

Simposio

24 gennaio 2023

---

## Malattie demielinizzanti: nuovi paradigmi di diagnosi e trattamento (Sintesi)

Moderatore: Claudio Gasperini

### **C. Gasperini, C. Tortorella, L. Prosperini**

La Sclerosi Multipla (SM) e le patologie ad essa correlate, ovverosia la Neuromielite Ottica (NMO) e la malattia da anticorpi anti-MOG (MOGAD), rappresentano un gruppo di malattie demielinizzanti del Sistema Nervoso Centrale accomunate da meccanismi neuro-infiammatori e neuro-degenerativi a genesi autoimmunitaria. Dal punto di vista patogenetico, non è stato mai identificato uno specifico anticorpo associato a SM, che è quindi considerata una malattia causata da linfociti T autoreattivi; al contrario, per NMO e MOGAD sono stati identificati specifici autoanticorpi diretti contro acquaporina-4 (AQP-4) e contro la proteina oligodendrocitaria della mielina (MOG), rispettivamente. Sebbene queste patologie abbiano aspetti diagnostici ben definiti, in alcuni casi la diagnosi differenziale può risultare difficoltosa, fermo restando – dal punto di vista epidemiologico – la netta predominanza della SM rispetto alle altre due patologie: la prevalenza è 200-300 casi ogni 100.000 abitanti per la SM contro 2-3 casi ogni 100.000 abitanti per NMO e MOGAD<sup>1</sup>.

Potenzialmente, la SM può esordire a qualsiasi età, ma è più comunemente diagnosticata nel giovane adulto tra i 20 e i 40 anni; sono molto rare (meno del 5% di tutti i casi) le forme ad esordio pediatrico, mentre negli ultimi anni si è assistito ad un aumento dei casi ad esordio “tardivo”, ossia dopo i 50 anni di età. Poiché rappresenta la principale causa di disabilità neurologica progressiva nella popolazione giovane-adulta, negli ultimi

decenni sono stati compiuti enormi sforzi per ottenere delle terapie efficaci a prevenire l’accumulo della disabilità<sup>2</sup>.

La diagnosi precoce è fondamentale per iniziare subito una terapia che deve essere adeguata al profilo prognostico, alla luce delle oramai consolidate evidenze dell’insorgenza del danno neuro-degenerativo fin dalle primissime fasi di malattia<sup>3</sup>. L’evoluzione dei criteri diagnostici, basati essenzialmente sui criteri di disseminazione nello spazio e nel tempo delle lesioni demielinizzanti<sup>4</sup>, ha prodotto un netto anticipo della diagnosi rispetto al passato, grazie al ruolo centrale assunto della Risonanza Magnetica (RM) di encefalo e midollo spinale<sup>5</sup>. La RM si è infatti dimostrata esame cruciale dopo un primo evento neurologico suggestivo di demielinizzazione del SNC, non solo per confermare il sospetto diagnostico ed escludere patologie alternative (criterio della “*no better explanation*”), ma anche per formulare un giudizio prognostico sulla possibile evoluzione della patologia<sup>6</sup>.

L’ampia e crescente di disponibilità di farmaci in grado di modificare il decorso di malattia con differenti meccanismi di azione (immunomodulanti e immunosoppressori selettivi) e varie vie di somministrazione (orali, sottocute, endovena), ha reso possibile la formulazione di algoritmi terapeutici sempre più personalizzati, onde ottimizzare il rapporto beneficio-rischio dei farmaci stessi, ossia

garantire il massimo controllo sull'attività di malattia e nel contempo minimizzare i rischi ad essi connessi<sup>7</sup>.

A differenza della SM, il panorama terapeutico di NMO e MOGAD è molto povero. Fino a pochissimi anni fa, non esistevano trattamenti specificamente approvati, per cui si spesso si ricorreva a farmaci *off-label*. Più recentemente, sono stati approvati alcuni anticorpi monoclonali mirati a bloccare i meccanismi patogenetici alla base della NMO<sup>8</sup>.

Nonostante il progresso delle terapie farmacologiche per la cura delle malattie demielinizzanti del SNC, il recupero funzionale dalla disabilità ad esse associata rimane un *unmet need*. I farmaci disponibili ad oggi sono molto efficaci nella prevenzione della disabilità, ma nulla possono sulla perdita di funzione causata dalla neuro-infiammazione e dalla neuro-degenerazione. Non esistono ad oggi farmaci "ricostruttivi", per cui la neuro-riabilitazione deve necessariamente essere inserita nel percorso terapeutico per la gestione di queste patologie<sup>9</sup>. La neuro-riabilitazione sfrutta la capacità intrinseca del SNC di andare incontro a modificazioni strutturali e funzionali in risposta non solo a stimoli fisiologici ed ambientali, ma anche ad eventi patologici. Ancora una volta la RM si è rivelata fondamentale per comprendere i correlati neuro-anatomici sottesi al recupero funzionale indotto dalla neuro-riabilitazione, grazie a tecniche non-convenzionali in grado di spiegare l'effetto di diversi approcci riabilitativi sulle strutture cerebrali colpite dalla SM<sup>10</sup>.

In conclusione, lo scenario delle malattie demielinizzanti del SNC è radicalmente cambiato negli ultimi anni: i progressi nel campo della diagnosi e trattamento precoce della SM, l'opportunità di farmaci specifici per la NMO e la possibilità di una neuro-riabilitazione mirata alla promozione del recupero funzionale hanno aperto nuove prospettive per ottenere percorsi di cura sempre più efficaci, ridurre la disabilità e migliorare sostanzialmente la qualità di vita delle persone colpite.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barometro della Sclerosi Multipla e patologie correlate 2022. Associazione Italiana Sclerosi Multipla. ISBN 978-88-7148-157-9.
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018; 391: 1622-36.
3. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, et al. International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol* 2023; 22: 78-88.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-73.
5. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021; 20: 653-70.
6. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 287-300.
7. Cree BAC, Hartung HP, Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment algorithms. *Curr Opin Neurol* 2022; 35: 262-70.
8. Wallach AI, Tremblay M, Kister I. Advances in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Clin* 2021; 39: 35-49.
9. Beer S, Khan F and Kesselring J. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: An overview. *J Neurol* 2012; 259: 1994-2008.
10. Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: Rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler* 2019; 25: 1348-62.

Prof. Claudio Gasperini, UOC Neurologia e Neurofisiopatologia, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Dott.ssa Carla Tortorella, Dott. Luca Prosperini, UOSD Malattie Degenerative del Sistema Nervoso, AO San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:  
cgasperini@scamilloforlanini.rm.it