro che vogliono avere informazioni chiave sulla malattia.

Il volumetto è articolato in una serie di risposte alle domande che il paziente e i suoi cari si pongono nell'affrontare il percorso della malattia e non c'è dubbio che i problemi da affrontare sono molto diversi nella fase iniziale, quando occorre fronteggiare l'inattesa irruzione della malattia nella quotidianità della vita e, successivamente, quando possono insorgere le complicanze legate alla malattia e occorre prendere importanti decisioni sulla terapia. Già adesso disponiamo di molte alternative terapeutiche e sono in fase di sviluppo numerose altre terapie, per cui la scelta di cosa fare diventerà sempre più complessa. Oggi si fronteggiano due diverse concezioni del rapporto medico-paziente: la cultura anglosassone affida principalmente al paziente, adeguatamente informato, le scelte fondamentali in tema di terapia e di lotta alla malattia, mentre la cultura latina attribuisce al medico il ruolo chiave in questo ambito. Qualunque sia la scelta, e noi siamo tra coloro che credono che occorra stare nel mezzo, è essenziale che la paziente o il paziente siano perfettamente informati, in modo da poter partecipare adeguatamente alle scelte che si rendono necessarie. Questa è proprio una delle finalità del manuale che mi sembra perfettamente soddisfatta.

Giancarlo Comi

Indice Generale

La sclerosi multipla

LA SCLEROSI MULTIPLA: CHE COS'È?	pag. 8
QUALI SONO GLI EFFETTI DELLA DEMIELINIZZAZIONE?	pag. 9
QUALI SONO LE CAUSE DELLA MALATTIA?	pag. 11
È UNA MALATTIA EREDITARIA?	pag. 15
È UNA MALATTIA TRASMISSIBILE?	pag. 15

Caratteristiche cliniche

CHI COLPISCE?	pag. 18
QUALI SINTOMI PRODUCE?	pag. 19
COME SI SVILUPPANO I SINTOMI DELLA MALATTIA?	pag. 23
QUALE DECORSO HA LA MALATTIA?	pag. 23
COME E QUANTO VELOCEMENTE EVOLVE LA MALATTIA?	pag. 26
SI PUÒ PREVEDERE L'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA?	pag. 27
COME SI QUANTIFICA LA GRAVITÀ DELLA MALATTIA?	pag. 28
SONO FREQUENTI I DISTURBI URINARI? CHE COSA SI PUÒ FARE?	pag. 29
POSSONO MANIFESTARSI DISTURBI SESSUALI? CHE COSA SI PUÒ FARE?	pag. 31
LA SCLEROSI MULTIPLA PUÒ CAUSARE DISTURBI INTESTINALI?	pag. 33
LA FATICA È UN SINTOMO DELLA MALATTIA?	pag. 34

Aspetti e problemi particolari

È STATA POSTA DIAGNOSI DI SCLEROSI MULTIPLA: CHE COSA DEVO FARE, CHE COSA DEVO ATTENDERMI?	pag. 38
QUALI SONO LE REAZIONI EMOTIVE PIÙ FREQUENTI?	pag. 40
SONO FREQUENTI I DISTURBI EMOTIVI E PSICHICI?	pag. 42
LA GRAVIDANZA MODIFICA IL DECORSO DELLA MALATTIA?	pag. 43
PARTO E ALLATTAMENTO: POSSONO INFLUENZARE LA MALATTIA?	pag. 44
LO STRESS PUÒ INFLUENZARE LA MALATTIA?	pag. 45
CLIMA E DIETA: QUALI EFFETTI HANNO SULLA MALATTIA?	pag. 46
ESISTONO PRECAUZIONI PARTICOLARI, CONTROINDICAZIONI A TERAPIE O ALTRI PROVVEDIMENTI SANITARI?	pag. 47
POSSO EFFETTUARE LE VACCINAZIONI?	pag. 47

La diagnosi

COME SI EFFETTUA LA DIAGNOSI?	pag. 50
CHE COS'È LA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN)?	pag. 52
A CHE COSA SERVE LA PUNTURA LOMBARE?	pag. 54
CHE COSA SONO E A CHE COSA SERVONO I POTENZIALI EVOCATI?	pag. 56
COME VIENE MONITORATA LA SCLEROSI MULTIPLA?	pag. 57

La terapia

QUALI SONO GLI OBIETTIVI DELLA TERAPIA? COME NE VIENE VALUTATA L'EFFICACIA?	pag. 60
IL CORTISONE: QUANDO SERVE, COME AGISCE?	pag. 61
GLI INTERFERONI: COME E QUANDO?	pag. 62
QUALI SONO E COME SI GESTISCONO GLI EFFETTI COLLATERALI DELLA TERAPIA CON INTERFERONE BETA?	pag. 65
IL COPOLIMERO-1 O GLATIRAMER ACETATO: CHE COS'È, COME AGISCE E QUALI RISULTATI DÀ?	pag. 70
IL NATALIZUMAB: CHE COS'È, COME AGISCE, QUANDO SI USA?	pag. 71
ESISTONO ALTRI FARMACI?	pag. 73
CI SONO NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE?	pag. 76
TERAPIA SINTOMATICA	pag. 79
CHE COSA FARE OLTRE ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA?	pag. 80

Appendice

DIECI DOMANDE SULLA RIABILITAZIONE	pag. 84
ASPETTI PREVIDENZIALI	pag. 87
PER SAPERNE DI PIÙ	pag. 91
INDIRIZZI UTILI	pag. 91

Indice analitico

NOTE PERSONALI	pag. 94
ANNOTAZIONI	pag. 97
APPUNTAMENTI	pag. 98
	pag. 100

La sclerosi multipla



La sclerosi multipla: che cos'è?

È una malattia che colpisce la **sostanza bianca** del sistema nervoso centrale (SNC), **cervello**, **cervelletto** e **midollo**.

Si chiama:

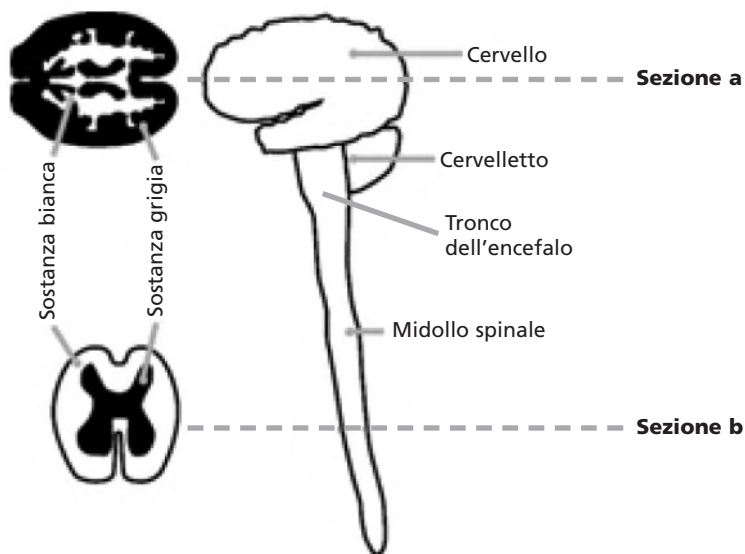
- **SCLEROSI**

perché è una malattia che, dopo attacchi caratterizzati da infiammazione e demielinizzazione, produce delle cicatrici (sclerosi) nelle zone danneggiate;

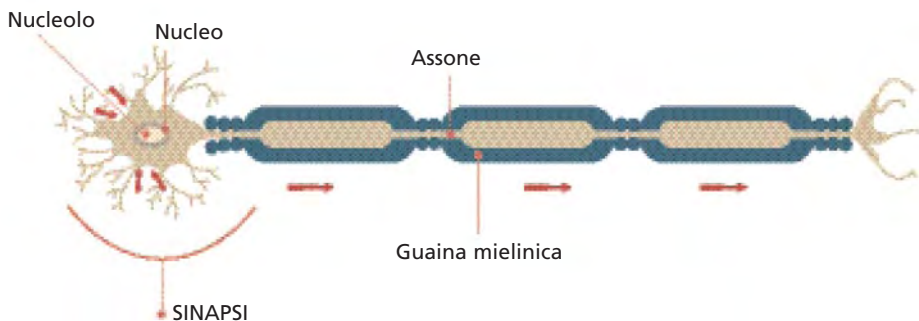
- **MULTIPLA**

perché il processo colpisce il SNC in parti diverse e in tempi successivi.

La malattia viene anche definita Malattia Demielinizzante, Sclerosi a Placche, Polisclerosi, Neurassite: nomi diversi ma che indicano la stessa malattia.



Il disegno raffigura le principali strutture anatomiche che formano il SNC. Esso è contenuto nella scatola cranica (emisferi cerebrali, cervelletto) e nel canale vertebrale (midollo spinale).



La **sostanza grigia** contiene i corpi cellulari delle cellule nervose, chiamate anche **neuroni**. La **sostanza bianca** contiene i loro prolungamenti, o **assoni**, che connettono tra di loro le cellule nervose. La caratteristica della cellula nervosa è data dalla capacità, una volta eccitata, di propagare gli impulsi lungo gli assoni e di trasferirli, tramite le **sinapsi**, sulle cellule nervose dove vanno a terminare, o sui loro prolungamenti.

Le sinapsi sono di 2 tipi: eccitatorie, se la cellula "destinataria" viene eccitata, o, al contrario, inibitorie. In questo caso la cellula viene momentaneamente disattivata: se in quell'istante, o nell'istante immediatamente successivo, riceve un impulso eccitatorio, la cellula sarà refrattaria, vale a dire incapace di essere eccitata e di trasmettere ad altre cellule l'impulso elettrico.

Poiché un neurone emette numerose ramificazioni, si stabilisce all'interno del sistema nervoso una rete fitta di connessioni con circuiti eccitatori ed inibitori che modulano ed elaborano la trasmissione del segnale elettrico. Gli assoni, per migliorare ed aumentare la velocità di trasmissione degli impulsi, vengono rivestiti da un isolante denominato "guaina mielinica".

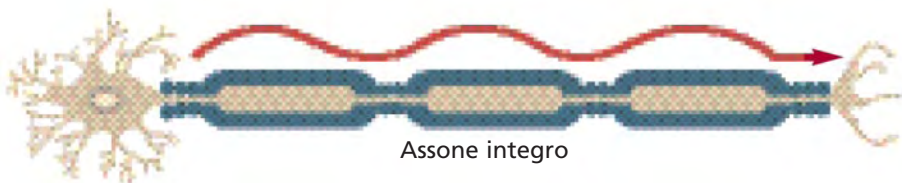
Quali sono gli effetti della demielinizzazione?

La sclerosi multipla causa **demielinizzazione**, cioè un danno alla **guaina mielinica**, quindi un rallentamento nella conduzione degli impulsi lungo le vie nervose che ne sono interessate: ad esempio, lo stimolo che viene generato sulla retina dell'occhio raggiungerà la corteccia visiva con ritardo e in modo desincronizzato, comportando un deficit della visione, oppure lo stimolo che si genera nella corteccia cerebrale motoria arriverà in ritardo al midollo, e ciò, sul piano sintomatico, si eviden-

zierà come un deficit motorio che, se grave, può raggiungere la plegia, cioè la paralisi totale.

Diversi studi, negli ultimi anni, hanno messo in evidenza che anche l'assone può sentire dell'attacco infiammatorio e della perdita di mielina, venendo alla fine ad essere compromesso e generando quello che viene definito "**danno assonale**". Studi recenti suggeriscono che questo processo degenerativo potrebbe essere indipendente dall'infiammazione, aprendo nuove prospettive sulle cause della malattia. Il danno degenerativo, qualunque ne sia la natura, è forse la principale causa del deficit neurologico stabilizzato, che si consolida dopo gli attacchi acuti della malattia.

Conduzione normale



Conduzione rallentata



Conduzione interrotta



FUNZIONE DELLA MIELINA

Gli assoni possono terminare su cellule poste nelle vicinanze, in altri casi a distanza, anche in parti lontane: si pensi, ad esempio, al neurone posto nella corteccia motoria il cui assone discende fino al midollo lombare, per eccitare le cellule motorie che innervano i muscoli della gamba. Gli assoni sono avvolti in modo intermittente da un isolante, detto guaina mielinica.

I punti di interruzione si chiamano "nodi di Ranvier". A seguito di ciò la trasmissione degli impulsi non avviene più in modo continuo, come è per l'assone privo di guaina, ma in modo saltatorio, saltando cioè da un nodo all'altro: la velocità di conduzione ne risulta decisamente incrementata.

Quali sono le cause della malattia?

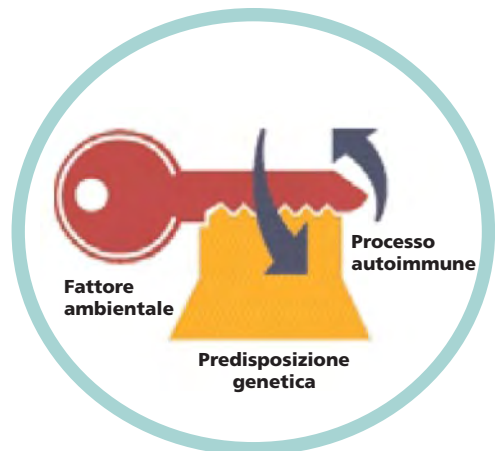
La causa primaria di questa malattia è ancora sconosciuta, tuttavia la ricerca medica ha fatto passi da gigante nella comprensione dei meccanismi tramite i quali essa si manifesta, sviluppa e procede nel tempo.

Grazie a queste conoscenze ha via via preso corpo un'ipotesi che, sebbene non dimostrata, ha tuttavia il supporto di numerosi dati scientifici ed è accettata dalla più ampia maggioranza degli esperti in materia.

Essa prevede l'intervento di tre fattori fondamentali:

- **genetico,**
- **ambientale,**
- **autoimmunitario.**

In altre parole, come è spiegato più avanti, la SM sarebbe causata da un **processo autoimmune** probabilmente scatenato da un agente ambientale in soggetti geneticamente predisposti. Si tratta di un modello che ha avuto conferma in altre patologie, quali il diabete giovanile.



La SM sarebbe causata dall'interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali e fenomeni autoimmuni.

LA PREDISPOSIZIONE GENETICA

Sin dalle prime osservazioni è risultato evidente che non tutte le popolazioni si ammalano di questa malattia con la stessa frequenza. Essa è praticamente sconosciuta tra gli Esquimesi e i Bantù, molto rara tra gli asiatici e gli africani, al contrario è estremamente diffusa nelle popolazioni europee e nordamericane, le cosiddette **popolazioni caucasiche**.

Ciò dimostra una notevole importanza dei fattori razziali. Gli studi effettuati sulle famiglie con più di un componente affetto da SM, ma soprattutto quelli effettuati su coppie di gemelli omozigoti (i gemelli identici) hanno confermato che la predisposizione genetica non è riconducibile ad un solo gene, bensì ad una molteplicità di geni disseminati in diverse porzioni del **DNA**. Questa molteplicità di geni tende però ad essere trasmessa tutta insieme alla progenie, a causa di un fenomeno che i genetisti chiamano linkage disequilibrium.

Tra questi geni hanno un ruolo preponderante quelli del cosiddetto **"sistema HLA"**, situati nel cromosoma 6 ed esaminabili su tutti i globuli bianchi del sangue. Questi geni hanno importanza non solo nei fenomeni di rigetto dei trapianti, ma anche in tutti i fenomeni immunitari in cui è previsto il riconoscimento di una cellula, di un microrganismo o anche soltanto di una molecola estranea all'organismo o, come vedremo, presunta tale. Tra i malati di SM predomina nettamente l'HLA di classe II di tipo DR2 ma, a dimostrazione del fatto che questo gene non si identifica univocamente con la malattia, ciò vale solo per le popolazioni caucasiche: altre popolazioni "geneticamente distanti" quali per esempio i nostri connazionali sardi, presentano tipi HLA diversi in associazione con la SM.

Proprio la prevalenza di alcuni tipi di HLA e l'importanza di questa struttura nella risposta immunitaria hanno suggerito che la SM possa essere una malattia autoimmune. Le anomalie della risposta immunitaria riconosciute nella SM sono innumerevoli e la loro elencazione esula dagli scopi di questo testo; inoltre nessuna di esse è specifica di questa malattia, tuttavia grazie ad esse si è potuto comprendere buona parte dei meccanismi attraverso i quali si generano le lesioni della sostanza bianca del SNC, tipiche della SM.

I FATTORI AMBIENTALI

Esiste più di un'evidenza che la SM possa essere scatenata da un fattore ambientale. Molti ricercatori si sono cimentati nella ricerca di un agente infettivo, per esempio un **virus**: di volta in volta sono stati chiamati in causa i virus del **morbillo**, del **cimurro**, **HTLV-1**, **Herpes-6**, il batterio **Chlamydia Pneumoniae** e, più recentemente, i virus **Citomegalovirus** e **Epstein-Barr**, tuttavia senza poter mai

dimostrare un sicuro ruolo causale nella malattia. Alcuni ricercatori hanno riscontrato una maggior frequenza di infezioni virali asintomatiche nei pazienti con SM ed è noto che molti malati sperimentano attacchi clinici dopo banali affezioni delle vie respiratorie o urinarie. Inoltre le infezioni virali inducono una risposta infiammatoria associata a sintesi di interferone gamma (IFN gamma), una sostanza antivirale che tuttavia si è dimostrata capace di provocare esacerbazioni nella SM. Per questi motivi si pensa che anche gli agenti virali più banali e comuni possano agire come fattori scatenanti delle ricadute cliniche.

Tra gli altri fattori ambientali chiamati in causa come predisponenti alla malattia merita di essere ricordata l'**elevata latitudine**. Questa si associa ad una insufficiente esposizione ai raggi solari, quindi ad una scarsa attivazione della **vitamina D** e ad una prolungata secrezione del **neuro-ormone melatonina**: ciò si tradurrebbe in una modificazione dell'assetto immunitario in una direzione favorevole al generarsi della malattia.

I FENOMENI AUTOIMMUNITARI

Per **autoimmunità** si intende un'aberrazione della risposta immunitaria che porta all'aggressione di alcune cellule dell'organismo in quanto non più riconosciute come proprie, talora arrivando alla completa distruzione dell'organo al quale appartengono.

Il **diabete giovanile** ne è un esempio: in questa malattia le cellule pancreatiche secernenti insulina vengono completamente distrutte da un processo autoimmunitario innescato da una infezione virale.

L'**aggressione autoimmune** consiste in un processo infiammatorio ad opera di **autoanticorpi** oppure di **linfociti auto-reattivi** oppure di entrambi, come nel caso della SM.

Noi tutti possediamo nel sangue linfociti auto-reattivi, tuttavia nella maggioranza dei casi essi non generano malattie poiché sono tenuti a bada da speciali meccanismi di autocontrollo del sistema immunitario stesso, tra cui altri linfociti ad azione soppressoria (**linfociti T-regolatori**). Per ragioni non ancora chiarite, forse a causa dell'azione di virus che mimano nella loro struttura alcune molecole dell'organo bersaglio, questi linfociti auto-reattivi possono attivarsi e dare inizio ad un attacco infiammatorio organo-specifico (figura nella pagina seguente).

Nel caso della SM verrebbero attivati dei linfociti sensibilizzati contro una componente strutturale della mielina (ancora sconosciuta) che agirebbe da **antigene** (cioè da stimolo che induce una risposta immunitaria), andando ad aggredire la sostanza bianca del SNC. Normalmente quest'organo risulta protetto da simili ed altri tipi di aggressione grazie ad una particolare struttura anatomico-funzionale detta **barriera ematoencefalica** (BEE). Essa è costituita dalla parete dei capilla-

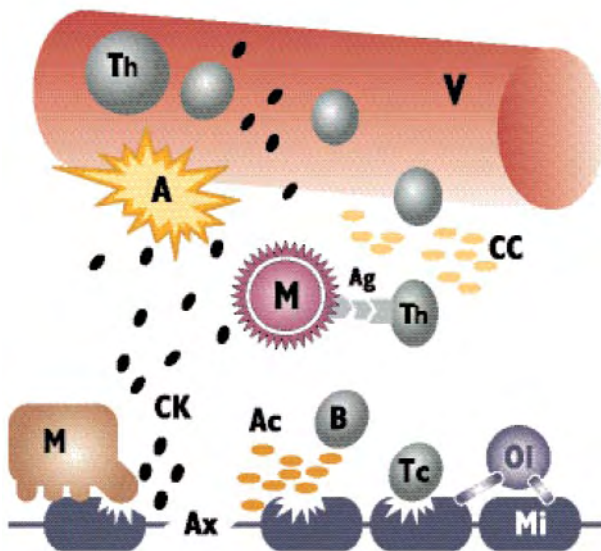
ri cerebrali e dai prolungamenti di particolari cellule del SNC chiamate **astrociti**. Una volta superata questa barriera e attratti nel tessuto nervoso da particolari sostanze dette **chemochine**, i linfociti auto-reattivi agiscono come vere e proprie "teste di ponte" dell'infiammazione: riconosciuto l'antigene, essi si riattivano, si moltiplicano, si propagano nel tessuto nervoso e rilasciano **citochine** in grado di aprire la BEE. In questo modo viene favorito l'ingresso indifferenziato ed incontrollato di altri linfociti, di **macrofagi** e di **plasmacellule**.

A questo punto tutti gli attori della risposta immunitaria sono stati trasferiti nel SNC e sono in grado di dirigersi verso il loro bersaglio: si crea così il focolaio infiammatorio che è la vera causa della comparsa dei sintomi neurologici.

L'infiammazione ha come conseguenza la demielinizzazione, processo al quale partecipano direttamente i **linfociti T-citotossici**, i **macrofagi** con le **citochine** e altre sostanze tossiche da essi prodotte (nitrossido, radicali liberi, ecc.) e le **plasmacellule** con la sintesi di **anticorpi**. Fortunatamente, al processo di demielinizzazione si contrappone un continuo tentativo dell'organismo di ripristinare l'integrità del rivestimento mielinico danneggiato. A ciò provvedono gli **oligodendrociti**, cioè le cellule del SNC specializzate nell'assemblaggio e nel mantenimento della mielina. Oggi sappiamo che essi possono proliferare e formare nuova mielina dopo un attacco, ma purtroppo anche queste cellule sono soggette all'attacco del processo infiammatorio su base autoimmune. Ai tentativi di riparazione delle lesioni demielinizzanti partecipano anche gli **astrociti** e la **microglia**, che si attivano e si moltiplicano: questo porta, a lungo andare, alla formazione di una **placca di gliosi**, che è l'equivalente di una cicatrice nel SNC.

LEGENDA:

- V = Vaso capillare cerebrale
- Th = Linfocita T-helper autoreattivo
- Tc = Linfocita T-citotossico
- B = Linfocita B/plasmacellula
- A = Astrocita
- M = Microglia/Macrofago
- Ag = Antigene
- OI = Oligodendrocita
- CC = Chemochine
- Ck = Citochine
- Ac = Anticorpi
- Ax = Assone
- Mi = Mielina



È una malattia ereditaria?

No, la SM non è una malattia ereditaria nel senso comune del termine. Ciò significa che non viene direttamente trasmessa dai genitori alla prole come avviene per le malattie causate dalla mutazione di un singolo gene. Tuttavia non è infrequente il riscontro di più persone affette da SM all'interno di alcune famiglie. È stato calcolato che i parenti di primo grado di una persona con SM hanno circa il 2-3% di probabilità di ammalarsi; questo valore è poco rilevante tenuto conto della rarità della malattia.

Per un **gemello eterozigote** (non identico) la probabilità è del 4% circa, mentre per un **gemello omozigote** (identico) la probabilità sale al 30%.

Il fatto che questo valore sia così lontano dal 100% dimostra che la malattia non è del tutto geneticamente determinata. Ciò che viene trasmesso in talune famiglie sarebbe una certa "predisposizione" ad ammalarsi. È evidente che a questo substrato genetico debba aggiungersi un fattore ambientale (si suppone un virus) perché la malattia abbia inizio. Diversi dati suggeriscono che questa predisposizione consista in talune caratteristiche, non ancora ben chiarite, del sistema immunitario. Tra queste, come riportato nel capitolo precedente, sembrano avere particolare importanza i geni del cosiddetto "complesso maggiore di istocompatibilità" noto anche come **HLA**.

È ormai assodato che determinati HLA sono più frequenti nei malati di SM rispetto alla popolazione generale, tuttavia, a riprova della complessità del problema, questi HLA "predisponenti" sono differenti nelle diverse razze. Le attuali conoscenze suggeriscono che la SM sia il risultato di più fattori intercorrenti, tra i quali ha un ruolo importante l'ereditarietà intesa come l'interazione di più geni, ognuno dei quali singolarmente considerato ha tuttavia un effetto assai modesto.

È una malattia trasmissibile?

No, la SM non è una malattia contagiosa, e quindi essa non ha un andamento epidemico e non è più frequente tra coloro che hanno contatti stretti o intimi con i malati. Nonostante gli innumerevoli tentativi effettuati, nei pazienti non è mai stato possibile isolare alcun agente trasmissibile come, per esempio, i virus.

L'ipotesi che all'origine della malattia vi sia un agente trasmissibile deve essere intesa nel senso di un contatto con un microrganismo comune che, in particolari soggetti geneticamente predisposti, sarebbe in grado di innescare una risposta abnorme del sistema immunitario all'interno del SNC. Questo evento si collocherebbe molto lontano dalla prima manifestazione della malattia (si pensa molti anni prima): perciò nei malati non rimarrebbe più alcuna traccia del "colpevole".



Caratteristiche cliniche



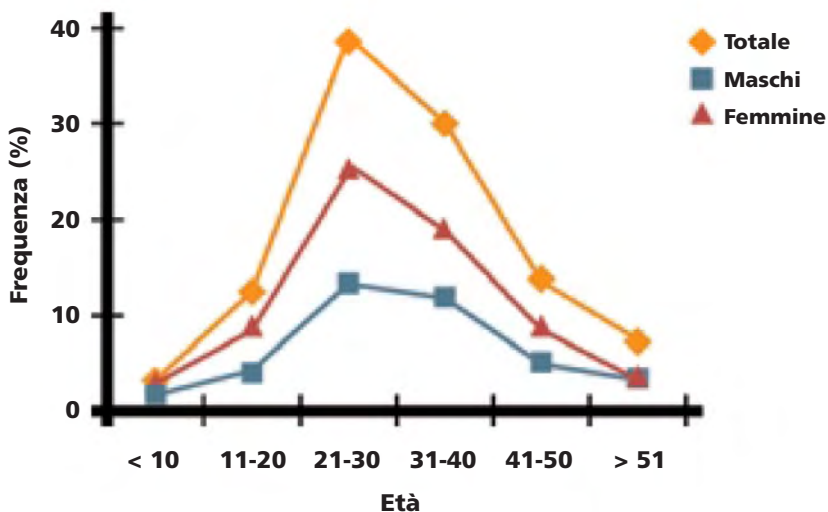
Chi colpisce?

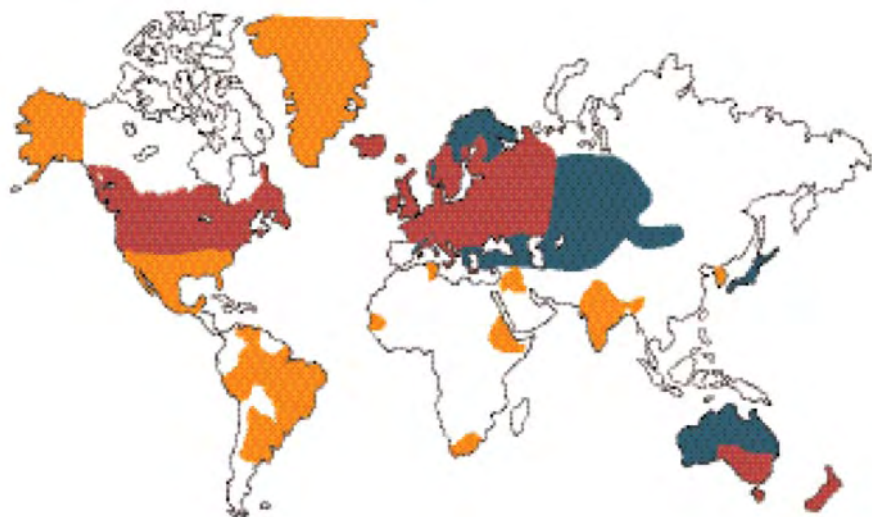
La malattia colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni. È poco frequente sotto i 15 anni e sopra i 50, eccezionale sotto i 10 e sopra i 60. La SM è inoltre più frequente tra le femmine, con un rapporto di 3:2.

In Italia, secondo le stime più recenti ed attendibili, sono affetti intorno a 7-9 soggetti su 10.000 ma in alcune zone, come nella Sardegna, sono riportate frequenze maggiori. I soggetti affetti, in Italia, sarebbero quindi circa 50.000. Studi recenti sembrano indicare un aumento di incidenza della malattia, anche superiore rispetto a quanto ci si attenderebbe come conseguenza dei progressi nella diagnosi precoce di malattia.

Nel mondo è più colpita la **razza bianca**. La distribuzione della malattia non è uniforme, come risulta dalla cartina riportata.

Frequenza della SM in rapporto all'età





Prevalenza della sclerosi multipla nel mondo

(modificata da Kurtzke, 1993, con il permesso dell'Editore).

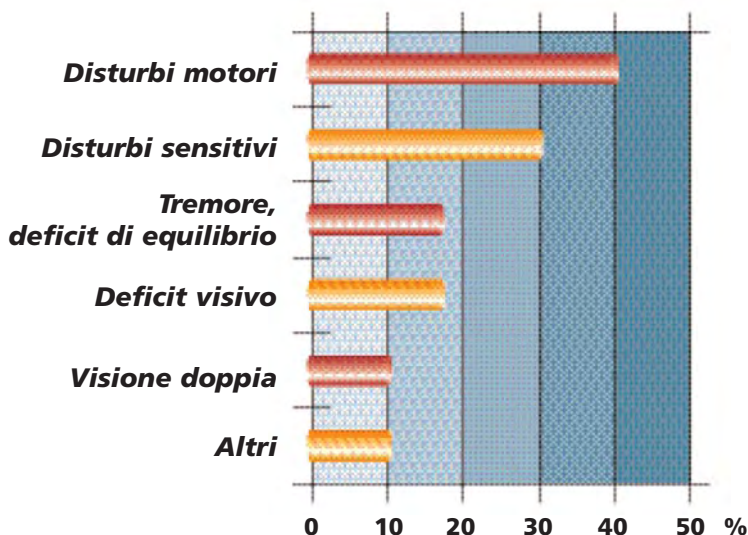


Quali sintomi produce?

I sintomi dipendono dalla localizzazione delle **lesioni** e possono essere molto variabili da soggetto a soggetto.

La gamma dei sintomi che un paziente può accusare, come vedremo di seguito, è molto estesa. Anche la frequenza con cui essi compaiono è diversa: alcuni sono decisamente frequenti, altri sono rari o compaiono solo dopo anni dai primi sintomi. Tuttavia, non è detto che tutti i sintomi descritti più avanti debbano necessariamente manifestarsi nel corso della malattia. È compito del medico cercare di interpretare le caratteristiche del sintomo e di identificare le possibili vie nervose colpite.

Frequenza dei più comuni sintomi all'esordio



DISTURBI MOTORI

Nei casi lievi si presentano in forma di "debolezza" con riduzione della forza e impaccio motorio a uno o più arti: il deficit parziale si chiama **paresi**.

Il deficit di forza può però essere più severo, fino a causare un'abolizione completa di moto; il deficit totale si chiama **plegia**. Può essere interessato un arto solo (monoparesi

o monoplegia), gli arti di metà corpo (emiparesi o emiplegia), entrambi gli arti inferiori (paraparesi o paraplegia), o tutti e 4 gli arti (tetraparesi o tetraplegia).

Accanto al deficit di forza può presentarsi un aumento del tono muscolare, evidenziabile come un'aumentata resistenza ai movimenti passivi, fino a raggiungere, in taluni casi, un grado severo di **spasticità**. Non necessariamente la spasticità deve essere considerata come un fenomeno negativo perché l'organismo tende a compensare il deficit di forza muscolare con l'aumento del tono, finalizzato soprattutto al mantenimento della posizione eretta.



DISTURBI SENSITIVI

Comprendono un'ampia gamma di sintomi soggettivi, come formicolii, sensazione di puntura, sensazione di pelle cartonata o addormentata; a volte sensazione di dolore. Il soggetto può notare un calo della sensibilità, con difetto nel manipolare e riconoscere gli oggetti; oppure può notare un difetto nel percepire il caldo e il freddo; altre volte ancora può avvertire le sensazioni con caratteristiche diverse da quelle abituali.

L'insorgenza di dolore può essere causata da lesioni delle vie di sensibilità ma anche essere conseguenza di contratture muscolari e di alterazioni posturali.

Possono anche comparire dolori intermittenti, tipo "scossa", come nel caso del **segno di Lhermitte**, che si esprime come dolore che, partendo dalla colonna vertebrale, si irradia agli arti inferiori, scatenato dalla flessione del capo; oppure come nel caso della **nevralgia trigeminale**, dolore improvviso, trafittivo, di breve durata, a metà del volto.

Questi disturbi intermittenti sono chiamati "**parossistici**".



DISTURBI VISIVI

Possono dipendere da due principali cause: da lesioni del nervo ottico oppure da lesioni alle vie nervose che controllano i movimenti dell'occhio. Nel primo caso (che porta il nome di **nevrite ottica**) il soggetto nota un calo della vista, parziale o totale, frequentemente associato a dolore all'orbita o nelle regioni contigue.

Nel secondo caso invece noterà uno sdoppiamento della visione, o **diplopia**: questo avviene quando il processo di demielinizzazione interessa le vie nervose che coordinano i movimenti oculari, situati nel tronco dell'encefalo.

VERTIGINI, DISTURBI DELL'EQUILIBRIO

Una lesione che interessi le vie vestibolari può comportare la comparsa di **vertigini** (alle quali frequentemente si associano nausea e vomito) e **turbe dell'equilibrio**. Un segno frequentemente osservato dal neurologo è il **nistagmo**, caratterizzato da movimenti ritmici dei globi oculari, che si mettono in evidenza nello sguardo di lateralità, ma talvolta anche quando gli occhi fissano un oggetto che sta davanti a loro.

Il soggetto può rendersi conto di questo disturbo, avvertendo una sensazione di instabilità della visione, come se gli oggetti si sfuocassero o si muovessero (**oscillopsia**).

DISTURBI DELLA COORDINAZIONE O CEREBELLARI

Si presentano in forma di **tremori** e di disturbi dell'equilibrio, con instabilità e barcollamento durante la deambulazione. Il cammino diventa incerto ed oscillante, con deviazioni dalla sua regolare traiettoria, e con tendenza ad allargare la base di appoggio (**atassia**). Il movimento perde la sua fluidità e acquista la caratteristica del **tremore intenzionale**, cioè tende ad oscillare e interrompersi durante la sua esecuzione, maggiormente quando si avvicina alla meta (ad esempio, afferrare un bicchiere).

Il linguaggio può anch'esso perdere la sua fluidità, facendosi più scandito (**parola scandita**).



ALTRI SINTOMI

I **disturbi urinari, intestinali, sessuali**, di cui si parlerà più avanti, sono rari all'inizio della malattia. Rare anche le **lesioni del nervo facciale**, i **disturbi della deglutizione**, le **crisi epilettiche**.

Questi sintomi sono invece relativamente più frequenti nel corso della malattia.

Come si sviluppano i sintomi della malattia?

I sintomi che abbiamo descritto possono presentarsi singolarmente, ma altre volte possono associarsi tra loro, senza regole fisse.

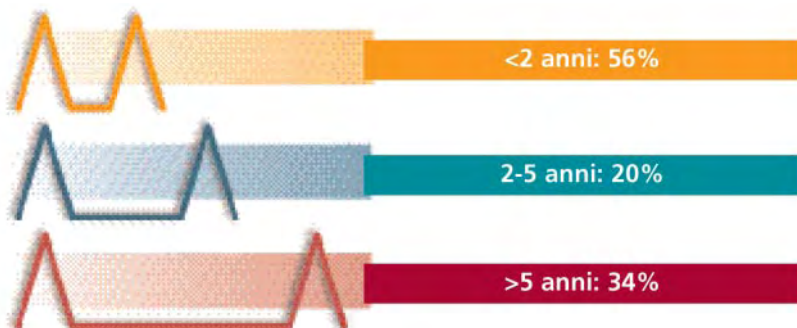
In genere, tuttavia, i disturbi urinari compaiono quando sono presenti disturbi di moto o di sensibilità agli arti inferiori.

I sintomi all'esordio hanno durata variabile da alcuni giorni a settimane. In genere regrediscono parzialmente o totalmente, fino a scomparire; altre volte, tuttavia, raggiunta la fase di massima espressione, si stabilizzano nel tempo. In casi più rari, tendono a peggiorare nel tempo in modo lento e progressivo, dopo un inizio insidioso.

Quale decorso ha la malattia?

L'evoluzione della SM è assai variabile. Dopo il primo episodio, l'intervallo con una successiva **riacutizzazione** (o **esacerbazione** o **poussée**) può essere anche molto protratto: oltre 5 anni in circa 1/3 dei casi, come è riportato nella figura. In altri casi la malattia può riattivarsi, dando origine a una ricaduta, dopo un breve intervallo di tempo.

Intervallo tra I e II episodio:



In caso di ricaduta, possono riattivarsi sintomi che già in precedenza si erano presentati, oppure possono verificarsi sintomi inediti, venendosi a configurare le più svariate combinazioni.

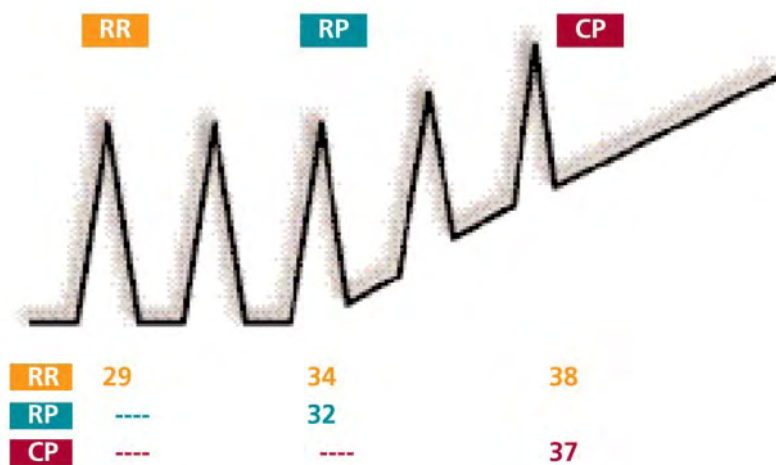
“Variabilità” è una parola che ricorre frequentemente nella descrizione della malattia, ciò nonostante si tende ad identificare alcune varietà principali, in modo da avere definizioni condivise e accettate tra i medici che si occupano della malattia.

Nella figura sotto riportata è rappresentato il modo più classico di evoluzione della malattia: inizia in genere con una fase a **ricadute e remissioni (RR)**, con recupero totale o parziale, per procedere poi in una fase in cui le ricadute si sovrappongono ad un peggioramento progressivo (fase **RP**, cioè a **ricadute e progressione**) per concludersi infine in una fase in cui la progressione diviene più costante, indipendentemente dall’occorrenza di ricadute (**fase cronico-progressiva o CP**). Vi sono però casi in cui la malattia si presenta fin dall’inizio con l’evoluzione RP, in genere ad un’età intorno ai 32 anni; nel 10% circa di casi la malattia è di tipo **progressivo primario (PP)** senza ricadute fin dall’esordio: in questi casi esordisce più tardivamente, intorno ai 37-38 anni.

I decorsi più caratteristici della malattia possono essere rappresentati in alcuni profili, sintetizzati per maggiore semplicità nella figura alla pagina seguente.

L’evoluzione della malattia

Fasi della malattia:

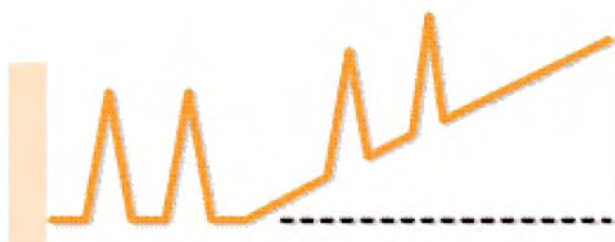


Età di esordio



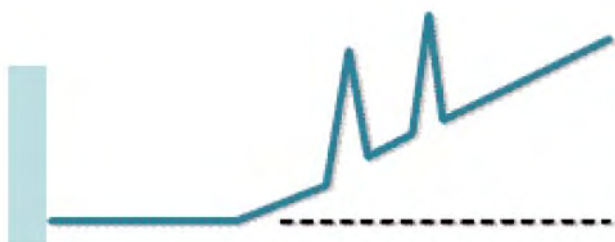
SM-RR

con decorso a ricadute e remissioni



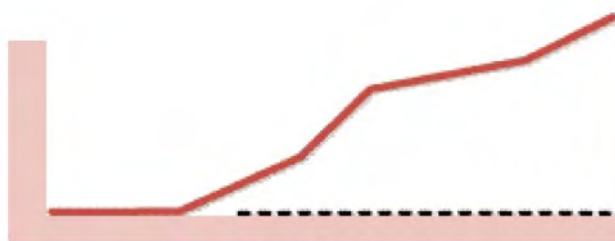
SM-CP 2

con decorso secondariamente progressivo con o senza ricadute, dopo iniziale decorso RR



SM-RP

con decorso progressivo con ricadute

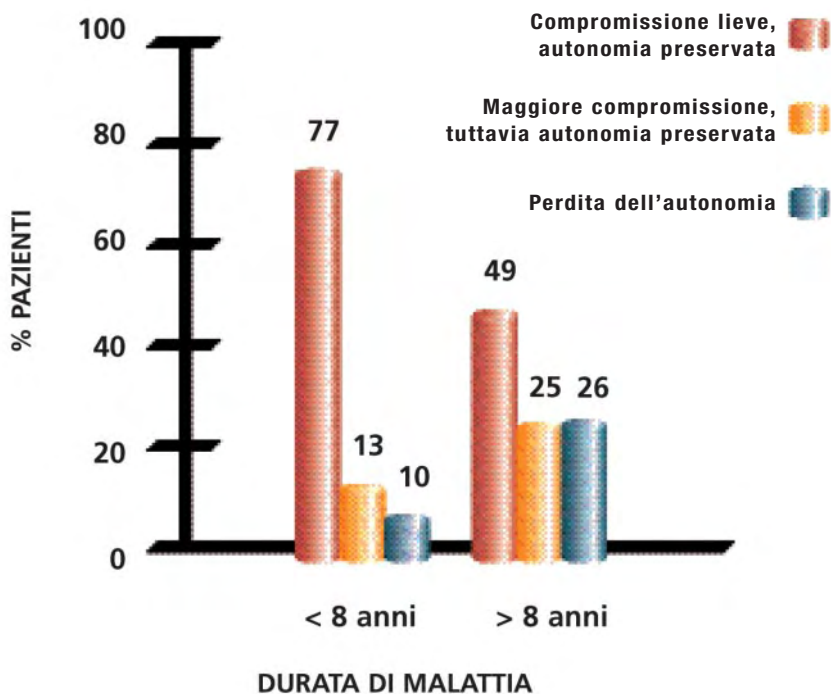


SM-PP

con decorso primariamente progressivo

Come e quanto velocemente evolve la malattia?

La velocità con cui la malattia progredisce è, ancora una volta, variabile. Per dare un'idea di questo aspetto, riportiamo nella figura la percentuale di casi per 3 livelli di disabilità, in 2 gruppi di pazienti con diversa durata di malattia, in una casistica del nostro Centro. La SM si presenta con le caratteristiche di benignità (colonna in rosso) nel 77% dei casi con durata inferiore a 8 anni, e nella metà dei soggetti per durata superiore. Altri studi hanno evidenziato che la forma **benigna** rappresenta oltre il 30% dell'intera popolazione di pazienti con SM, smentendo il pregiudizio comune che nella maggioranza dei casi la malattia porta inesorabilmente a compromissione severa in breve tempo.



Si può prevedere l'evoluzione della malattia?

Rispondere a questa domanda non è semplice perché quello che può valere come statistica non necessariamente si applica al caso singolo. Come nel classico esempio secondo cui gli italiani mangiano un pollo a testa, ma metà ne mangia due, l'altra metà neppure uno.

Il medico curante, conoscendo meglio gli aspetti specifici della malattia nel singolo caso, potrà cercare di formulare un'indicazione di prognosi più precisa e personalizzata. Diversi studi hanno evidenziato che i fattori riportati in tabella hanno un certo valore in tal senso. Tendenzialmente, disturbi visivi o sensitivi all'esordio, un andamento con ricadute distanziate nel tempo e recupero ottimale sono associati ad una prognosi favorevole.

Secondo alcuni studi l'età più avanzata d'esordio, il sesso maschile, il decorso progressivo, la presenza di deficit motorio o cerebellare sarebbero in taluni soggetti associati ad un'evoluzione meno favorevole.

Ma ancora una volta insistiamo nel sottolineare che solo il neurologo curante può cercare di ritagliare un profilo "su misura" per ogni paziente.

FATTORI DI PROGNOSI SFAVOREVOLE NELLA SM

Età tardiva

Sesso maschile

Elevata frequenza di ricadute ed insufficiente recupero

Decorso rapidamente progressivo

Deficit motorio e cerebellare all'esordio

Elevato grado di disabilità nei primi tempi

Come si quantifica la gravità della malattia?

Per stimare il grado di compromissione neurologica provocato dalla SM si utilizzano scale di valutazione, la più nota delle quali è la Expanded Disability Status Scale (**EDSS**), altrimenti nota come **scala di Kurtzke**, dal nome del neuro-epidemiologo americano che la mise a punto. Si tratta di una scala a punteggi che vanno da 0 (assenza di disabilità) a 10 (massimo grado) con incrementi di 0,5 punti. Per fare degli esempi, il grado 4,5 significa una situazione di ancora completa autonomia e capacità lavorativa, mentre il grado 6,0 esprime la necessità di un appoggio per camminare per almeno 100 metri, e così via. Il punteggio EDSS si ottiene a partire dai punteggi relativi ai sistemi funzionali esplorati con l'esame neurologico. Nelle mani di un neurologo esperto l'EDSS costituisce uno strumento assai prezioso per stabilire lo stadio della malattia e per descriverne l'evoluzione nel tempo.

La figura mostra i livelli più significativi della scala



Fino a 3,5

Il soggetto è del tutto autonomo



Da 4 a 5,5

Il soggetto è ancora autonomo anche se con limitazioni



Da 6

Indica il momento in cui comincia a rendersi necessario un appoggio per deambulare



Da 8 in poi

Vi è perdita dell'autonomia motoria

Sono frequenti i disturbi urinari? Che cosa si può fare?

Questi sintomi sono abbastanza rari all'esordio della malattia, ma aumentano di frequenza nei tempi successivi, maggiormente se vi sono disturbi della motilità o della sensibilità agli arti inferiori.

Tra i disturbi urinari menzioniamo: il bisogno impellente di urinare (**imperiosità**), l'**esitazione** ad iniziare la minzione, l'**urgenza** associata alla difficoltà a trattenere le urine. Nei casi più severi vi può essere un'incapacità a trattenere le urine (**incontinenza**) o l'incapacità a svuotare la vescica (**ritenzione**). Quando il funzionamento della vescica è deficitario, possono insorgere più facilmente delle **infezioni urinarie**. Il difetto di funzionamento della vescica è sostenuto da due cause principali: da un difetto a riempirsi o da un difetto a svuotarsi, a cui può associarsi un'incoordinazione del rilasciamento sfinterico.

CHE COSA SI DEVE FARE NEL CASO DI COMPARSA DI DISTURBI URINARI?

1. Chiarire se, quando e quanto il disturbo è presente, vale a dire quanto interferisce nella vita normale;
2. Valutare se, al di là del dato soggettivo, il funzionamento della vescica è deficitario;
3. Attuare, se necessario, un adeguato trattamento farmacologico;
4. Educare il paziente a gestire al meglio il disturbo.

Nella gestione del disturbo un ruolo chiave è rappresentato dalla valutazione del volume residuo di urina dopo minzione spontanea come spiegato nel paragrafo seguente.



CHE COS'È IL RESIDUO POST-MINZIONALE

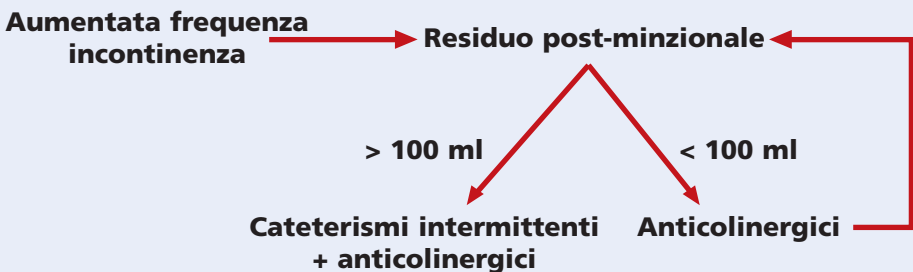
Il residuo post-minzionale (vale a dire il volume di urina che residua nella vescica dopo minzione spontanea), si valuta mediante cateterismo vescicale estemporaneo o ecografia dopo minzione. Nel soggetto normale la vescica si svuota completamente dopo la minzione e il volume residuo è nullo. A causa della malattia i valori del residuo post-minzionale potrebbero aumentare. La decisione su che cosa fare terrà conto di questi valori:

- se il residuo post-minzionale è < 100 ml e i disturbi sono di poco conto e gestibili, non si prenderà nessun provvedimento;
- se il residuo post-minzionale è < 100 ml e il soggetto lamenta difficoltà a trattenere le urine vi è indicazione alla terapia anticolinergica, al fine di favorire un rilasciamento delle pareti della vescica, controllando che i valori di residuo post-minzionale non diventino > 100 ml (vedi al punto successivo);
- se il residuo post-minzionale è > 100 ml vi è indicazione ai **cateterismi intermittenti**, eventualmente associando, a giudizio del medico, un farmaco anticolinergico se c'è perdita di urine tra le minzioni spontanee o gli autocateterismi. Nei casi di ritenzione severa, oltre ai cateterismi intermittenti, può essere prospettato l'utilizzo di farmaci alfa-litici.

La procedura per effettuare i cateterismi intermittenti è semplice e si apprende dopo un banale addestramento da parte del personale medico o infermieristico. È il sistema più vantaggioso per evitare un'eccessiva distensione vescicale e, alla fine, disfunzioni renali.

I cateterismi intermittenti sono inoltre un valido intervento per impedire o limitare le infezioni urinarie intercorrenti.

Il ricorso al catetere vescicale permanente è da riservarsi solo ai casi con ritenzione cronica d'urina in cui non sia possibile effettuare cateterismi intermittenti.




Possono manifestarsi disturbi sessuali? Che cosa si può fare?

Anche i disturbi sessuali possono comparire nel corso della malattia, mentre sono eccezionali al suo esordio.

Nel **maschio** può presentarsi **deficit di erezione**, con intensità variabile, da lieve e incostante a completa e protratta. Può anche essere presente un **deficit di eiaculazione** e un'incapacità a raggiungere l'**orgasmo**, frequentemente in relazione ad un difetto di sensibilità nella regione genitale. A volte viene riferita un'importante e sproporzionata sensazione di **fatica**, con protratta difficoltà a "recuperare le energie".

Nel soggetto di **sexo femminile**, i sintomi più frequentemente riportati sono la riduzione del desiderio, la difficoltà nel raggiungere l'**orgasmo**, la riduzione della **sensibilità** a livello genitale, il deficit della **lubrificazione vaginale** e la sensazione di **dolore** durante i rapporti sessuali.






I disturbi della vita sessuale possono insorgere nel corso della malattia a causa di lesioni ai centri e alle strutture nervose che controllano le fasi della risposta sessuale: in quanto direttamente correlati alla malattia, si definiscono **disturbi sessuali primari**.

I disturbi sessuali possono però essere una conseguenza indiretta della malattia, determinati dalla presenza di contratture muscolari, di spasmi, dall'uso di farmaci, dalla presenza di disturbi urinari, dall'uso di presidi per l'incontinenza.

Questi vengono definiti **disturbi sessuali secondari**.

Infine, possono dipendere da problemi di tipo psicologico e relazionale: questi vengono definiti **disturbi sessuali terziari**.


Non è infrequente che vi sia un declino di interesse alla sfera relazionale e sessuale, o che questa sia disturbata da ragioni prevalentemente psicologiche. Spesso la malattia induce **ansietà**, per le caratteristiche di imprevedibilità di decorso della malattia, e **depressione**, a causa delle limitazioni generate dal deficit neurologico o dal timore di un peggioramento dello stato di salute: entrambe le circostanze possono ripercuotersi in modo negativo sulla vita affettiva e relazionale.



La malattia può inoltre modificare il modo in cui il soggetto vive e percepisce la propria realtà corporea, che viene ad essere vissuta non più come realtà che genera piacere, ma al contrario come realtà fonte di frustrazioni. Come pure vi può essere una ridotta accettazione da parte del/della partner, o può generarsi una percezione del/della partner come persona che prevalentemente si occupa dell'assistenza del malato, immagine che può finire per conciliarsi poco con quella di oggetto di interesse sessuale.

La perdita di ruolo, all'interno della vita sociale e familiare, può infine comportare anche la perdita del proprio ruolo nella vita sessuale.

CHE COSA SI PUÒ FARE?



Intanto già una discussione franca e aperta può essere utile, in modo da far emergere e chiarire la presenza e la natura dei disturbi sessuali. Dire "**parliamone**" aiuta a meglio identificare i problemi, a cogliere le circostanze in cui si sviluppano, a riavviare un contesto di comunicazione che spesso nella coppia si è interrotto.

È poi importante rivedere il ruolo che il soggetto con SM ha nella vita familiare, sociale e di relazione, valutando se e quali limitazioni la malattia comporti. Come pure è importante, in modo più specifico, valutare come il soggetto si collochi nella relazione con il/la proprio/a partner.

Ancora una volta, favorire un livello di maggiore consapevolezza e di maggiore comunicazione crea le premesse per una migliore "gestione" del disturbo. In questo contesto può essere utile favorire la componente fantasmatica, introdurre

ruoli caratterizzati da maggiore **flessibilità**, facendo in modo che la relazione non venga incentrata sul solo aspetto genitale, imparando a scoprire con pazienza, discrezione e disponibilità, le aree corporee e i modi che possono migliorare la stimolazione corporea; ricercando le situazioni che possono rendere più stimolante e attraente la relazione sessuale.

ESISTONO DEI FARMACI?

In alcune situazioni specifiche l'uso di farmaci può correggere i disturbi in modo assai vantaggioso. Nel caso in cui nel maschio il sintomo predominante sia la difficoltà nel raggiungere e mantenere l'erezione si ottengono risultati significativi con gli **inibitori della 5-fosfodiesterasi**: ne esistono di diversi (sildenafil, vardenafil, tadalafil) con diversi profili farmacologici. Occorre, naturalmente, che il proprio medico curante escluda le possibili controindicazioni.

Se questi farmaci non forniscono risultati utili, può essere presa in considerazione l'iniezione nei corpi cavernosi del pene di farmaci vasodilatanti che inducono l'erezione, come le **prostaglandine** (Alprostadil).

Nella femmina, nel caso di secchezza vaginale, vi è l'indicazione all'uso di **gel lubrificanti**. Se il problema è di una ridotta sensibilità, vale il suggerimento di migliorare le tecniche di esplorazione corporea, in modo da indurre una più soddisfacente ed intensa stimolazione.

La sclerosi multipla può causare disturbi intestinali?

I disturbi intestinali possono insorgere nel corso della malattia, più frequentemente nelle situazioni in cui prevalgono disturbi urinari, motori o sensitivi agli arti inferiori. Si tratta più spesso di **stitichezza**, raramente di **incontinenza fecale**, talvolta dell'associazione di stitichezza ed incontinenza. I disturbi intestinali sono causati dal concorso di diversi fattori quali l'inattività motoria, la debolezza della muscolatura addominale (il cosiddetto torchio addominale), ma soprattutto l'interessamento dei centri nervosi che controllano il transito intestinale e la funzione sfinterica anale. La componente principale sembra consistere nel difetto di sensibilità con cui viene recepito lo stimolo di riempimento a livello intestinale.

COME INTERVENIRE

Se possibile, mantenere una certa costante **attività fisica**. Assumere una **dieta** ricca di fibre vegetali e introdurre fluidi in modo appropriato.

Cercare di evacuare con regolarità, recandosi alla toilette preferibilmente alla stessa ora, in modo da condizionare l'organismo: il momento migliore è mezz'ora o un'ora dopo il pasto principale, quando il riflesso di riempimento è maggiore.

Usare blandi **lassativi** solo dopo che le misure sopra riportate siano risultate inutili, e ricorrere a clisteri evacuativi solo se necessario.

La fatica è un sintomo della malattia?

La risposta è affermativa, e si tratta anche di un disturbo presente in oltre il 50-60% dei casi. Viene vissuto come difficoltà a sostenere un'attività fisica, come senso di spossatezza, malavoglia; la definizione più precisa è di sensazione soggettiva di perdita di energia fisica o mentale, percepita dal soggetto e dai familiari, tale da interferire nelle attività usuali. Si tratta, quindi, di un sintomo che interferisce

negativamente con la sfera fisica, cognitiva e psicosociale, con rilevanti ripercussioni nella vita quotidiana.

Diversi fattori, direttamente o indirettamente correlati alla malattia, possono incidere sul sintomo "fatica", ed è importante che vengano presi in considerazione, anche per attuare appropriati interventi.



OCCORRE IN PARTICOLARE:

- escludere **cause concomitanti** (come anemia, infezioni intercorrenti, disfunzioni tiroidee, malattie d'organo);
- escludere l'effetto di **farmaci**, in particolare sedativi o miorilassanti;
- escludere la presenza di disturbi del **sonno**, in quanto un sonno interrotto e non sufficientemente "riposante" può tradursi in un'aumentata stancabilità durante la vita diurna;
- valutare l'eventuale coesistenza di **disturbi depressivi**;
- valutare l'effetto di **situazioni ambientali**: il caldo può determinare un'aumentata affaticabilità, come pure l'aumento della temperatura corporea per una concomitante malattia febbrile.

Nel trattamento della fatica sono di una certa utilità l'amantadina e la 4-amino-piridina, una volta escluse le situazioni sopra riportate, o trattate in modo adeguato, se presenti.

Non deve essere trascurato un intervento più generale, volto a calibrare meglio le energie, con una più appropriata distribuzione dei compiti nelle ore della giornata e il raggiungimento di obiettivi più realistici.

Aspetti e problemi particolari



È stata posta diagnosi di SM: che cosa devo fare, che cosa devo attendermi?

Ormai da alcuni anni, con il progredire degli strumenti diagnostici, è possibile porre la **diagnosi** di SM già dalle prime manifestazioni (si veda a pag. 50 e seguenti). La diagnosi di "**SM clinicamente definita**" si applica a quelle situazioni in cui vi sono stati almeno due episodi di malattia, con interessamento di parti differenti del sistema nervoso (quello che si definisce "**disseminazione spazio-temporale**" delle lesioni).

All'esordio, quindi, gli accertamenti possono anticipare la diagnosi di una malattia che si definirà più avanti nel tempo, se e quando si riattiverà.

Qual è il rischio con cui questo potrebbe accadere?

I dati più precisi sono quelli relativi alla **nevrite ottica**, che evidenziano un rischio compreso tra il 13% e il 36% a 2 anni, tra il 31% e il 40% a 4 anni, tra il 39% e il 57% a 10-12 anni.

Diversi studi hanno messo in evidenza che se le lesioni all'esame RMN, effettuato in occasione di un primo episodio, sono numerose ed estese, il rischio di un secondo episodio è maggiore.

Peraltro esistono casi con esame RMN indistinguibile da quello di forme tipiche di SM e che nel tempo non sviluppano altri episodi di malattia.

Studi clinici hanno messo in evidenza che l'esordio con sintomi visivi o disturbi della sensibilità, seguito da buon recupero e da protratto intervallo libero è in genere associato ad una prognosi favorevole.

Naturalmente ciò è valido come tendenza generale, e non in senso assoluto.

Una volta effettuata una diagnosi corretta e accurata è importante che, ottenute le necessarie **informazioni** sulle proprie condizioni di salute, vengano messe in atto tutte le risorse in modo da fare un programma realistico per il proprio futuro. Le informazioni devono essere chiare, adeguate, esaurienti, in grado di dissipare dubbi e fornire elementi solidi di valutazione. È utile conoscere in modo preciso le caratteristiche e la fase di malattia, avere tutte quelle informazioni necessarie per capire "l'oggetto misterioso", per arrivare ad una previsione sul futuro basata su dati di realtà.

Il neurologo curante, che è a conoscenza della situazione clinica del soggetto, sarà l'interlocutore fondamentale in questa delicata fase. Essere informati vuol di-

re divenire responsabili e, insieme al personale sanitario, divenire protagonisti nell'affrontare e contrastare la malattia (e non esserne succubi).

Nell'immaginario collettivo la malattia è associata, per parlarci chiaro, alla sedia a rotelle, ma questo dipende da una deformazione della percezione. Se entriamo in un ambulatorio, il malato sulla sedia a rotelle è immediatamente percepito come "malato", mentre quelli in buone condizioni passano inosservati, confusi tra i sani e gli accompagnatori.

La **forma benigna** di malattia, cioè quella con compromissione minima dopo 15 anni e tale da non interferire nell'autonomia del paziente, rappresenta oltre il 30% dei casi.

Altro importante obiettivo è cercare di mettere in campo tutte le risorse per condurre una vita normale e regolare: adeguando la propria situazione e introducendo correttivi, se necessario, ma sempre attivando al massimo tutte le risorse per ottenere il più alto standard di vita.



Con buon senso e rifuggendo dai tanti "falsi profeti", da chi pensa di guarire dalla malattia con la dieta, con interventi magici o con altri provvedimenti di dubbia efficacia, altre volte inutili e, in qualche caso, addirittura dannosi. È opportuno che il soggetto sia periodicamente controllato dall'équipe medica che lo ha in cura: così facendo si potrà avere una migliore sorveglianza clinica, sollevando il paziente stesso dal compito di doversi curare da sé. Quindi evitare di diventare medici di se stessi! Se è umano e legittimo sentire il parere di altri medici, la cosa migliore è farsi seguire nel tempo dalla stessa équipe, in modo da avere una sorveglianza continuativa nel tempo e una corretta impostazione terapeutica.

L'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) è un importante punto di riferimento di tipo informativo e assistenziale. L'Associazione pubblica materiale di aggiornamento di qualità e rappresenta un valido e ottimo strumento per restare agganciati al mondo della SM.

Quali sono le reazioni emotive più frequenti?

Le reazioni emotive sono assai differenti da soggetto a soggetto, in relazione al carattere, alle precedenti esperienze, alle caratteristiche delle relazioni familiari e sociali, e ad innumerevoli altri fattori. Può tuttavia essere utile cercare di rappresentare le situazioni più tipiche, in modo da avere un qualche aiuto nel decifrare meglio i propri sentimenti.

Un modo di reagire può essere la **rabbia**: uno si chiede "ma perché proprio a me?", ed è portato a scagliarsi contro il destino. Questa reazione può portare a un sentimento di **gelosia** (perché io sì e tu no?) o di **aggressività** verso gli altri, rendendo più complicate le relazioni familiari e sociali. Con la rabbia spesso coesiste anche un senso di **frustrazione**, di rinuncia, di incapacità a reagire. L'**ansia**, la **paura** sono altri modi di reagire. Questo perché il futuro viene ad apparire incerto, imprevedibile.

Il timore del futuro, la percezione di perdita dello stato di salute, del ruolo che prima era mantenuto, finiscono spesso per portare alla **depressione**: quando questo succede, prevale il senso di tristezza, di sfiducia, di irritabilità, con un calo della propria autostima ("non valgo più niente, non sono più come prima ..."). Questi sentimenti devono essere colti al loro insorgere, per evitare di arrivare al fondo della china, da dove diventa poi difficile risalire.

È importante tenere aperta una comunicazione con i familiari e col proprio medico curante, in modo da rimettere a fuoco gli obiettivi nella propria vita e nelle relazioni, allargando il proprio orizzonte oltre le cose che non vanno e valorizzando quanto invece è preservato.

Un aiuto può derivare anche da un appoggio psicologico e dai farmaci.

La **negazione** è un altro modo di reagire: può divenire difficile, a volte, porsi direttamente di fronte ai problemi, e allora può essere tentata la scorciatoia della negazione,



cioè di ignorare l'esistenza dei problemi. Se questo atteggiamento è occasionale, può essere utile, perché mette un temporaneo diaframma tra l'individuo e una realtà difficile da accettare. Se però questo modo di reagire diviene persistente, finisce per diventare antieconomico, perché allontana i problemi senza risolverli. È invece più utile imparare ad adottare delle modalità per favorire un migliore adattamento alla malattia.

Sensi di colpa: non riuscendo a trovare un nemico esterno con cui prendersela, può succedere di prendersela con se stessi, fino a considerarsi la causa dei propri mali. Ma un senso di colpa può anche originare nella vita sociale e familiare, per il fatto di non sentirsi adeguati nei propri compiti, magari verso i figli o il coniuge.

COME INTERVENIRE

Quando compaiono i primi sintomi di qualcosa che non va nel proprio mondo psicologico, è importante cercare di farli emergere, evitando che le ragioni che ne sono alla base siano lasciate a macerare. È importante parlarne con i propri familiari, con gli amici, con il medico curante. Se le ragioni delle difficoltà originano dai dubbi sul proprio stato di salute, è utile discutere di questo con il proprio neurologo o l'équipe da cui si è seguiti, gli unici in grado di fornire informazioni utili sulla situazione attuale della malattia e previsioni per il futuro.

Parlare dei propri problemi con i familiari o le persone con cui si condividono momenti significativi della vita può aiutare a identificare in modo più preciso le difficoltà, andando a vedere come i **ruoli** e le **funzioni** possano essere magari rivisti e impostati in modo differente.

Se necessario, può essere preso in considerazione l'utilizzo di farmaci efficaci nel ridurre gli effetti dell'ansia e per aiutare ad alleviare i sintomi di depressione.

Vi sono poi alcuni altri suggerimenti che è opportuno prendere in considerazione, per esempio:

- **favorire** le occasioni di partecipazione alla vita sociale;
- **evitare** che la malattia sia troppo invadente nella vita di tutti i giorni, cercando le occasioni per distogliere l'attenzione dalla malattia stessa e cercando di valorizzare ed ampliare gli spazi che la malattia lascia integri: non sempre questo compito è facile, ma questi spazi, anche se non evidenti al primo colpo d'occhio, vanno cercati e scoperti;
- fare **progetti ragionevoli**: cioè utilizzare un approccio flessibile che porti a formulare progetti e obiettivi realistici e raggiungibili, anche accettando la logica del cambiamento e dell'adattamento;
- cercare di **pensare positivo**, in modo da attivare tutte le risorse disponibili in maniera ottimale.

Sono frequenti i disturbi emotivi e psichici?

La SM insorge in modo imprevedibile in soggetti con età generalmente compresa tra i 20 e i 40 anni, nel pieno della loro vita e con un effetto destabilizzante, come per ogni malattia.

Quindi, comprensibilmente, produce ripercussioni a livello emotivo, con comparsa di reazioni di **allarme, tensione emotiva, ansietà, sfiducia, depressione**.

Queste reazioni emotive si coniugano in genere con la necessità (e lo sforzo che il soggetto deve effettuare) di ridisegnare il percorso della propria vita. Sforzo che dovrà essere effettuato con gradualità, avendo dai medici le opportune informazioni sul proprio stato di salute e sulle prospettive della malattia.

Il decorso imprevedibile che a volte la malattia viene ad assumere e la possibilità che questa determini un deficit stabilizzato della funzionalità ed autonomia sono altri fattori che, nel corso della malattia, facilitano l'insorgenza di disturbi emotivi. Questi devono essere riconosciuti ed affrontati, cercando di individuare, nel contesto di vita del singolo soggetto, gli elementi che possono contribuire a sostenerli (ad esempio, impedimenti architettonici, oppure problematiche relazionali in ambito familiare, o lavorativo, ecc.), se possibile intervenendo per rimuoverli.

Può essere utile confrontarsi con altri soggetti affetti da SM, come anche è importante stabilire un buon rapporto con il proprio medico curante, in modo da avere l'aiuto e le informazioni appropriate da una persona competente.

I **disturbi cognitivi** non sono frequenti e ben raramente la malattia determina un importante deterioramento cognitivo.

Al contrario, la parte preponderante dei soggetti mantiene una normale e soddisfacente vita di relazione.

Possono invece riscontrarsi alterazioni della memoria, forse non tanto per una difficoltà nell'immagazzinamento quanto piuttosto nel richiamo dei ricordi, alterazioni nel ragionamento astratto e nella velocità ed efficienza nel risolvere problemi, qualche difetto nella fluenza verbale, qualche rallentamento nella velocità di elaborare le informazioni.

Queste disfunzioni nella gran parte dei casi non interferiscono in modo importante nella vita, tuttavia possono subentrare delle reazioni di ansietà, nel soggetto o nei familiari, con l'effetto di peggiorare la situazione.

La gravidanza modifica il decorso della malattia?

Numerosi studi hanno messo in evidenza che, nella sua evoluzione generale, **la SM non è influenzata dalla gravidanza**.

È pure ormai definito che nei 9 mesi di gravidanza vi è in genere un declino delle riacutizzazioni, soprattutto nel terzo trimestre, mentre nel puerperio vi è la tendenza ad un aumento delle ricadute, sostanzialmente compensando il "risparmio" durante i mesi di gravidanza.


Quindi sul piano strettamente medico non vi sono controindicazioni alla gravidanza e neppure all'allattamento.

Alla domanda se la gravidanza può avere un effetto negativo sulla malattia, la risposta, dal punto di vista strettamente medico, è quindi tranquillizzante. Ma una risposta definitiva non può che discendere da una valutazione più complessiva che solo la coppia può effettuare, prendendo anche in considerazione le risorse fisiche, economiche, sociali attuali e future. Non si tralasci di considerare come il progetto "**avere un figlio**" vada visto in una prospettiva a lungo termine: pensare anche all'ipotesi meno favorevole può essere utile per pianificare meglio gli obiettivi della vita familiare.

La gravidanza trova invece una controindicazione molto precisa nel caso in cui si stiano assumendo **farmaci** immunosoppressori o immunomodulanti: in questi casi vi è la raccomandazione ad attuare misure anticoncezionali efficaci e rigorose.

Nel caso fosse in atto un trattamento farmacologico e sorgesse il desiderio di una gravidanza, dovranno essere attentamente valutati i danni che i farmaci possono provocare sullo sviluppo del feto: pertanto si ritiene prudente sospendere i farmaci alcuni mesi prima del concepimento. La situazione è particolarmente problematica quando, per fortuna di rado, la gravidanza si





sviluppa senza che sia stato sospeso il trattamento immunomodulante o immunosoppressivo. Attualmente non vi sono segnalazioni di una maggiore frequenza di malformazioni fetali per donne che non avevano sospeso l'Interferone o il glatiramer acetato; tuttavia, se si verifica questa evenienza, si raccomanda di sospendere immediatamente la terapia, non potendosi comunque escludere con certezza un rischio malformativo. Nel caso di ricaduta durante la gravidanza, non vi è controindicazione all'uso del cortisone, raccomandando prudenza nel primo trimestre.

Un quesito frequente riguarda il rischio di trasmissibilità: la risposta è semplice, la SM non è una malattia infettiva e quindi non viene trasmessa. Neppure è una malattia ereditaria, quindi il genitore non trasferisce direttamente la malattia ai figli con i propri cromosomi; non può tuttavia essere trascurato il fatto che i familiari hanno un maggiore rischio di contrarre la malattia per una predisposizione "immunogenetica".

(Si veda anche alle pagg. 15 e 16)

Parto e allattamento: possono influenzare la malattia?

La sclerosi multipla non interferisce sulle modalità di espletamento del **parto**, salvo situazioni particolari in cui potrebbe venir meno la capacità di contrarre efficacemente la muscolatura addominale e pelvica.

L'**allattamento** al seno non interferisce sull'evoluzione della malattia e sul rischio di riacutizzazioni.

Nel caso in cui siano necessari trattamenti farmacologici, si dovrà fare attenzione al possibile passaggio del farmaco nel latte materno e quindi al neonato. La gran parte dei farmaci utilizzati nel trattamento della SM non sono privi di questo rischio, anche se nel caso dell'Interferone e del cortisone gli effetti sono probabilmente assai modesti. Il sito "www.perinatology.com" fornisce, in inglese, informazioni aggiornate sull'argomento.

Lo stress può influenzare la malattia?

Molti pazienti sperimentano ricadute della malattia in periodi di particolare stress, ad esempio un grave problema familiare, un incidente, un lutto, situazioni negative in ambito lavorativo, scolastico, sociale. Stabilire una relazione tra stress e malattia non è facile per due principali motivi:

1. è difficile fare una lista degli eventi stressanti, poiché gli effetti di un evento sono assai variabili da persona a persona;
2. è difficile stabilire quale debba essere l'intervallo di tempo entro cui si possa attribuire allo stress il ruolo di causa rispetto ad una ricaduta della malattia: un mese? due mesi?

E come facciamo a sapere se dopo questo tempo si è esaurita la carica psicologica che è stata causata da uno stress? Un evento stressante può modificare le sue reazioni soggettive nel tempo: può indurre in un primo tempo rabbia e **aggressività**, in un secondo tempo sfiducia e **depressione**.

Questa premessa è necessaria per chiarire come il tema sia problematico e stimolante. Numerose ricerche hanno indagato le connessioni tra eventi stressanti e sviluppo della malattia o sviluppo di ricadute, con la messa a punto di scale appropriate, al fine di avere una corretta misura degli eventi stressanti, e con un'adeguata sorveglianza dei pazienti nel tempo. La quasi totalità degli studi ha messo in evidenza un effetto "precipitante" dello stress sulla malattia sia al suo primo episodio che nelle ricadute successive. Diversi studi recenti, inoltre, hanno evidenziato un importante ruolo immunomodulante dei neurotrasmettitori (adrenalina, dopamina, ecc.) che vengono variamente rilasciati nel corso di eventi stressanti acuti o prolungati. I risultati di questi studi rimandano a considerare l'importanza dei fattori psicologici sull'evoluzione della malattia, e l'importanza di attuare interventi in ambito sociale al fine di ottenere un ottimale adattamento dell'individuo.

Sul piano pratico è utile imparare a **riconoscere lo stress** nelle sue varie possibili manifestazioni di tipo emotivo, cognitivo o fisico: a questo proposito è necessario sottolineare che nessuna situazione è di per sé stressante, a meno che non sia evidente che nel singolo soggetto essa generi stress. Inoltre, non si può pensare di rimuovere completamente lo stress ma si può cercare di contenerlo, di affrontarlo anche semplicemente cambiando stile di vita, oppure con tecniche comportamentali relazionali, di rilassamento, ricordando che non esiste una sola "giusta soluzione" per fronteggiare lo stress.

Clima e dieta: quali effetti hanno sulla malattia?



L'effetto immunomodulante delle **radiazioni solari** è noto e utilizzato come terapia di alcune malattie, ma è soprattutto noto l'effetto debilitante della **temperatura elevata** su molti soggetti con SM. La spiegazione sta nel fatto che la velocità di conduzione degli stimoli elettrici lungo le fibre nervose è inversamente proporzionale alla temperatura: perciò molti pazienti non tollerano il caldo estivo, i bagni troppo caldi, il lavoro in prossimità di fonti di calore, per non parlare della **febbre!**

Negli anni passati la **dieta** è stata invocata come causa o concausa di malattia, facendo ipotizzare che una dieta appropriata potesse essere un'arma utile nel trattamento della SM.

Particolarmente seguite sono state le diete povere di grassi idrogenati oppure arricchite di **acidi grassi polinsaturi** (acido linoleico e simili).

L'indicazione a favore di un apporto di acidi grassi polinsaturi si basa fondamentalmente su alcune ipotesi scientifiche, tuttavia nessuno studio clinico ha mai confermato l'utilità di simili diete.

Sono comunque consigliabili una dieta equilibrata e una certa attenzione nell'evitare un eccessivo aumento di peso.

Esistono precauzioni particolari, controindicazioni a terapie o altri provvedimenti sanitari?

Un eventuale **intervento chirurgico**, l'**estrazione di denti** o l'**anestesia** possono essere controindicati nella SM? Non vi sono assolutamente elementi per ritenere che ciò sia vero: valgono quindi le indicazioni (o eventuali controindicazioni) per la popolazione generale.

Così pure, se vi è necessità di essere sottoposti a terapie farmacologiche per problemi medici generali, normalmente non vi sono controindicazioni in relazione alla SM. L'unica avvertenza riguarda l'uso di farmaci che potrebbero interferire negativamente su alcuni sintomi: come, ad esempio, nel caso di farmaci con effetti sullo svuotamento vescicale in soggetti con SM e disturbi urinari, o di farmaci con effetto negativo sulla fatica.


Si tratta di casi particolari e di effetti facilmente prevedibili.

Il medico curante è sicuramente in grado di valutare questi problemi.

Per quanto riguarda l'uso di **anticoncezionali orali** (pillola), anche in questo caso non vi è controindicazione; di più, ribadiamo che essa è indicata per evitare gravidanze nel caso in cui si stiano assumendo farmaci immunosoppressori o immunomodulanti.

Posso effettuare le vaccinazioni?

Le vaccinazioni sono sempre state viste come un evento misterioso e potenzialmente dannoso. Negli anni '60 e '70 erano stati, infatti, segnalati casi in cui la malattia era iniziata o peggiorata in coincidenza con una vaccinazione. Il tema è poi venuto alla ribalta alcuni anni fa dopo l'intervento delle autorità sanitarie francesi che avevano ipotizzato un possibile rischio della vaccinazione anti-epatite B. I dati scientifici sono in realtà tranquillizzanti ed esistono diverse evidenze che escludono un effetto negativo da parte delle vaccinazioni.



È stato osservato che, in soggetti sottoposti a vaccinazione **anti-influenzale**, non vi erano differenze significative in termini di progressione o **ricadute**.

Di più, un recente studio ha messo in evidenza che la frequenza di ricadute è più alta nei soggetti con SM che si ammalavano di influenza, rispetto a quelli che ne erano immuni perché vaccinati. Quindi, non solo la vaccinazione anti-influenzale è innocua, ma addirittura proteggerebbe da un possibile peggioramento, verosimilmente scatenato dall'infezione influenzale.

L'efficacia della vaccinazione non è modificata nei pazienti in trattamento con IFN beta, che quindi possono essere sottoposti a tale procedura senza controindicazioni.

Studi di risonanza magnetica hanno confermato che, dopo aver fatto una vaccinazione, non insorgono nei pazienti focolai attivi di malattia.

Il tema di un possibile aggravamento indotto dalla vaccinazione **anti-epatite B** è stato a lungo dibattuto sia in ambito scientifico che in quello politico-sociale, provocando l'intervento delle autorità sanitarie di diverse nazioni e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Accurate verifiche hanno escluso che la vaccinazione anti-epatite B possa comportare un rischio nello scatenare l'insorgenza della SM e nel causare riacutizzazioni.

Su questo problema è intervenuto autorevolmente il Ministero della Salute affermando che "... non esiste alcuna evidenza scientifica che la vaccinazione anti-epatite B possa causare l'insorgenza di malattie demielinizzanti" oltre a ribadire che "la vaccinazione contro l'epatite B si è dimostrata altamente efficace nel prevenire l'epatite". Recenti revisioni della letteratura internazionale hanno confermato l'assenza di effetti negativi dovuti alle vaccinazioni.

La diagnosi



Come si effettua la diagnosi?

A tutt'oggi non esiste alcun esame al 100% specifico per la SM: la diagnosi è essenzialmente clinica, cioè basata sulla storia della malattia e sull'esame del malato.

La diagnosi di SM si basa su due criteri fondamentali: la **disseminazione spaziale**, cioè il fatto che le lesioni colpiscono zone diverse e separate del SNC, e la **disseminazione temporale**, intendendo con ciò lesioni che si sviluppano in tempi successivi, sempre fatta salva l'esclusione di altre cause più plausibili.

Ormai da alcuni anni il neurologo si avvale di taluni accertamenti (risonanza magnetica, puntura lombare, potenziali evocati) che aumentano notevolmente l'accuratezza della diagnosi e permettono di anticiparla con ampi margini di probabilità sin dal primo sintomo, senza dover aspettare ulteriori manifestazioni. Altri esami servono ad escludere alcune patologie che potrebbero simulare una SM.

All'insorgere di un primo sintomo o di un segno clinico sospetto, la presenza di lesioni multiple alla **risonanza magnetica nucleare (RMN)** o di **bande oligoclonali** nel liquido spinale sono in grado di presagire una SM con un margine di probabilità superiore al 95%. I potenziali evocati possiedono un valore diagnostico minore ma sono utili nel dimostrare una sofferenza del SNC anche in assenza di sintomi a carico della via nervosa esaminata. Va però ricordato che nessuno di questi esami è diagnostico in senso assoluto: tra le malattie che possono simulare una sclerosi multipla anche agli esami strumentali vanno ricordate alcune infe-

ESAMI PARACLINICI PER LA DIAGNOSI DI SM

LA RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RMN)

Permette di localizzare nel cervello o nel midollo spinale aree di demielinizzazione caratteristiche della SM. L'utilizzo di un mezzo di contrasto (gadolinio) permette di evidenziare le lesioni più recenti perché "attive". (vedi pag. 52)

L'ESAME DEL LIQUIDO CEREBROSPINALE

Si ottiene tramite la puntura lombare, serve a mettere in luce uno stato infiammatorio del sistema nervoso caratterizzato da un lieve aumento di cellule e proteine ma soprattutto dalla presenza delle cosiddette "bande oligoclonali". (vedi pag. 54)

I POTENZIALI EVOCATI

Permettono di scoprire un difetto di conduzione degli impulsi nervosi lungo le vie sensoriali, visive, acustiche o motorie. (vedi pag. 56)

zioni virali, la sifilide e la borreliosi del SNC, le vasculiti ed i linfomi cerebrali, il lupus, altre affini malattie autoimmuni e altre ancora.

Accanto alla dizione di SM definita, utilizzata quando sono soddisfatti i criteri diagnostici nella loro completezza, rimangono ancora in uso, a volte, termini come SM "probabile" o "possibile": ciò non denota l'incapacità o l'incertezza del medico, bensì l'utilizzo di categorie diagnostiche che fanno riferimento a vecchie classificazioni Internazionali, quando era necessario attendere anni prima che si manifestassero più attacchi e si potesse quindi formulare una diagnosi di SM "cl clinicamente definita". Per superare queste limitazioni, i criteri diagnostici più recenti prendono in considerazione anche i risultati dei citati esami paraclinici e di laboratorio. In particolare, la comparsa di nuove lesioni alla RMN di controllo dopo un primo episodio con disturbi neurologici sospetti, essendo dimostrazione di disseminazione spazio-temporale, permette di formulare la diagnosi di SM, purché siano soddisfatti i criteri di diagnosi differenziale e di tipicità dei riscontri. Rimane valida la dizione di "sospetta SM" laddove non siano soddisfatti tutti i requisiti diagnostici. Senza entrare nei dettagli dei più recenti criteri internazionali, il ragionamento diagnostico oggi utilizzato è riportato nella tabella sottostante.

In questo modo è possibile formulare una diagnosi assai più precocemente di un tempo, fatto non trascurabile nel momento in cui si sono rese disponibili terapie in grado di modificare il decorso della malattia.

I criteri diagnostici sono soggetti a revisioni periodiche: i principi fondamentali sono riassunti e illustrati nella tabella.

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA SM

ETÀ ALL'ESORDIO COMPRESA TRA 10 E 59 ANNI

SINTOMI E SEGNI NEUROLOGICI INDICATIVI DI MALATTIA DELLA SOSTANZA BIANCA DEL SNC

DUE O PIÙ EPISODI DISTANTI ALMENO 1 MESE E DURATI PIÙ DI 24 ORE

oppure

COMPARSA DI LESIONI NUOVE O ATTIVE ALLA RMN DI CONTROLLO

PEGGIORAMENTO DEI SEGNI E SINTOMI PER ALMENO 6 MESI NELLA FORMA PROGRESSIVA

CRITERI DIAGNOSTICI AGGIUNTIVI:

POSITIVITÀ DELL'ESAME LIQUORALE

ALTERAZIONI DEI POTENZIALI EVOCATI VISIVI

ASSENZA DI SPIEGAZIONI CLINICHE ALTERNATIVE

Che cos'è la risonanza magnetica nucleare (RMN)?

La RMN è oggi considerata l'indagine di maggior importanza diagnostica per la SM. Essa consiste nell'applicazione di un forte campo magnetico tramite una potente "calamita" e di impulsi di radiofrequenza grazie ai quali tutti gli atomi, ed in particolare quelli dell'acqua, subiscono modificazioni transitorie del loro livello energetico; alla sospensione di ogni impulso tutti gli atomi tornano alle loro condizioni di riposo. Un potente computer è in grado di tradurre i segnali così ottenuti in immagini molto dettagliate del cervello e del midollo, con la possibilità di localizzare lesioni derivanti da perdita della mielina.

La RMN è un'indagine assolutamente innocua (anche per le donne gravide) e quindi ripetibile anche in tempi ravvicinati. È solitamente ben tollerata e presenta limiti di applicazione solo in chi soffre di forme particolarmente severe di claustrofobia e nei portatori di protesi, mezzi di sintesi ossea o impianti di apparecchi in metalli ferrosi. Ugualmente innocuo è il **Gadolinio**, il mezzo di contrasto endovenoso che viene iniettato ormai di routine per aumentare le informazioni fornite dalla RMN.

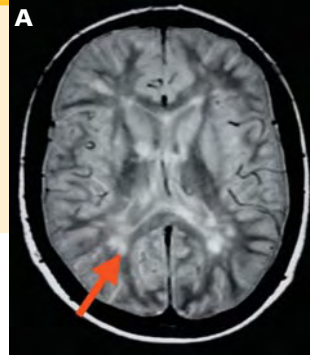
Le diverse tecniche di risonanza, in continua evoluzione, hanno portato ad una conoscenza molto approfondita sull'evoluzione naturale delle lesioni e quindi della malattia nel suo complesso (vedi figura pag. 53). Perfino nella sostanza bianca apparentemente normale è possibile riconoscere segni assai precoci di sofferenza della mielina. Tutte le lesioni demielinizanti risultano visibili come aree chiare nelle cosiddette **immagini T2** (foto A, pag. 53). Le lesioni più antiche, ormai cicatriziali e inattive, possono essere visibili come aree nere nelle immagini in T1: sono i cosiddetti "**buchi neri**" (foto B, pag. 53). In aggiunta a questo aspetto, le lesioni più recenti presentano un alone di "**captazione**" del Gadolinio, espressione di attività infiammatoria acuta (foto C, pag. 53).

Le immagini ottenute tramite RMN, benchè possano essere molto indicative per formulare una diagnosi di SM, non sono mai specifiche per questa malattia e richiedono sempre una prudente interpretazione alla luce della storia clinica e dell'esame neurologico; infatti molte altre patologie possono presentarsi con immagini RMN del tutto sovrapponibili a quelle della SM. Per questo sono sempre indicate altre indagini prima di formulare una diagnosi definitiva in occasione di un primo episodio clinico suggestivo di SM.

Prima dell'esordio si manifestano episodi subclinici di danno neurologico cui corrispondono lesioni che captano il gadolinio (lesioni attive).

A: SEQUENZA T2

Le placche sono visibili come immagini rotondeggianti di colore bianco: si tratta di lesioni demielinizzanti; sono visibili altre lesioni puntiformi.



B: SEQUENZA T1

La stessa lesione indicata dalla freccia appare di colore nero: ciò indica una placca non recente, già gliotica (cosiddetto *buco nero*).



C: SEQUENZA T1 CON MEZZO DI CONTRASTO (gadolinio)

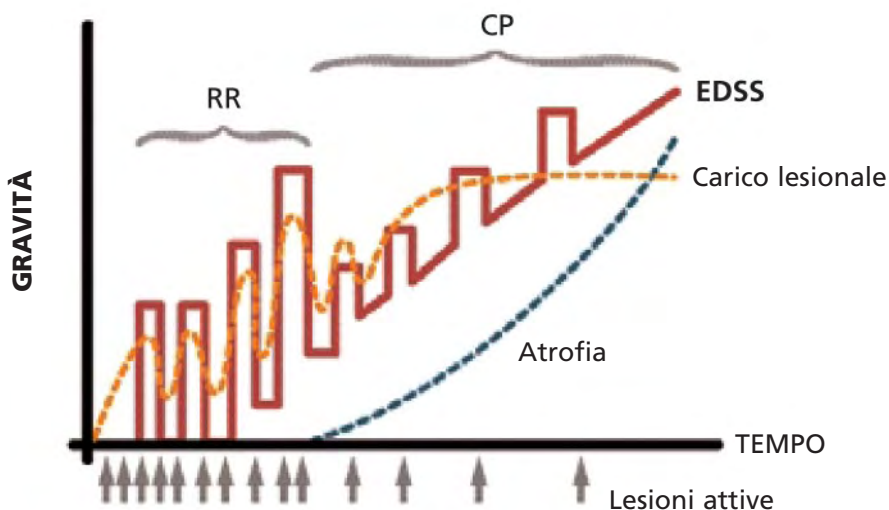
Una lesione ad elevata attività infiammatoria si presenta come un anello di segnale iper-intenso, dovuto allo stravasamento di gadolinio, segno di danno della barriera ematoencefalica.



Dopo l'esordio, nella fase a ricadute e remissioni (RR), ad ogni ricaduta clinica caratterizzata da un aumento della compromissione neurologica (EDSS), corrisponde la comparsa di nuove lesioni attive. Si noti che alcune di queste non hanno un corrispettivo clinico. Il volume globale delle lesioni (**carico lesionale**) va di pari passo con la compromissione neurologica.

Nella fase cronic-progressiva (CP) il carico lesionale si stabilizza, ma va aumentando l'atrofia cerebrale, mentre le ricadute e le corrispondenti lesioni attive si fanno sempre più rare.

La figura esprime i rapporti tra riscontri RMN e decorso clinico della malattia



A che cosa serve la puntura lombare?

La puntura lombare (o **rachicentesi**) è un'indagine diagnostica insostituibile nel sospetto di una SM. La puntura viene praticata dal neurologo sul paziente seduto o sdraiato su un fianco.

In condizioni di sterilità si introduce tra le ultime vertebre lombari (il midollo spinale termina a livello della prima vertebra lombare) uno speciale ago da cui fuoriesce spontaneamente il liquido cerebrospinale (o liquor), che viene inviato al laboratorio per essere sottoposto a speciali indagini. Benché goda di una cattiva fama, questo esame è in realtà una procedura semplice, innocua e non più dolorosa di una puntura intramuscolare, tanto da non richiedere alcun tipo di anestesia.

Solo occasionalmente può essere complicata dalla comparsa di cefalea, aggravata dalla posizione eretta che, benché fastidiosa, si risolve spontaneamente in pochi giorni. Il **liquido cerebrospinale** circola all'interno del cervello e intorno al midollo spinale. È un liquido incolore costituito sostanzialmente da acqua in cui sono disciolte minime quantità di sali, proteine, cellule (linfociti) e tracce di altre sostanze tutte provenienti dal sangue. Nel caso della SM l'analisi del liquor è rivolta ad evidenziare uno stato infiammatorio del sistema nervoso caratterizzato da un lieve aumento di cellule e di proteine. Tra queste assumono particolare importanza le **immunoglobuline** (gli anticorpi) della classe IgG, specialmente se assumono l'aspetto di "**bande oligoclonali**" ad uno speciale esame. Anche questo esame, benché alterato nel 95% dei casi di SM, non è specifico per questa malattia: per esso valgono le stesse considerazioni fatte a proposito della RMN.



Che cosa sono e a che cosa servono i Potenziali Evocati?

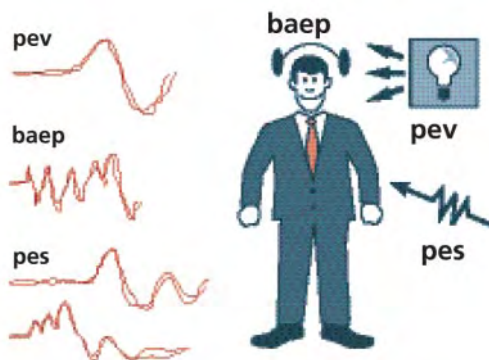
I potenziali evocati cerebrali hanno rappresentato una famiglia di test diagnostici molto utilizzati negli anni '70 e '80, tuttavia il loro apporto è andato progressivamente riducendosi con l'avvento della risonanza magnetica.

La loro utilità ai fini diagnostici si basa sulla capacità che essi hanno nell'evidenziare lesioni subcliniche (cioè clinicamente non manifeste) delle vie esplorate. Il loro ruolo è attualmente confinato ai casi dubbi, alle situazioni in cui deve essere meglio definita la natura dei sintomi della malattia.

Possono infine essere utili per meglio definire la malattia e monitorarla nel tempo.

I potenziali evocati cerebrali comprendono diversi test che permettono di evidenziare le risposte elettriche generate in strutture nervose specifiche, dopo che le stesse sono state attivate da stimoli periferici. Un esempio chiarirà meglio di che cosa si tratta: quando l'occhio (o meglio la retina) è attivato da uno stimolo visivo, vengono eccitati i recettori, le vie ottiche e quindi la corteccia cerebrale visiva; mediante appositi strumenti è possibile captare l'onda elettrica che si genera in questa regione del cervello (**potenziale evocato visivo – PEV**), calcolando quanto tempo impiega lo stimolo, generato nell'occhio, a raggiungere la corteccia visiva. Lo stesso procedimento si può effettuare somministrando stimoli acustici (**potenziale evocato acustico – BAEP**) o stimoli ai nervi periferici (**potenziale evocato somatosensoriale – PES**). Esiste poi la possibilità di stimolare la corteccia motoria e i centri spinali e di registrare le risposte che, per effetto di questa, si generano in muscoli dei diversi distretti corporei, più comunemente della mano o dell'arto inferiore (**potenziale evocato motorio**).

Mediante i potenziali evocati è quindi possibile definire i tempi di percorrenza degli stimoli visivi, acustici, sensoriali, motori lungo le rispettive vie nervose. Il ruolo diagnostico dei potenziali evocati risiede nella capacità di evidenziare lesioni neurologiche apparentemente non dimostrabili all'esame clinico. La dimostrazione di sedi multiple di lesione è, come si è detto, requisito per la diagnosi.



Come viene monitorata la sclerosi multipla?

Il monitoraggio della SM è essenzialmente clinico, cioè basato su **regolari esami neurologici** tramite i quali è possibile rilevare la comparsa di nuovi sintomi o nuovi segni clinici indicativi di una evoluzione della malattia.

Trattandosi di una malattia cronica, è importante che il paziente venga seguito possibilmente dallo stesso neurologo o perlomeno dalla stessa équipe medica. Solo l'approfondita conoscenza del paziente nella sua complessità e specificità (incluso il contesto familiare, sociale, lavorativo, ecc.) e solo la conoscenza della storia della sua malattia può portare ai migliori risultati terapeutici.

La possibilità di evidenziare le lesioni demielinizzanti e di seguirne l'evoluzione nel tempo, propone l'uso della **RMN** come test utile per il monitoraggio della malattia. Non si devono però attribuire a questo tipo di esame ruoli ed importanza superiori a quelli effettivi, né esso deve essere utilizzato in modo routinario.


Inoltre, il riscontro di nuove lesioni demielinizzanti a fronte di un decorso privo di ricadute (fenomeno del tutto normale) può costituire spesso un'esperienza frustrante sia per il medico che per il paziente. Solo il neurologo curante saprà comunque quando e come utilizzare al meglio questo strumento e quale valore attribuire ai risultati. Per esempio, in caso di diagnosi non ancora "definita" saranno necessari controlli RMN per individuare precocemente le eventuali nuove le-

sioni e quindi confermare la diagnosi di SM oppure, nel caso di una forma stabile, la RMN potrà confermare e rafforzare il giudizio clinico, mentre invece, nel caso di una forma progressiva, la RMN con il mezzo di contrasto sarà indispensabile per mettere in luce l'eventuale persistenza di lesioni attive. In ogni caso non si dovrà mai dimenticare che il medico ha in cura una persona e non delle lastre radiografiche!



La terapia





Quali sono gli obiettivi della terapia?

Come ne viene valutata l'efficacia?

Poiché le cause della SM non sono note, il trattamento non può ovviamente essere eziologico, volto cioè ad eradicare le cause. Sono invece meglio noti e definiti i meccanismi con cui la malattia si sviluppa e questi possono diventare i bersagli dei farmaci. Non poter intervenire sulle cause rappresenta un limite, ma la medicina è ricca di esempi di malattie di cui è nota la causa ma per le quali non esistono terapie efficaci, e di esempi opposti di malattie la cui vera causa non è nota ma per le quali esistono terapie vantaggiose. Questi sono gli obiettivi che la terapia della SM intende conseguire:

- 1. abbreviare le ricadute e ridurre la loro gravità;**
- 2. prevenire le ricadute;**
- 3. prevenire o ritardare la progressione della malattia.**

All'obiettivo indicato al punto 1 mira soprattutto il cortisone, mentre gli obiettivi indicati ai punti 2 e 3 possono ragionevolmente essere perseguiti con l'utilizzo di farmaci attivi sui meccanismi immunitari della malattia. Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha modificato in modo radicale le possibilità di trattamento, disponendo di farmaci di più sicura e dimostrata efficacia nel controllare l'evoluzione della malattia.

Non deve essere poi trascurata la possibilità di intervenire direttamente sui sintomi, riducendone la loro intensità (**trattamento sintomatico**). Anche sul piano del trattamento sintomatico vi è ormai un ampio ventaglio di scelte terapeutiche.

COME VIENE VALUTATA L'EFFICACIA DI UNA TERAPIA?

La risposta è solo apparentemente semplice: misurando gli effetti che un farmaco induce, in relazione all'azione che tale farmaco esplica. Quindi, se si vuole valutare se un farmaco agisce sulla spasticità, esso potrà essere ritenuto efficace se

ridurrà tale sintomo, o meglio se modificherà in modo apprezzabile i punteggi delle scale che lo misurano. Facendo un altro esempio: se si vuole vedere se un farmaco agisce sulla SM, si dovrà misurare se le ricadute e/o la progressione della malattia sono positivamente modificate in relazione a tale farmaco.

Tuttavia, confrontare la situazione precedente all'uso di un farmaco (il prima), con quello che succede in seguito al suo utilizzo (il dopo), può dar luogo a valutazioni fallaci, per involontari pregiudizi di efficacia (o inefficacia) sia da parte del paziente che da parte del medico.


Il metodo più rigoroso consiste invece nel confrontare gli effetti di un farmaco con quelli indotti da un preparato identico nelle sue caratteristiche al farmaco ma privo del principio attivo (placebo) senza che né il paziente né il medico siano in grado di riconoscerli (come si suol dire, entrambi "in cieco"). Questa procedura viene definita **sperimentazione clinica controllata** (in quanto il gruppo trattato è confrontato con un gruppo di controllo), **in doppio cieco** (in cui né il medico né il paziente sono a conoscenza se sia utilizzato il principio attivo o il placebo) **con placebo**. Se invece esiste già un farmaco di comprovata efficacia, si ritiene che non sia etico somministrare ai malati un placebo, privandoli della possibilità di ricevere un prodotto efficace. In questi casi si procede al confronto tra il farmaco nuovo, di cui si vuole valutare l'effetto, e il prodotto già noto.

Il Cortisone: quando serve, come agisce?

Il cortisone ha ancora oggi un ruolo di primo piano nel trattamento della SM, in particolare nel trattamento delle riacutizzazioni.

Il cortisone è il più potente farmaco antiinfiammatorio disponibile, capace di spegnere il processo infiammatorio acuto nel SNC.

Ciò è dimostrato dalla capacità di ridurre o annullare l'impregnazione di Gadolinio nelle lesioni neurologiche acute all'esame RMN (si veda a pag. 52). Lo schema più diffuso di trattamento prevede l'utilizzo di **metilprednisolone** (Urbanon, Solumedrol) ad alte dosi (boli): tale farmaco, somministrato per via endovenosa alla dose di 750-1000 mg per 3-7 giorni, eventualmente scalando il dosaggio nei giorni successivi, si è dimostrato decisamente più efficace del placebo nel recupero dopo una riacutizzazione. La somministrazione del metilpred-



nisolone per bocca a pari dosaggio appare efficace quanto la somministrazione endovenosa.

Il trattamento con cortisone a basse dosi e/o per periodi protratti non trova giustificazioni, a maggior ragione al di fuori delle riacutizzazioni.

L'uso protratto espone inoltre agli **effetti indesiderati** del cortisone (osteoporosi, sindrome di Cushing, diabete mellito, ipertensione arteriosa, alterazioni elettrolitiche, facilità alle infezioni, turbe dell'umore, ulcera gastroduodenale, cataratta, necrosi della testa femorale).

Ancora una volta sottolineiamo che gli effetti terapeutici del cortisone si esplicano solo nelle fasi di riacutizzazione: tale terapia non previene né le riacutizzazioni né la progressione di malattia. Viene comunque ribadita la necessità di seguire le indicazioni del medico curante.

Gli Interferoni: come e quando?

L'Interferone beta (**IFN beta**) è il primo farmaco al mondo ufficialmente registrato per il trattamento della SM nella forma a ricadute e remissioni.

Sebbene non sia in grado di guarire la malattia, ne ha modificato drasticamente le prospettive terapeutiche.

Si tratta di una glicoproteina di 166 aminoacidi, normalmente prodotta dall'organismo umano in piccolissime quantità, dotato di numerose proprietà immunomodulanti, tra cui spicca la capacità di antagonizzare l'IFN gamma: semplificando, il suo effetto finale potrebbe essere definito di tipo antinfiammatorio.

Le preparazioni commerciali attualmente disponibili sono prodotti biotecnologici, ottenuti con la tecnica del DNA ricombinante da colture di batteri o di cellule di mammiferi e si distinguono l'una dall'altra per minime differenze a livello molecolare e per diverse modalità di somministrazione (vedi tabella pag. 64).

In Italia l'IFN beta è prescrivibile a carico del SSN esclusivamente nei Centri specializzati Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano (nota 65). Questi centri devono provvedere non solo alla dispensazione del farmaco ma anche alla selezione dei pazienti e al monitoraggio clinico degli stessi.

L'IFN può essere prescritto ai soggetti con forma di malattia a **ricadute e remissioni** con EDSS non superiore a 5.5 (cioè deambulanti autonomamente per almeno 500 metri). L'IFN beta-1b può essere prescritto anche a pazienti con SM secondariamente progressiva con EDSS tra 3 e 6,5 (cioè deambulanti) e che ab-

biano presentato almeno 2 ricadute o 1 punto di incremento all'EDSS nei 2 anni precedenti.

In tutti gli studi clinici controllati l'IFN beta è risultato significativamente più attivo del placebo sulle ricadute cliniche, riducendo il tempo di comparsa della prima ricaduta dopo l'inizio della terapia, la loro frequenza e gravità, il numero delle ospedalizzazioni e il numero di trattamenti cortisonici praticati, aumentando il numero dei pazienti liberi da ricadute.

Più studi hanno messo a confronto l'efficacia di diversi dosaggi e dimostrato una risposta correlata alla dose ma forse ancor più alla frequenza di somministrazione. È stata inoltre evidenziata un'efficacia del farmaco nel rallentare la progressione delle disabilità nel tempo.

Tre studi controllati sono stati condotti anche sulle **forme cronico-progressive secondarie** con risultati contrastanti poiché uno solo di essi ha dimostrato un'efficacia nel rallentare la progressione della disabilità, misurata come peggioramento del punteggio EDSS: i migliori risultati sembravano ottenersi sui pazienti che ancora presentavano delle ricadute, rimarcando ancora una volta la provata efficacia del farmaco sull'attività infiammatoria della malattia.

Recentemente ben tre studi hanno dimostrato l'efficacia dell'IFN beta nel ritardare la comparsa di un secondo episodio (e quindi di ritardare la diagnosi di SM



definita) in soggetti colpiti da un unico episodio neurologico sospetto per SM e con RMN suggestiva di SM (**clinically isolated syndrome – CIS**).

In tutti gli studi condotti su ogni forma di malattia gli effetti sulla RMN sono risultati estremamente positivi per tutti i parametri considerati: comparsa di nuove lesioni, di lesioni attive, stabilizzazione del carico lesionale. Questi dati rafforzano ulteriormente i risultati già confortanti ottenuti sui parametri clinici.

Da questa mole di dati, ottenuti dallo studio di migliaia di malati e di decine di migliaia di esami RMN, emerge il concetto che l'IFN beta è sicuramente efficace nel prevenire la comparsa di nuove lesioni ma meno incisivo sulla progressione della malattia, quando il danno neurologico è divenuto irreversibile.

Secondo molti esperti tutto ciò suggerirebbe l'indicazione ad un trattamento precoce, prima che si instauri una disabilità permanente.

In sintesi, dai risultati dei numerosi studi clinici anche a lungo termine, confermati nella pratica clinica, l'IFN beta risulta in grado di ridurre la frequenza delle ricadute nonché l'intensità e la durata delle stesse. Può inoltre rallentare la progressione della disabilità.

I risultati clinici sembrano essere migliori in funzione della dose somministrata. L'IFN beta è ben tollerato in età pediatrica, permettendo di abbassare il limite di prescrivibilità a 12 anni.

Nessuno studio ha stabilito quanto debba durare la cura: essa viene protratta, secondo giudizio del neurologo curante, finché non si ha evidenza della sua inefficacia. La produzione di anticorpi neutralizzanti l'IFN beta sembra essere uno dei fattori più rilevanti nel determinare l'inattivazione del farmaco: molti centri effettuano regolarmente il dosaggio di tali anticorpi dopo 1-2 anni di terapia.

PREPARAZIONI DI IFN BETA IN COMMERCIO

IFN beta-1a		IFN beta-1b
REBIF	AVONEX	BETAFERON
Siringhe pre-riempite da 22 e 44 microgrammi	Siringhe pre-riempite da 30 microgrammi	Fiale da 8 milioni di U.I.
Sottocute 3 volte alla settimana	Intramuscolo 1 volta alla settimana	Sottocute a giorni alterni

Quali sono e come si gestiscono gli effetti collaterali della terapia con interferone beta?

L'Interferone beta ha poche controindicazioni tra cui l'epilessia, le sindromi depressive maggiori, le disfunzioni della tiroide, la gravidanza. Gli effetti collaterali più frequenti ed i provvedimenti da assumere per la loro gestione sono di seguito descritti. La scelta del prodotto, del dosaggio e dello schema terapeutico più adatti al singolo paziente deve essere fatta da un neurologo esperto nel trattamento della SM, il quale terrà conto delle caratteristiche cliniche del paziente, della sua capacità di adesione alla terapia, della forma di malattia e di tutti gli elementi che, in vario grado, possono contribuire al successo o al fallimento della terapia.

Gli effetti collaterali dell'interferone beta non sono infrequenti, tuttavia la loro rilevanza è in genere modesta e quasi sempre si tratta di fenomeni gestibili. In genere tendono a decrescere nel tempo: come sempre, l'importante è essere informati della loro esistenza, delle loro caratteristiche e degli eventuali provvedimenti da prendere.

SINTOMI SIMIL-INFLUENZALI

Compaiono all'inizio della terapia in circa il 50% dei casi e si riducono drasticamente dopo i primi mesi. Talora ricompaiono nel corso della terapia dopo mesi di scomparsa. Si presentano come i sintomi di una sindrome influenzale: febbre, brividi, dolori muscolari, cefalea, malessere. Insorgono in genere dopo alcune ore dalla somministrazione e, in genere, si attenuano nelle 24 ore; raramente la loro intensità è tale da creare un serio impedimento al paziente.

Provvedimenti:

- Iniziare la terapia con dosi ridotte, 1/4 o 1/2 della dose piena, per le prime 2-4 settimane;
- Somministrare il farmaco di sera, in modo da esaurire i sintomi durante il sonno;

- Assumere farmaci anti-infiammatori: ad esempio paracetamolo 500-1000 mg o, se inefficace, ibuprofen 400-800 mg. Se il sintomo è costante, consigliamo una prima somministrazione poco prima dell'iniezione ed un'eventuale seconda somministrazione dopo 4-8 ore. Può anche essere preso in considerazione il concomitante trattamento con cortisone (prednisone) a basse dosi, 20-30 mg al giorno per alcune settimane, riducendo poi progressivamente, o con pentosillina 800 mg 2 volte al dì.

SINTOMI LOCALI

Con la somministrazione sottocutanea è frequente l'arrossamento della cute nel punto di inoculazione. In rari casi la reazione cutanea può essere più marcata, fino ad arrivare alla necrosi cutanea.

Provvedimenti:

- Cambiare la sede di inoculazione. È utile segnare i punti successivi di inoculazione sugli appositi schemi forniti dalle industrie farmaceutiche;
- Preparare in modo attento l'iniezione, portando il farmaco a temperatura ambiente, evitando di toccare gli aghi con le mani. Nel caso di siringhe non pre-riempite si raccomanda l'uso di due aghi differenti uno per l'aspirazione e l'altro per iniezione;
- Usare appropriate norme igieniche, provvedendo alla disinfezione della cute;
- Attendere che la cute disinfettata sia perfettamente asciutta prima di procedere all'iniezione;



Esempio di siringa pre-riempita e di autoiniettore per la somministrazione dell'interferone.

- Dopo l'iniezione raffreddare la cute con ghiaccio e, se necessario, massaggiare dopo l'iniezione e applicare un prodotto con cortisone ad uso locale. L'uso di siringhe pre-riempite e di autoiniettori semplifica in modo rilevante le procedure per l'autosomministrazione del farmaco.

DEPRESSIONE

Benché inizialmente fosse stato avanzato il sospetto che la terapia con IFN beta potesse scatenare episodi di depressione, studi più recenti hanno negato tale correlazione.

Perciò la depressione non rappresenta normalmente una controindicazione alla terapia con IFN beta ed eventuali disturbi depressivi insorti durante la cura possono essere trattati con sicurezza con i comuni antidepressivi, senza sospendere l'IFN beta.

ALTRI SINTOMI GENERALI

Spasticità. Un transitorio peggioramento dei sintomi può osservarsi in concomitanza con la sintomatologia simil-influenzale, causato dall'aumento di temperatura. Facilmente si osserva un aumento della spasticità in soggetti in cui questo sintomo sia già presente.


Se il sintomo persiste nonostante l'utilizzo di farmaci antipiretici, può essere utile assumere un farmaco ad azione miorelassante (baclofen, benzodiazepine).

Fatica. Anche questa può essere facilitata dalla sintomatologia simil-influenzale. L'aggiunta di amantadina (Mantadan) o di 4-aminopiridina può alleviare questo sintomo.

Insonnia, irritabilità. Possono insorgere in concomitanza con i sintomi simil-influenzali. In questo caso è consigliabile anticipare di qualche ora la somministrazione del farmaco, oppure associare un ansiolitico, ad esempio una benzodiazepina.

DISORDINI MESTRUALI, GRAVIDANZA

L'interferone può causare alterazioni del ciclo mestruale, sanguinamento tra le mestruazioni, alterazione del flusso mestruale.



L'uso di un contraccettivo orale in genere controlla in modo soddisfacente queste anomalie.

Per quanto riguarda l'eventualità di una gravidanza durante la terapia, è questo un evento che deve essere assolutamente prevenuto.

Le pazienti devono essere informate sulla necessità di assumere adeguate misure anticoncezionali.

È raccomandabile riprendere al più presto la terapia con interferone dopo il parto, se precedentemente interrotta per permettere una gravidanza, poiché è noto che il puerperio predispone a ricadute.

ALTERAZIONI DI LABORATORIO MALATTIE AUTOIMMUNI CONCOMITANTI

Durante il trattamento può osservarsi una riduzione dei globuli bianchi e/o dei globuli rossi, possono anche alterarsi i valori di funzionalità epatica (transamminasi, bilirubina). Per questo è opportuno che l'emocromo e la funzionalità epatica siano periodicamente controllati: sarà compito del medico curante decidere che cosa fare, sulla base dell'entità con cui le eventuali alterazioni si presenteranno. Normalmente i medici fanno riferimento ai criteri di tossicità definiti dall'OMS.

La terapia con interferone beta sembra comportare un maggior rischio di sviluppare una concomitante malattia autoimmune: sono segnalati casi di insorgenza di miastenia gravis, di connettivite, di disfunzione tiroidea, di epatite. Durante il trattamento è quindi opportuno effettuare controlli della funzionalità tiroidea e degli autoanticorpi.

Schema riassuntivo

EFFETTI COLLATERALI	PROVVEDIMENTI
Sintomi simil-influenzali	<p>Aumentare gradualmente la dose di Interferone beta, o ridurla temporaneamente</p> <p>Antinfiammatori non-steroidi (paracetamolo, ibuprofen)</p> <p>Prednisone 20-30 mg al giorno per alcune settimane, riducendo gradualmente</p> <p>Pentossifillina 800 mg 2 volte al giorno</p>
Reazione locale nel sito di inoculazione	<p>Preparare correttamente il farmaco</p> <p>Portare il farmaco a temperatura ambiente (preferibile togliere il farmaco 2 ore prima dal frigorifero)</p> <p>Usare precauzioni di sterilità</p> <p>Cambiare il punto di inoculazione</p> <p>Massaggiare la cute, impacchi di ghiaccio dopo l'iniezione</p> <p>Prodotto cortisonico ad uso locale</p>
Necrosi cutanea, formazione di ascesso nel sito di inoculazione	<p>Antibiotici, evitare localmente prodotti cortisonici</p> <p>Incisione chirurgica in caso di ascesso</p>
Alterazioni mestruali	<p>Contraccettivo orale</p>
Depressione	<p>Antidepressivi</p> <p>Riduzione del dosaggio o temporanea sospensione cautelativa</p>
Fatica	<p>Amantadina</p> <p>4 aminopiridina</p>
Insomnia, Irritabilità	<p>Benzodiazepine</p>
Alterazioni di laboratorio	<p>Attenersi alle indicazioni del medico curante</p>

Il Copolimero-1 o Glatiramer Acetato: che cos'è, come agisce e quali risultati dà?

Analogamente all'IFN beta, il **Copolimero-1** o **Glatiramer Acetato**, viene utilizzato per il trattamento della SM a **ricadute e remissioni** fino al grado 5 di EDSS. Si tratta di una miscela polipeptidica sintetica di 4 aminoacidi la cui struttura vuole ricalcare la porzione immunologicamente più rilevante della proteina basica della mielina.

Iniettato quotidianamente sottocute, sembrerebbe sviluppare una risposta immunitaria che si oppone a quella nociva della SM. Agirebbe, pertanto, come una sorta di "vaccino molecolare".

Dati di laboratorio ipotizzano anche la capacità di indurre la sintesi di fattori neuroprotettivi.

Anche il Copolimero, come l'IFN beta, riduce il numero ed il volume delle lesioni osservate alla RMN, nonché la comparsa di lesioni nuove e attive.

Dal punto di vista clinico anch'esso riduce la frequenza delle ricadute della malattia. Questo dato è stato confermato dall'estensione di uno studio nordamericano che sottolinea un consolidamento del beneficio clinico con il passare del tempo.

Anche in questo caso la terapia viene protratta finché la si ritiene efficace.

Il Copolimero praticamente non ha controindicazioni eccetto la gravidanza mentre gli effetti collaterali sono sostanzialmente limitati a reazioni cutanee e dolore nella sede di iniezione: ciò sottolinea la necessità di una somministrazione corretta, con una rigorosa rotazione dei siti di iniezione.

In 1/4 dei pazienti trattati si manifestano effetti indesiderati immediatamente dopo l'iniezione, caratterizzati da senso di dolore o oppressione toracica, respiro affannoso, palpitazioni, calore, orticaria, ansietà. Benché fugaci e assolutamente innocui, questi fenomeni possono risultare allarmanti per il paziente e per i familiari: perciò la loro evenienza deve essere comunicata e spiegata in termini rassicuranti.

Il Copolimero è stato testato anche nella forma primariamente progressiva, senza risultati positivi ed è attualmente in corso uno studio sulle forme all'esordio (CIS).

Il Natalizumab: che cos'è, come agisce e quali risultati dà?


Il **Natalizumab** è disponibile in Italia dal gennaio 2007, dopo un controverso iter registrativo. Si tratta di un **anticorpo monoclonale** umanizzato (cioè con una struttura molecolare in massima parte di natura umana ma con le porzioni "attive" derivate dal topo e comunque prodotto da colture di cellule animali) che blocca selettivamente una molecola di adesione, la **α_4 integrina**, sulla superficie dei globuli bianchi circolanti. Ciò impedisce che queste cellule possano aderire alla superficie interna (endotelio) dei capillari e oltrepassarne la parete per entrare nel SNC e lì iniziare o riattivare una risposta infiammatoria.

Somministrato in boli mensili endovenosi per più di due anni in uno studio condotto su 942 pazienti, di cui 627 in trattamento attivo, il Natalizumab ha dimostrato una notevole efficacia clinica, significativamente superiore a quella di qualunque farmaco finora disponibile per la SM. Dopo 1 anno di cura la frequenza di ricadute si riduceva del 68% rispetto al placebo e si manteneva tale anche nel secondo anno; il rischio di progressione della disabilità si riduceva del 42%.

Ancora più solidi sono i risultati forniti dalla RMN: già dopo un anno di cura si assiste ad una riduzione del 92% del numero di lesioni attive rispetto al placebo, dato confermato dopo 2 anni di osservazione, insieme ad una riduzione dell'83% dell'accumulo di lesioni nuove o ingrandite.

Un ulteriore studio condotto su 1.171 pazienti ha valutato se l'associazione IFN beta + Natalizumab fosse più efficace del solo IFN beta: i risultati hanno dimostrato la superiorità della terapia combinata, tuttavia lo sviluppo, fortunatamente solo in due casi, di una seria complicazione (come si vedrà più avanti) controindica al momento questa associazione.

I principali effetti indesiderati del Natalizumab sono costituiti da fatica, cefalea, artralgie, reazioni allergiche, faringite, rinite, edemi, ansietà e comparsa di anticorpi neutralizzanti nel 9% dei casi, tuttavia l'evento avverso più preoccupante, ma per fortuna molto raro (3 casi su 3.417, cioè 1 caso su 1.000, se si considera l'insieme delle diverse malattie trattate con questo farmaco), è rappresentato dalla **leucoencefalomielite multifocale progressiva (PML)**, una temibile malattia provocata dal **virus JC**. Questo virus, molto diffuso nella popolazione sana ma normalmente innocuo, può riattivarsi solo nei pazienti immunodepressi e provocare una malattia per certi versi simile alla SM medesima nelle manifestazioni cliniche come nelle immagini RMN. L'importanza di una simile complicanza ha ri-



chiesto un prudenziale ritiro del farmaco, poi re-introdotta dopo una approfondita revisione clinica e di laboratorio di tutti i pazienti partecipanti allo studio e, dopo più attenta sorveglianza, ha escluso la comparsa di altri casi oltre a quelli segnalati. Da questo riesame del profilo di sicurezza del farmaco sembrerebbe emergere che non è il Natalizumab in sé a riattivare direttamente il virus JC. Per questo motivo il Natalizumab oggi può essere somministrato solo in monoterapia in due categorie di pazienti:

- A. Pazienti con SM recidivante-remittente che non abbiano risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato con le terapie immunomodulanti attualmente approvate per la SMRR.

Il paziente deve corrispondere alle seguenti caratteristiche:

- diagnosi di SM recidivante-remittente;
- trattamento con terapia immunomodulante per almeno dodici mesi (il periodo può essere inferiore se la mancata risposta al trattamento è chiaramente documentabile in un arco di tempo più breve);
- presenza di almeno due ricadute nel corso dell'ultimo anno in terapia, oppure
- presenza di una ricaduta nel corso dell'ultimo anno in terapia con incompleto recupero e disabilità residua non inferiore a 2 sulla EDSS;
- presenza di almeno nove lesioni in T2 alla RM, oppure,
- presenza di almeno una lesione gadolinio-positiva alla RM.

Oppure:

- B. Pazienti con SM recidivante-remittente grave a rapida evoluzione (anche non precedentemente trattati con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori).

Il paziente deve corrispondere alle seguenti caratteristiche:

- diagnosi di SM recidivante-remittente;
- presenza di almeno due ricadute nel corso dell'ultimo anno con incompleto recupero e disabilità residua non inferiore a 2 sulla EDSS;
- comparsa di nuove lesioni in T2 (far riferimento a variazioni sia numeriche che volumetriche) rispetto a un esame RM eseguito non oltre dodici mesi prima, oppure
- comparsa di lesioni gadolinio-positive rispetto a un esame RM eseguito non oltre dodici mesi prima.

In Italia è stato attivato un registro nazionale informatizzato per un programma di **farmacovigilanza** al quale afferiscono Centri di provata esperienza. Il programma permette di registrare le caratteristiche di tutti i malati posti in terapia

con Natalizumab, facilitare un rigoroso monitoraggio clinico e neuroradiologico di ogni paziente, favorire una maggiore uniformità nella pratica clinica tra i vari centri SM e contribuire alla tutela della sicurezza dei pazienti agevolando la segnalazione di tutti gli effetti indesiderati e il riconoscimento tempestivo di un'eventuale PML.

Esistono altri farmaci?

Stilare un elenco completo di tutti i farmaci utilizzati nel trattamento della SM è impossibile poiché nessun'altra malattia forse è stata oggetto di tanti tentativi di cura. Dell'uso del cortisone nel trattamento delle ricadute e degli immunomodulanti per prevenire le ricadute e la progressione della malattia si è già detto. A fronte dei risultati positivi ottenibili nella maggioranza dei casi, esiste però il problema del trattamento delle forme progressive, dei casi che non rispondono ai trattamenti di prima linea, di quelli che presentano controindicazioni a queste cure.

In ragione della natura autoimmunitaria del processo infiammatorio nella SM, tra i farmaci più comunemente utilizzati si annoverano numerosi **immunosoppressori**.

Si tratta sostanzialmente degli stessi prodotti utilizzati per la chemioterapia dei tumori, somministrati però in dosi molto più basse e con schemi diversi, così da sfruttare la loro capacità di deprimere ogni tipo di risposta immunitaria.


Tra gli immunosoppressori meritano qualche commento quelli più comunemente utilizzati.

IL MITOXANTRONE

Prodotto della ricerca farmacologica italiana, viene somministrato per via endovenosa con periodicità mensile o trimestrale, secondo necessità.

Ben tollerato, anche se non privo di effetti collaterali (nausea e vomito, perdita di capelli, maggiore facilità alle infezioni, ritardo o sospensione nella maturazione degli ovociti o degli spermatozoi, con possibili effetti negativi sulla potenzialità procreativa), presenta però una tossicità midollare e una tossicità cardiaca che non consentono di protrarre la cura oltre i limiti di sicurezza e richiede controlli della funzione contrattile cardiaca tramite ecocardiogramma.

È registrato per il trattamento della SM cronico-progressiva secondaria e cronico-



progressiva con ricadute, purché in fase attiva, cioè caratterizzata da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi. Il suo utilizzo, tuttavia, si sta estendendo a tutte le forme particolarmente attive con ricadute subentranti, prima o durante il trattamento con immunomodulanti.

Studi di neuroimmagine ne hanno dimostrato l'efficacia nel prevenire la formazione di lesioni nuove o attive, confermando i risultati clinici.

L'AZATIOPRINA

Attualmente l'Azatioprina non è autorizzata per il trattamento della SM, anche se una rivalutazione critica dei numerosi studi condotti negli anni 70-80 ha evidenziato che questo farmaco ha un certo effetto nel prevenire le ricadute e nel rallentare la progressione della malattia. Il farmaco è in genere ben tollerato ma necessita di monitoraggio dell'emocromo e della funzionalità epatica. Il trattamento con Azatioprina può durare 2-3 anni.

Studi recenti, però solo su piccole casistiche, sembrano mettere in luce un'efficacia anche nei riscontri RMN.

LA CICLOFOSFAMIDE

Ampliamente utilizzata nel Nord America soprattutto tramite somministrazione di boli endovenosi e rivalorizzata da studi recenti, anche di gruppi di ricerca italiani, la Ciclofosfamide ha evidenziato una buona efficacia nella prevenzione delle ricadute e della progressione, rappresentando una possibile alternativa al Mitoxantrone. Si utilizza nel trattamento della fase cronic-progressiva e in casi che, per diversi motivi, non possono avvantaggiarsi di altri farmaci.

Da non trascurare, tuttavia, gli effetti indesiderati, quali nausea e vomito, perdita di capelli, cistiti emorragiche, ritardo o sospensione della maturazione degli ovociti o spermatozoi, riduzione dei globuli bianchi (maggiore facilità di contrarre le infezioni) e dei globuli rossi (rischio di anemizzazione).

LE IMMUNOGLOBULINE PER VIA ENDOVENOSA

Sono utilizzate anche in altre malattie autoimmuni sebbene il meccanismo d'azione non sia ben delineato; è stata avanzata l'ipotesi che possano favorire la rimielinizzazione. Trattamento normalmente ben tollerato, ha i suoi limiti nel costo elevato e nel fatto che si tratta di un prodotto derivato dal plasma di donatori. Si ricorre ad esso in forme di SM attive e resistenti ai trattamenti più tradizionali, non disponendo di dati di confermata efficacia. Un singolo studio ha dimostrato un'efficacia nel prevenire le ricadute durante il puerperio.

LA PLASMAFERESI

Questa procedura consiste in una sorta di filtrazione del sangue per sottrarre buona parte del plasma e quindi con essa anticorpi e altre molecole infiammatorie. Il plasma viene sostituito con liquidi arricchiti di albumina.

È un trattamento costoso e invasivo, non adeguatamente studiato su larga scala, utilizzato solo in casi particolari di SM particolarmente attive e resistenti alle altre terapie.

L'AUTOTRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

È una procedura terapeutica assai complessa. Si tratta di indurre nel paziente il rilascio di cellule multipotenti (le cellule staminali) dal midollo osseo nel circolo sanguigno: queste cellule vengono selezionate e congelate, quindi reintrodotte in circolo dopo che il paziente ha ricevuto una drastica immunosoppressione. Le cellule staminali colonizzeranno il midollo osseo trasformandosi in cellule progenitrici dei vari globuli bianchi. In sintesi si tratta di ottenere un completo "azzeramento" e la sostituzione del sistema immunitario con il proposito di annullare anche i processi autoimmunitari.

Poiché i rischi connessi a questa cura sono piuttosto elevati, essa viene praticata solo in centri ematologici specializzati e solo in casi selezionati, con forme di malattia particolarmente aggressive. I risultati sono incoraggianti, grazie anche a significativi studi di gruppi di ricerca italiani, tuttavia devono essere confermati da studi di confronto con altre terapie.

CONCLUSIONI

In casi particolari alcuni di questi farmaci possono essere variamente combinati per integrarne e potenziarne l'azione. Per esempio, è possibile combinare il Mitoxantrone o la Ciclofosfamide con l'IFN beta, in modo simultaneo o sequenziale, per contrastare più efficacemente la malattia in casi particolarmente attivi. Tutti gli immunosoppressori possono provocare, in misura diversa, nausea, abbassamento del numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi o delle piastrine, sofferenza del fegato, alterazioni del ciclo mestruale, e, se protratti, rischio di sterilità: per questo richiedono un rigoroso monitoraggio con periodici e regolari esami del sangue, sotto stretto controllo medico. Nella donna in età fertile è necessario adottare misure efficaci di contraccezione.

Essendo farmaci che teoricamente espongono al rischio di neoplasia, essi non possono essere utilizzati indefinitamente. Le donne che li assumono devono assolutamente evitare la gravidanza per il pericolo di malformazioni fetali.

Ci sono nuove prospettive terapeutiche?

Numerosi farmaci sono attualmente in sperimentazione: alcuni di questi hanno già dimostrato un'efficacia clinica in studi preliminari (cosiddetti di fase II) e sono attualmente in sperimentazione in studi finalizzati alla dimostrazione di efficacia clinica per poi ottenere la registrazione (studi di fase III).

NUOVI IMMUNOMODULANTI E IMMUNOSOPPRESSORI

Tra gli immunomodulanti citiamo anzitutto il **Fingolimod** o FTY720, farmaco dalle particolari caratteristiche: blocca un recettore sulla superficie dei linfociti circolanti e ne provoca il sequestro negli organi linfatici secondari, prevenendone l'ingresso nel SNC dove, come abbiamo visto, darebbero origine al processo infiammatorio. Uno studio di fase II ha fornito risultati molto incoraggianti in termini di tollerabilità e molto consistenti riguardo all'efficacia clinica e di neuroimmagini.

Teriflunomide (derivato della Leflunomide, già in uso nell'artrite reumatoide), **Cladribina** e **Laquinimod** sono tra i più promettenti immunosoppressori oggi in fase avanzata di sperimentazione. Ben tollerati, presentano anch'essi il vantaggio della somministrazione per via orale. Hanno dato buoni risultati negli studi preliminari e in quelli basati sulla RM: ora si attendono i risultati definitivi degli studi di fase III per dimostrarne l'efficacia su ricadute e progressione di malattia.

Le **statine**, note come farmaci per ridurre i livelli di colesterolo, posseggono proprietà antinfiammatorie poiché interferiscono con la migrazione dei T-linfociti, rendono non responsive le cellule T e modificano in senso favorevole la risposta immunitaria. Sono in corso sperimentazioni sia in monoterapia sia in terapia combinata con IFN beta.

NUOVI ANTICORPI UMANIZZATI

Sono in fase molto avanzata di sperimentazione l'**Alemtuzumab** o Campath-1 (anti-CD52), che elimina i linfociti T e quindi il loro potenziale infiammatorio nel SNC; il **Daclizumab** (anti-CD25), che blocca selettivamente i recettori per l'interleuchina 2 sulla superficie dei linfociti, principale fattore di espansione e attivazione di queste cellule; il **Basiliximab** e il **Rituximab** (anti-CD19 e anti-CD20), che inattivano specificamente i linfociti B, cioè la "fabbrica" degli anticorpi, inclusi quelli anti-mielina, sono forse particolarmente efficaci nel trattamento della neuromielite ottica di Devic.

NEUROPROTETTORI

La degenerazione assonale e la perdita di oligodendrociti hanno un ruolo importante nel determinare la disabilità, accanto al danno prodotto dall'infiammazione e dalla demielinizzazione. Per questi motivi negli ultimi anni si è riaccesa l'attenzione verso la neuroprotezione.

Riluzolo e **Memantina** sono antagonisti del **glutammato**, il principale neurotrasmettitore eccitatorio, responsabile della neurodegenerazione da "eccitotossicità". Il primo, attualmente approvato per la sclerosi laterale amiotrofica (malattia degenerativa causata dalla perdita progressiva di motoneuroni), è risultato efficace nel modello sperimentale animale e ha dato qualche incoraggiante risultato sugli aspetti RMN della SM primariamente progressiva. Anche i derivati della cannabis il **Tetraidrocannabinolo** e il **Cannabidiolo**, oltre ad essere parzialmente efficaci su sintomi quali tremore, dolore e spasticità (vedi il paragrafo terapie sintomatiche con relativa tabella), hanno dimostrato un effetto immunomodulante nell'animale e neuroprotettore poiché in grado di ridurre il rilascio di glutammato.

La **Minociclina** è un antibiotico della classe delle tetracicline con interessanti proprietà antinfiammatorie, come farmaco che riduce la permeabilità della barriera emato-encefalica, e neuroprotettive in quanto inattiva le cellule della microglia e antagonizza la morte dei neuroni inibendo il rilascio di radicali liberi.

Ormoni tiroidei ed **estrogeni** hanno dimostrato di possedere effetti antinfiammatori e neuroprotettivi nel modello animale così come gli attivatori dei recettori nucleari coinvolti nella regolazione del metabolismo del glucosio (**Pioglitazione** e **Rosiglitazione**) e dei lipidi (**statine**). Tutti questi ormoni o farmaci sono attualmente in fase preliminare di sperimentazione in studi pilota. Infine, le **Vitamine B12, D** ed **E** possono essere utili integratori delle terapie immunomodulanti grazie alle ben note proprietà neuroprotettive e antiossidanti.

ALTRE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nonostante il fallimento della sperimentazione con la mielina bovina (Myloral), il tentativo di ottenere una **tolleranza orale** è stato ripreso da studi sul glatiramer acetato per via orale (purtroppo inefficace) e sulla MP4, una proteina ricombinante risultato della fusione tra proteina basica e proteina proteolipidica della mielina. Strategie ancora più sofisticate per indurre una tolleranza immunitaria comportano l'impiego di "**vaccinazioni**" con peptidi dei T-linfociti o direttamente con T-linfociti specifici provenienti dal paziente.

Tra le tecniche futuribili, ma già praticabili negli animali da esperimento, ricordiamo la **terapia genica**, che permette di introdurre direttamente nel SNC, vei-

colati da virus non patogeni, i geni necessari alla sintesi di qualunque sostanza ritenuta utile ai fini terapeutici (es. le **citochine**).

Infine, grandi aspettative vengono riposte nei tentativi di promuovere i processi di rimielinizzazione.

I progressi della ricerca sulle cellule staminali hanno fatto sì che il trapianto di cellule progenitrici degli oligodendrociti e l'utilizzo di **fattori di crescita** di queste cellule siano tra le più decisive scommesse della ricerca in ambito neurologico.



Di tutti i farmaci in studio sarà importante definire gli effetti sulle riacutizzazioni ma soprattutto sull'evoluzione generale della malattia e sulla disabilità: una risposta convincente si potrà quindi avere solo dopo un ragionevole follow up. La vera grande sfida del futuro è indirizzata a realizzare **terapie individuali**, cioè una terapia specifica per ogni singolo paziente. In questo processo, un grosso apporto potrà essere fornito dalla **farmacogenetica**, sperando che sia possibile identificare, in una malattia così eterogenea, il profilo terapeutico migliore per ogni paziente.

Terapia sintomatica

Accanto alle terapie più direttamente rivolte alle "cause" o ai "meccanismi", non deve comunque essere sottovalutato il ruolo della terapia sintomatica, rivolta cioè a ridurre l'intensità dei sintomi. Su molti di questi si può intervenire efficacemente, riducendo in modo apprezzabile gli effetti negativi della malattia. Sicuramente si può intervenire sulla **spasticità**, sui **disturbi urinari**, sul **dolore** nelle sue diverse varietà, sui **disturbi dell'emotività**. Per altre situazioni quali la **fatica**, i **disturbi sessuali**, i **disturbi intestinali**, le modalità di intervento sono più complesse, ma anche in questi casi i farmaci possono apportare dei sensibili benefici.

Molti aspetti sono già stati presentati in altri paragrafi, tuttavia riportiamo una tabella che dà un'idea delle possibilità di intervento su diversi aspetti della malattia. Si raccomanda comunque di sentire sempre il parere del proprio neurologo curante che, tra i diversi farmaci, sicuramente saprà indicare quello più adatto, in relazione alle caratteristiche specifiche di ciascun soggetto, alle altre eventuali terapie concomitanti e agli effetti collaterali (vedi schema riassuntivo alle pagg. 81 e 82).

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi sull'uso dei **cannabinoidi** nel trattamento sintomatico della SM. I primi sono risultati dubbi e contraddittori, soprattutto per quanto riguarda l'effetto sulla spasticità, mentre quelli più recenti pongono in evidenza un possibile utilizzo, nella formulazione come spray nasale, per sintomi quali il dolore, gli spasmi dolorosi, la spasticità, i disturbi urinari, i disturbi del sonno. Tuttavia, come per la gran parte dei farmaci, anche in questo caso si devono fare i conti con gli effetti collaterali che, assieme all'inefficacia, portano alla sua sospensione in circa il 40% dei casi: diarrea, nausea, vertigini e disturbi del cavo orale. Sono segnalati anche rari casi di convulsioni.

Che cosa fare oltre alla terapia farmacologica?

La domanda è frequente: c'è qualcos'altro che è opportuno fare, oltre ai farmaci?

1. I farmaci fanno molto, sia agendo sui meccanismi della malattia, sia agendo sulle sue manifestazioni, ma se l'obiettivo della terapia è di ottenere il più alto livello di funzione, accanto ad essa devono essere messe in atto tutte quelle misure che aiutano a tenere alto il livello di funzionamento, mantenendo una vita attiva, a livello fisico e psicologico, a livello familiare e sociale, al massimo delle proprie possibilità.

La SM non necessita di uno stile di vita particolare, le scelte devono essere prese con naturalezza, devono essere vinti i più comuni pregiudizi che riguardano molti aspetti della malattia, e comunque su molti di questi si è già risposto (dieta, clima, interventi chirurgici, vaccinazioni, ecc.).

2. Non sempre e non necessariamente devono essere assunti farmaci per la malattia, ad esempio durante le fasi di protratta stabilità, quando ci si potrà limitare al solo trattamento sintomatico.

3. Evitare il "fai da te": è sempre opportuno che ogni decisione terapeutica venga decisa dal e assieme al medico curante, che saprà tenere conto sia dei problemi specifici del singolo malato, sia degli effetti e delle interazioni dei farmaci.



TRATTAMENTO DEI PRINCIPALI SINTOMI DELLA SM

SINTOMI	PROVVEDIMENTI
SPASTICITÀ	<ul style="list-style-type: none"> • baclofen • diazepam • tizanidina • dantrolene • gabapentin • cannabinoidi?
TREMORE	<ul style="list-style-type: none"> • carbamazepina • clonazepam • isoniazide • buspirone
DOLORE E DISTURBI DELLA SENSIBILITÀ	<ul style="list-style-type: none"> • amitriptilina e SSRI • carbamazepina • pregabalin • trattamento concause • cannabinoidi?
DISTURBI PAROSSISTICI	<ul style="list-style-type: none"> • carbamazepina • gabapentin • pregabalin • topiramato • clonazepam • difenilidantoina
DISTURBI VESCICALI	<p>A) IPERREFLESSIA DEL DETRUSORE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ossibutinina • tolterodina • cloruro di trospio • solifenacina • cateterismo intermittente <p>B) RITENZIONE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alfa-litici • cateterismo intermittente

TRATTAMENTO DEI PRINCIPALI SINTOMI DELLA SM

SINTOMI	PROVVEDIMENTI
DISTURBI SESSUALI	A) DEFICIT ERETTILE: <ul style="list-style-type: none">• inibitori della 5-P- Diesterasi (sildenafil, vardenafil, tadalafil)• apomorfina• prostaglandina E1 intracavernosa• intervento sulla coppia, psicoterapia B) DEFICIT EIACULATORIO: <ul style="list-style-type: none">• elettrostimolazione• intervento sulla coppia, psicoterapia
DISTURBI PSICOLOGICI	A) DEPRESSIONE <ul style="list-style-type: none">• antidepressivi serotoninergici• antidepressivi triciclici• psicoterapia B) EUFORIA <ul style="list-style-type: none">• rassicurazione, spiegazioni ai familiari• blanda sedazione
FATICA	<ul style="list-style-type: none">• amantadina• 4-aminopiridina• serotoninergici• cannabinoidi?• psico-socio-terapia, intervento sulle abitudini e sull'ambiente

Appendice



Dieci domande sulla riabilitazione

A cura di **C. Cornaro**

Servizio di Rieducazione Funzionale, Ospedale di Gallarate

1. COSA È LA RIABILITAZIONE

La riabilitazione, comunemente ed erroneamente chiamata “ginnastica”, è la branca della medicina che si occupa delle conseguenze che una malattia determina sull'autosufficienza e sull'autonomia della persona, a causa dei disturbi del movimento, di quelli a carico delle funzioni cognitive e delle ripercussioni psicologiche sull'individuo e sull'ambiente a questi circostante.

In base ad una valutazione clinica di questi aspetti e dei bisogni, effettuata dal medico riabilitatore, questa disciplina consente di definire un programma terapeutico attuato dal terapista della riabilitazione, con un preciso obiettivo, caratterizzato dalla definizione della frequenza, intensità, durata, tipologia di intervento ritenute necessarie per ottenere il risultato previsto.

Si tratta in realtà di attivare un processo di apprendimento, per il paziente e per il suo ambiente familiare, di tutte quelle risorse motorie, psicologiche, adattative, atte a migliorare l'autosufficienza e l'autonomia (intesa come capacità decisionale), con un'indubbia ricaduta positiva sulla qualità di vita.

2. PUÒ SERVIRE LA RIABILITAZIONE ALLE PERSONE AFFETTE DA SM?

Numerosi studi hanno messo in evidenza che la riabilitazione è utile nella SM in quanto riduce gli effetti della disabilità, migliora l'autonomia e la funzionalità in diverse aree della vita quotidiana, migliora la qualità della vita. È assolutamente necessario superare il vecchio “dogma” che la riabilitazione non ha alcuna efficacia nelle malattie con caratteristiche di cronicità e/o di progressività: è soltanto la riabilitazione sbagliata che non serve.

3. QUANDO È INDICATA?

La **riabilitazione** può essere indicata fin dall'esordio della malattia, quando questa si presenti con disturbi lievi al sistema motorio o al sistema sensitivo stato-chinestesico (cioè della sensibilità che ci consente di sapere in ogni momento, anche senza l'aiuto della vista, in quale posizione si trovino i nostri arti e in quale direzione e a quale velocità li stiamo muovendo).

D'altra parte la riabilitazione trova indicazione anche in quelle situazioni in cui il paziente si trovi confinato a letto.

È evidente che in questi due esempi, volutamente estremi, gli obiettivi debbono essere differenti: nel primo caso sarà quello di consentire alla persona affetta dal disturbo sensitivo di ottenere un migliore controllo del movimento, sia sul piano della sua funzionalità, sia su quello, perché no, estetico; nel secondo, l'obiettivo risulta indubbiamente limitato a migliorare la qualità di vita del paziente e ad arginare il più possibile l'insorgenza e la progressione del danno terziario.

La riabilitazione è indicata ogniqualvolta si verifichi, nel corso della malattia, un disadattamento del paziente alla propria disabilità, che si esprime in un'incapacità a riconoscere il potenziale di autosufficienza, situazione frequente dopo una riacutizzazione della malattia.

4. QUANDO NON È INDICATA?

È di comune riscontro, anche direttamente da parte dei malati, che esistono delle condizioni che aumentano la soggettiva percezione di affaticamento muscolare e attentivo.

Al di là delle differenze individuali, sempre da tenere presenti, queste circostanze sono rappresentate dal caldo, dall'ansia e dalla depressione, dallo stress emotivo, talvolta dalla terapia farmacologica. In questi periodi è bene astenersi dal trattamento riabilitativo, per non andare incontro ad una sorta di "esaurimento" delle risorse energetiche neuro-muscolari.

5. QUALI SONO GLI OBIETTIVI PRINCIPALI DELLA RIABILITAZIONE APPLICATA ALLE PERSONE AFFETTE DA SM?

La variabilità delle forme cliniche e delle conseguenti configurazioni di disturbi e/o deficit motori e sensitivi obbliga ad individuare gli obiettivi "su misura" per ogni persona. È di fondamentale importanza considerare il contesto sociale in cui vive il paziente, le sue caratteristiche psicologiche, le eventuali barriere architettoniche. Solo in questo contesto ha significato valutare il deficit motorio per impostare un trattamento riabilitativo, per cui si può affermare che gli obiettivi terapeutici della riabilitazione non possono essere confinati al solo miglioramento motorio; qualsiasi modificazione delle capacità motorie ha una ricaduta sulla autosufficienza e quindi sulla situazione psicologica ed infine sul contesto familiare. Un secondo obiettivo, non meno importante, della riabilitazione in una persona affetta da SM consiste nell'accompagnare il paziente verso la consapevolezza non tanto del deficit, quanto delle potenzialità inesprese motorie, cognitive e relazionali.

6. QUALI SONO GLI EFFETTI PIÙ SIGNIFICATIVI SUI DISTURBI DEL MOVIMENTO?

La riabilitazione può contribuire a tenere sotto controllo la spasticità e i danni all'apparato articolare e muscolare ad essa connessi.

Può migliorare la qualità del movimento disturbato dall'**atassia**; può ridurre l'ipostenia (o deficit di forza muscolare).

Può migliorare la qualità del movimento in presenza di disturbi della sensibilità attraverso meccanismi di compenso. Può migliorare i disturbi dell'equilibrio.

Quindi in associazione alla terapia farmacologica può contenere le conseguenze delle ricadute della malattia.

Infine, tramite un addestramento a posture corrette da mantenere a letto o in carrozzina, può efficacemente costituire una valida prevenzione della sintomatologia dolorosa che affligge spesso il malato.

7. COSA SI INTENDE PER AUSILI?

Gli ausili sono attrezzi da indossare o da usare, atti a facilitare una funzione persa o difficoltosa. La problematica degli ausili costituisce un settore della riabilitazione in continua evoluzione, grazie all'impiego di materiali sempre più sofisticati e grazie alle conoscenze più approfondite sul movimento umano. Nonostante l'uso degli ausili possa facilitare grandemente la vita quotidiana, è da sottolineare che essi sono spesso rifiutati dalla gran parte delle persone affette da SM.

Nel determinare questa situazione vi è certamente, al di là delle motivazioni individuali, l'idea che accettare l'uso di un ausilio significhi manifestare la propria resa incondizionata di fronte alla malattia, quando invece la loro accettazione è la migliore manifestazione di superamento dello stato di malattia: nonostante il deficit motorio si può garantire la funzione, come affermazione della propria autonomia.

8. QUALI SONO I LIMITI DELLA RIABILITAZIONE?

La riabilitazione nulla può fare contro il tremore, di qualunque origine sia, contro il deficit della sensibilità (cioè non fa recuperare una sensibilità ridotta o persa), nulla può fare contro l'affaticabilità, contro le disestesie (disturbi sensitivi dolorosi), contro i danni terziari già instaurati (retrazioni muscolotendinee, ad esempio). Per fortuna, per ognuna di queste situazioni esistono delle valide risorse farmacologiche o chirurgiche.

9. IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO DEVE ESSERE CONTINUATIVO?

Non deve essere né continuativo né a cicli: un programma riabilitativo finalizzato al raggiungimento di un obiettivo, identificato precedentemente in base ai parametri di cui abbiamo accennato sopra, deve concludersi o al raggiungimento dell'obiettivo prefissato o deve essere interrotto qualora si ravveda l'impossibilità di raggiungere lo scopo, nei tempi e nei modi previsti. Grande importanza riveste l'addestramento di chi assiste la persona affetta da SM a corrette manovre durante l'accudimento e comunque l'educazione ad un atteggiamento "riabilitativo" durante l'assistenza, finalizzato a dare spazio all'espressione delle residue capacità di autonomia e autosufficienza.

10. CHI PRESCRIVE GLI AUSILI?

Il medico riabilitatore è l'unica persona abilitata per competenza e per legge alla fornitura degli ausili. La semplice prescrizione di una carrozzina deve essere il risultato di competenze specifiche: le carrozzine non sono tutte uguali, come non sono tutti uguali i pazienti! La maggioranza degli ausili è oggi prescrivibile tramite il SSN, senza alcuna spesa a carico del paziente; in alcuni casi è richiesta una compartecipazione per quegli ausili non contemplati nell'ultimo prontuario nazionale, nonostante l'ultima edizione sia stata ampliata a comprendere ausili precedentemente esclusi.

Aspetti previdenziali

*Con il contributo di **R. Gelmi***

Direzione Sanitaria, Ospedale di Gallarate

Proseguire la propria attività lavorativa, e quindi cercare di mantenere il proprio status economico, è un obiettivo primario nella gestione della malattia non solo dal punto di vista medico ma anche in termini previdenziali. Sentirsi ancora attivi, impegnati e utili a se stessi e ai propri familiari anche in termini economici è di grande rilevanza nel definire lo stato di benessere generale e la cosiddetta "qualità della vita".

Le leggi italiane in materia previdenziale sono spesso complesse, talora di difficile interpretazione e in continua evoluzione, perciò sarà bene avvalersi della con-

sulenza del medico curante, degli uffici per l'invalidità civile della propria ASL e di uno dei tanti enti di patronato (sindacato e associazioni varie).

È BENE CHIARIRE SUBITO DUE CONCETTI:

- ***avere la SM non significa automaticamente essere "invalidi";***
- ***avere ottenuto il riconoscimento di un certo grado di invalidità non comporta automaticamente dei benefici previdenziali di tipo economico.***

INVALIDITÀ CIVILE

Le leggi più recenti in materia di previdenza sociale danno grande risalto alla tutela del posto di lavoro, alla promozione dell'inserimento e all'integrazione lavorativa delle persone con disabilità. In particolare la **Legge 68/99**, entrata in vigore il 18 gennaio 2000, prevede che i datori di lavoro pubblici e privati debbano obbligatoriamente assumere lavoratori con una percentuale di invalidità superiore al 45% in numero variabile a seconda delle dimensioni aziendali (il cosiddetto collocamento obbligatorio).

La **Legge quadro 104/92** invece riconosce alla persona disabile maggiorenne dichiarata persona con handicap grave (L. 104/92, Art. 3, comma 3) una serie di agevolazioni, in particolare sul luogo di lavoro, alcune delle quali possono essere usufruite anche da un parente:

- ***2 ore giornaliere di permessi retribuiti (solo per l'invalido);***
- ***3 giorni o 6 mezza giornate mensili di permessi retribuiti (anche per il parente);***
- ***il diritto di scegliere, ove possibile, la sede di lavoro più vicina al proprio domicilio;***
- ***il diritto a non essere trasferito senza il proprio consenso;***
- ***altri benefici fiscali, stabiliti annualmente dalla Legge Finanziaria dello Stato;***
- ***il diritto di chiedere, in caso di aggravamento della malattia o di variazioni dell'organizzazione del lavoro, un accertamento di compatibilità tra mansioni affidate e proprio stato di salute.***

È importante sapere che la stessa Legge prevede agevolazioni e benefici fiscali anche per il datore di lavoro.

Le moderne tecnologie informatiche hanno reso possibili nuove forme organizzative del lavoro estremamente innovative ed interessanti per i portatori di handi-

cap di qualunque genere. Il telelavoro, per esempio, costituirebbe una notevole opportunità per la persona con deficit motorio.

Purtroppo le leggi sulla tutela del posto di lavoro non hanno ancora contemplato questa possibilità, né d'altra parte il mondo delle aziende, nella sua grande maggioranza, è preparato ad accogliere una simile innovazione.


Il riconoscimento dell'invalidità civile è regolamentato, per i soggetti adulti di età inferiore ai 65 anni, dalla **Legge 118/71** e, per i minori, dalla **Legge 289/90**. La domanda va presentata su appositi moduli, integrati da un certificato del medico, attestante la condizione psico-fisica.

La domanda viene vagliata da un'apposita commissione medica dell'ASL e ratificata da una commissione di seconda istanza: contro la valutazione delle quali è possibile ricorrere entro 60 giorni. I benefici previsti da questa e altre leggi citate sono elencati in tabella. La **Legge 18/80**, infine, disciplina per tutte le età l'attribuzione del cosiddetto **assegno di accompagnamento** a tutti i soggetti con "impossibilità a deambulare senza accompagnatore" o "con impossibilità di compiere autonomamente gli atti della vita quotidiana".

BENEFICI PREVISTI DALLA LEGGE PER GLI INVALIDI CIVILI

INVALIDITÀ MINIMA	BENEFICIO
34%	Concessione gratuita di ausili e protesi
46%	Iscrizione al collocamento mirato
60%	Possibilità per i lavoratori di passare alle categorie protette
66%	Esenzione dal pagamento delle tasse universitarie
70%	Esenzione parziale dal pagamento del ticket
74%-99%	– Assegno mensile di assistenza (per età compresa tra i 18 e i 65 anni e limite di reddito)
100%	– Esenzione totale dal pagamento del ticket – Pensione di inabilità (con limite di reddito ed età)
100% + indennità di accompagnamento	– Assegno di accompagnamento (non legato a reddito o età)

N.B. Quanto riportato in questo capitolo è passibile di variazioni per dispositivi di legge e può presentare differenze da Regione a Regione.



In tutti i casi la quantificazione del grado di invalidità viene effettuata con un metro oggettivo, rappresentato dalle tabelle valutative del **D.M. del 5/2/1992**. Queste sono costituite da un elenco di infermità specificamente individuate, a ognuna delle quali corrisponde una precisa percentuale di invalidità: in caso di infermità plurime si applica un'apposita formula matematica.

Una legislazione apposita prevede benefici per chi risultasse invalido per cause di servizio, di lavoro o di guerra.

Ai sensi della **Legge 724/1994** i soggetti con invalidità del 100% hanno diritto anche all'esenzione totale dal pagamento dei ticket su tutte le prestazioni sanitarie. A questo proposito è utile ricordare che tutti i soggetti con una diagnosi di SM hanno diritto all'esenzione dal pagamento del ticket sui farmaci immunosoppressori e sugli esami necessari per il monitoraggio della malattia. Per quanto concerne gli interferoni e gli altri immunomodulanti, essi sono a completo carico del Servizio Sanitario Nazionale (vedi pagina 69).

INVALIDITÀ INPS

Tutt'altro che trascurabili sono i benefici previsti dall'INPS per tutti i lavoratori che abbiano accumulato almeno 5 anni di contributi di cui almeno 3 annualità contributive.

Un'apposita commissione medica stabilisce il grado di inabilità al lavoro.

I benefici previsti possono essere di due tipi:

- **Assegno di inabilità parziale:** per coloro che abbiano accumulato almeno 5 anni di contributi di cui almeno 3 annualità contributive negli ultimi 5 anni. L'ammontare dell'assegno è calcolato sui contributi effettivamente versati ed è compatibile con il proseguimento dell'attività lavorativa. Sono previste verifiche triennali della condizione di inabilità.
- **Pensione di inabilità:** per chi è completamente inabile al lavoro. In questo caso è previsto un "bonus" per raggiungere una situazione contributiva pari a 40 anni di lavoro. La pensione non è compatibile con il mantenimento di un'attività lavorativa.

Per saperne di più

Fondazione Cesare Serono

<http://www.fondazione-serono.org>

Associazione Italiana Sclerosi Multipla

<http://www.aism.it>

Multiple Sclerosis International Federation

<http://www.msif.org>

European Charcot Foundation

<http://www.charcot-ms.org>

MSWorld

<http://www.msworld.org>

MSNetwork

<http://www.ms-network.com>

The National Multiple Sclerosis Society (USA)

<http://www.nmss.org>

Multiple Sclerosis Society of Canada

<http://www.mssociety.ca>

DISABILI .COM

Il sito interamente dedicato ai disabili

<http://www.disabili.com>

Disease Category Listing (102) Multiple Sclerosis

<http://www.centerwatch.com/studies/cat102.htm>

MS Professional Resources Professional Education

<http://www.ms-care.org>

È possibile "scaricare"

la Guida dal sito della Fondazione Cesare Serono

(www.fondazione-serono.org)

dove troverete informazioni, news e informazioni scientifiche sulla Sclerosi Multipla. Vi invitiamo a visitarlo ed a condividere storie, idee ed esperienze con quanti si prodigano per combattere la malattia.

Indirizzi utili

ASSOCIAZIONE ITALIANA SCLEROSI MULTIPLA

Sede nazionale:

Via Operai, 40

16149 Genova

Tel. 010/27131 - Fax 010/2713204

www.aism.it

e-mail: aism@aism.it

Numero verde: da lunedì a venerdì dalle 9 alle 13 e dalle 14.30 alle 18.30

Chi volesse ottenere maggiori informazioni sui temi svolti nel presente volume può consultare il libro "Sclerosi Multipla: attualità e prospettive", N. Canal, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, A. Zibetti, Masson Editore, Milano.

Indice analitico



A

aggressività pag. 40, 45
Alemtuzumab pag. 76
ambientali pag. 11-13, 35
anestesia pag. 47, 55
ansietà pag. 32, 42, 70, 71
anticorpi monoclonali pag. 76
antigene pag. 13, 14
apomorfina pag. 82
assone pag. 9, 10, 14
astrociti pag. 14
atassia pag. 22, 86
autoimmunità pag. 13
autotrapianto cellule pag. 75
ausili pag. 86, 87, 89
azatioprina pag. 74

B

bande oligoclonali pag. 55
Basiliximab pag. 76
benigna pag. 26, 39
barriera ematoencefalica pag. 13, 53

C

Cannabidiolo pag. 77
cervelletto pag. 8
cervello pag. 8, 50, 52, 55, 56
chemochine pag. 14
ciclofosfamida pag. 74, 75
citochine pag. 14, 78
Cladribina pag. 76
clima pag. 46, 80
copolimero-1 pag. 70

D

Daclizumab pag. 76
depressione pag. 32, 40-42, 45, 67, 69, 82, 85
diagnosi pag. 38, 49-52, 56, 57, 63, 72
dieta pag. 34, 39, 46, 80
diplopia pag. 21
disturbi cognitivi pag. 42
dolori pag. 21, 65

E

EDSS pag. 28, 54, 62, 63, 70, 72, 74
equilibrio pag. 20, 22, 86
erezione pag. 31, 33
esacerbazione pag. 23
estrogeni pag. 77

F

fatica pag. 31, 34, 35, 47, 67, 69, 71, 79, 82, 85
fattori di crescita pag. 78
Fingolimod pag. 76
frustrazione pag. 40

G

gadolinio pag. 50, 52, 53, 72
gelosia pag. 40
glatiramer acetato pag. 70
Glutammato pag. 77
gemello pag. 15
genetica pag. 11, 12
genica pag. 77
guaina mielinica pag. 9, 10

I

immunoglobuline pag. 55, 74
immunosoppressori pag. 43, 47, 73, 75, 76, 90
incontinenza pag. 30, 32, 33
incontinenza fecale pag. 33
infiammazione pag. 10, 14
interferone pag. 13, 44, 62, 63, 65, 66-69
intervento pag. 11, 30, 35, 47, 48, 79, 82
invalidità pag. 88-90

L

Laquinimod pag. 76
Lhermitte pag. 21
linfociti pag. 13, 14, 55, 76, 77

M

macrofagi pag. 14
Memantina pag. 77

memoria pag. 42
mestruazioni pag. 67
metilprednisolone pag. 61, 62
midollo spinale pag. 8, 50, 55
Minociclina pag. 77
mitoxantrone pag. 73
motori pag. 9, 10, 20, 27, 33, 50, 56,
84-86, 89

N

negazione pag. 40
neuroni pag. 9, 77
nevrite ottica pag. 21, 38
nistagmo pag. 22
nodi di Ranvier pag. 10

O

oligodendrociti pag. 77, 78
ormoni tiroidei pag. 77
oscillopsia pag. 22

P

paresi pag. 20
parossistici pag. 21, 81
Pioglitazione pag. 77
placebo pag. 61, 62, 71
plasmaferesi pag. 75
plegia pag. 10
potenziali evocati pag. 50, 51, 56
poussée pag. 23
progressione pag. 24, 48, 60, 62-64, 71, 73,
74, 76, 85
prospettive terapeutiche pag. 62, 76
prostaglandine pag. 33
puntura lombare pag. 50, 54

R

rabbia pag. 40, 45
razza pag. 18
riabilitazione pag. 84, 85, 86
ricadute pag. 13, 24, 27, 43, 45, 48, 54,
57, 60, 62-64, 68, 70-74, 76, 86
Riluzolo pag. 77
rimielinizzazione pag. 78

risonanza magnetica pag. 48, 50, 52, 56
ritenzione pag. 29, 30, 81
Rituximab pag. 76
Rosiglitazione pag. 77

S

scala di Kurtzke pag. 28
sensitivi pag. 20, 21, 27, 33, 85, 86
sesso pag. 27, 31
sessuali pag. 22, 31, 32, 79, 82
sinapsi pag. 9
sinтоми pag. 14, 19, 20-24, 29, 31, 38, 41,
47, 50, 51, 56, 57, 65-67, 69, 77, 79,
81, 82
sistema HLA pag. 12, 15
sistema nervoso pag. 8, 9, 38, 55
sistema nervoso centrale pag. 8
sostanza bianca pag. 8, 9, 12, 13, 51
sostanza grigia pag. 9
spasticità pag. 20, 60, 67, 77, 79, 81, 86
Statine pag. 76, 77
stitichezza pag. 33
stress pag. 45, 85

T

terapia pag. 30, 44, 46, 59, 60,
62, 64, 65, 67, 68, 70-72, 76, 77,
79, 80, 82, 85, 86
terapia genica pag. 77
Teriflunomide pag. 76
Tetraidrocannabinolo pag. 77
tolleranza orale pag. 77
trapianto di cellule pag. 75, 78

U

urinari pag. 13, 22, 23, 29, 30, 32, 33,
47, 79

V

vaccinazioni pag. 47, 48, 77, 80
vertigini pag. 22, 79
virus pag. 12, 13, 15, 71, 72, 77
visivi pag. 21, 27, 38, 51, 56
vitamine B12, D, E pag. 77

Note personali

Timbro Centro di Riferimento



Neurologo di riferimento:

Telefono:

Fax:

E-mail:

Annotazioni



A series of horizontal dotted lines for writing notes.

Appuntamenti



A series of horizontal dotted lines for writing, spanning the width of the page.

Guida pratica per i pazienti ed i familiari

CONOSCERE LA SCLEROSI MULTIPLA

La Fondazione Cesare Serono ringrazia:

Gli Autori

dott. Angelo Ghezzi,

dott. Mauro Zaffaroni

prof. Mario Alberto Battaglia

Presidente Associazione Italiana Sclerosi Multipla AISM

Illustrazioni (disegni) di: Lorenzo Moneta

Prima Edizione Dicembre 2000

Ristampa Prima Edizione Giugno 2001

Seconda Edizione Febbraio 2002

Ristampa Seconda Edizione Settembre 2004

Terza Edizione Febbraio 2005

Quarta Edizione Luglio 2007

Edizione fuori commercio

La Medicina è una scienza in continua evoluzione.

La ricerca e l'esperienza clinica ampliano costantemente le nostre conoscenze, soprattutto in relazione alle modalità terapeutiche e alla farmacologia. Qualora il testo faccia riferimento al dosaggio o alla posologia di farmaci, il lettore può essere certo che autori, curatori ed editore hanno fatto il possibile per garantire che tali riferimenti siano conformi allo stato delle conoscenze al momento della pubblicazione del libro.

Tuttavia, si consiglia il lettore di leggere attentamente i foglietti illustrativi dei farmaci per verificare personalmente se i dosaggi raccomandati o le controindicazioni specificate differiscano da quanto indicato nel testo. Ciò è particolarmente importante nel caso di farmaci usati raramente o immessi di recente sul mercato.

Fondazione Cesare Serono

Salita San Nicola da Tolentino 1/B 00187 Roma

Tel. 06.42.39.11.34



Coordinamento editoriale:

Enrica Tomai, Ferdinando Maggio

Progetto grafico: *Oswaldo Saverino*

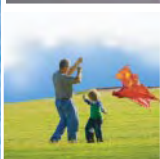
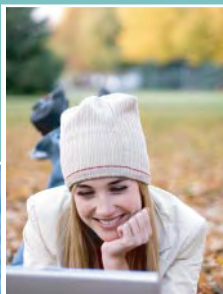
Realizzazione editoriale:

CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma

Tel. 06 8412673 - Fax 06 8412688

Finito di stampare nel mese di luglio 2007 da Litografica '79 - Roma



www.fondazione-serono.org