



Inquadramento clinico, evoluzione, stadi di gravità e terapia della Sclerosi Multipla

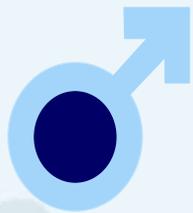
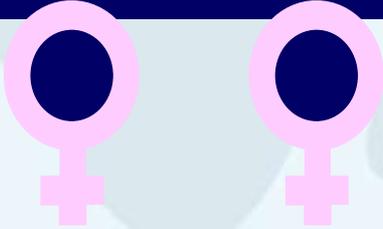
Roberto Bergamaschi

***Unità di Ricerca Sclerosi Multipla
IRCCS Fondazione Mondino, Pavia***

SCLEROSI MULTIPLA: CHI, COLPISCE?

Genere

Rapporto tra generi:
2 F/1M



Alto
rischio

Etnia

Nordeuropei
Bianchi USA
Canadesi

Australiani
Bianchi sudafricani
Sudeuropei

Neri africani
Orientali

Età di esordio

- tipica 20-40 anni
- rara: pediatrica-adolescenziale (≤ 15 a.), tardiva (≥ 50 a.)

Number of people with MS (per 100,000) - comparison of a sub-set of countries from which data was provided at both time-points

● 2013 ● 2020

Global



Europe



Americas



Eastern Mediterranean



South-East Asia



Africa



Western Pacific

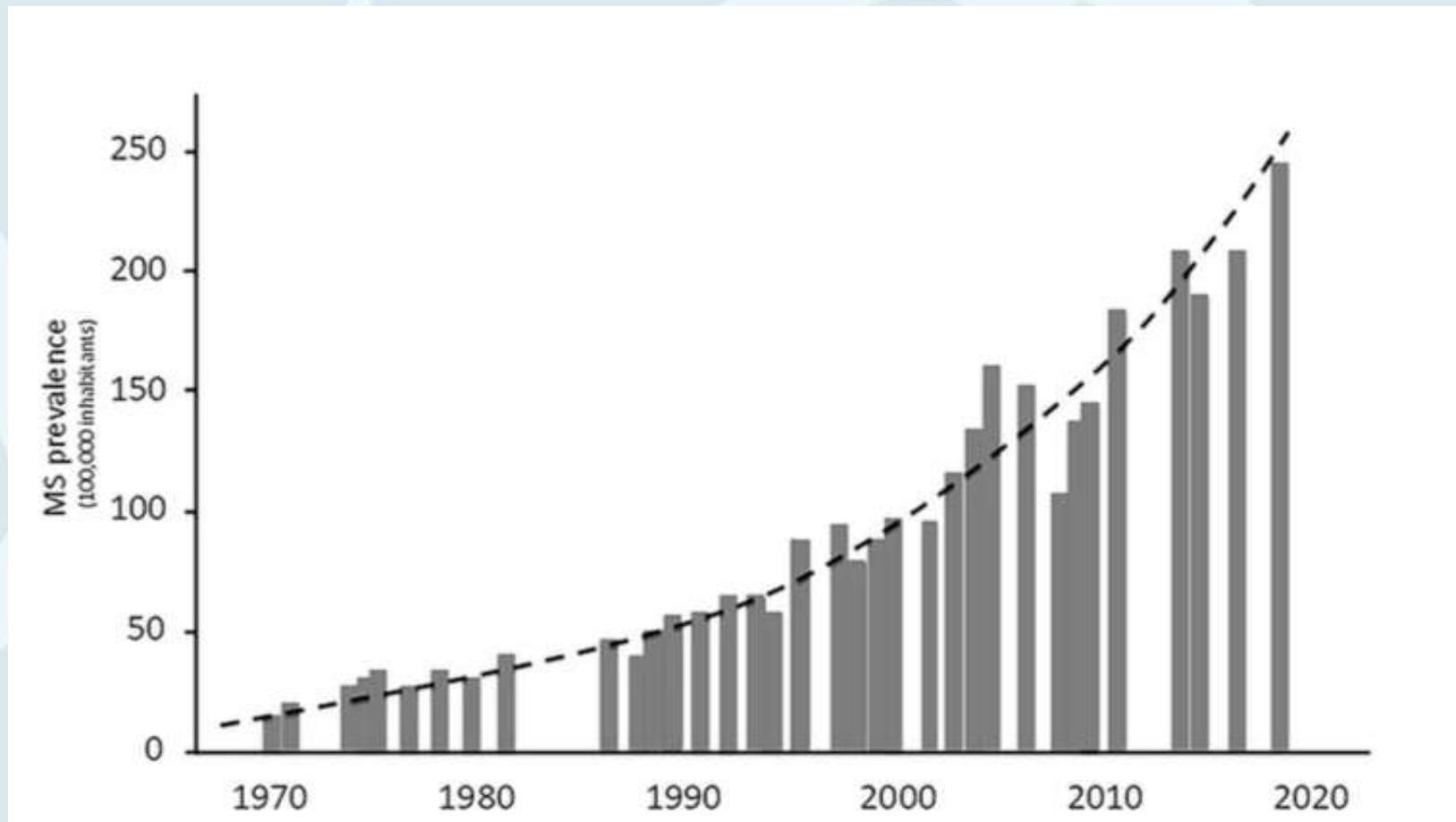


Data based on 81 countries that provided prevalence data for both 2013 and 2020

Multiple sclerosis epidemiological trends in Italy highlight the environmental risk factors

Journal of Neurology (2021)

M. Puthenparampil^{1,6} · P. Perini² · R. Bergamaschi³ · M. Capobianco⁴ · M. Filippi⁵ · P. Gallo^{1,6}



137.000 le persone
con SM in Italia
nel 2023



Esclusi i traumi, la SM è la prima causa di disabilità
neurologica nel giovane adulto

Percentage of people with MS who are female - WHO region

Western Pacific **78%**

South-East Asia **76%**

Americas **71%**

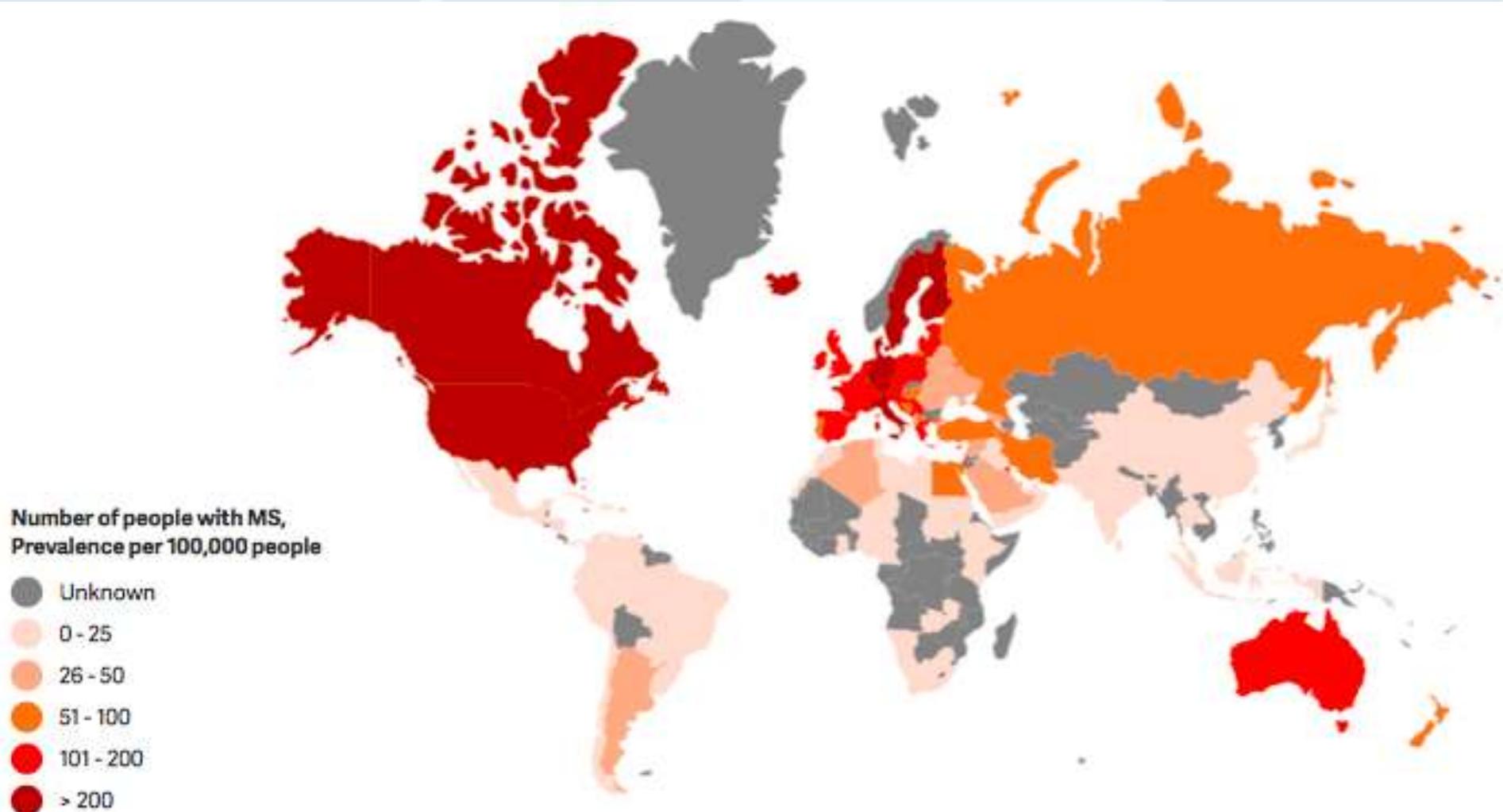
Europe **69%**

Africa **67%**

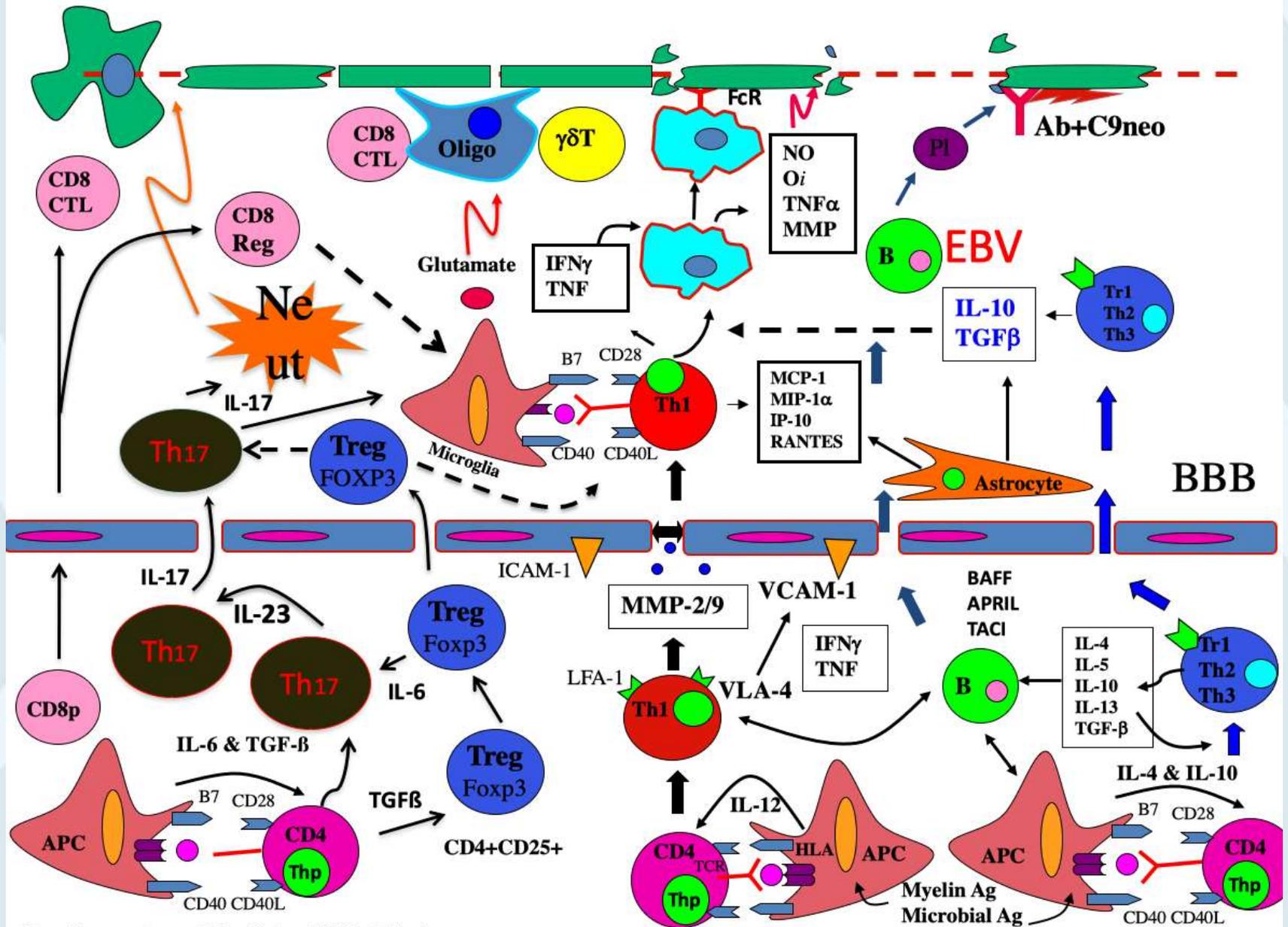
Eastern Mediterranean **66%**

SCLEROSI MULTIPLA: DOVE È PRESENTE?

La SM non è ugualmente distribuita nel mondo



SCLEROSI MULTIPLA: COME COLPISCE?



Graphic courtesy of Dr. Suhayl Dhib-Jalbut.

La Sclerosi Multipla è una malattia immunomediata di origine multifattoriale

Background genetico
(coinvolgimento poligenico)



Reazione disimmune
(cellule T, B)

immunità
sregolata
(cronicità)



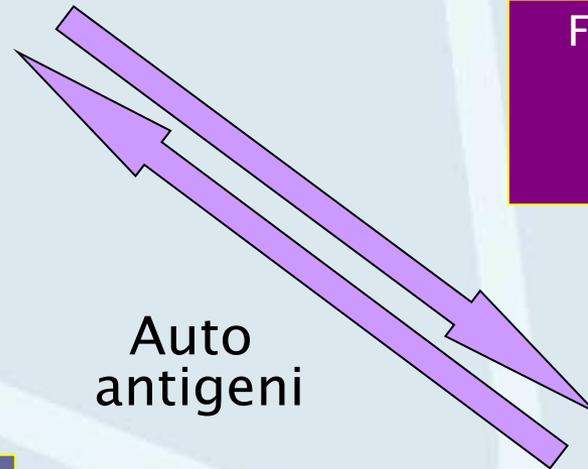
Danno tissutale
Espressione
clinica

Fattori di rischio

Agenti patogeni
EBV

Fattori ambientali

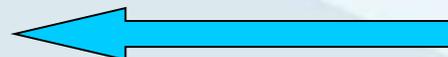
Fattori non infettivi
VitD, Fumo, Dieta,
Microbiota,
Inquinamento



Auto
antigeni



Danno
tissutale



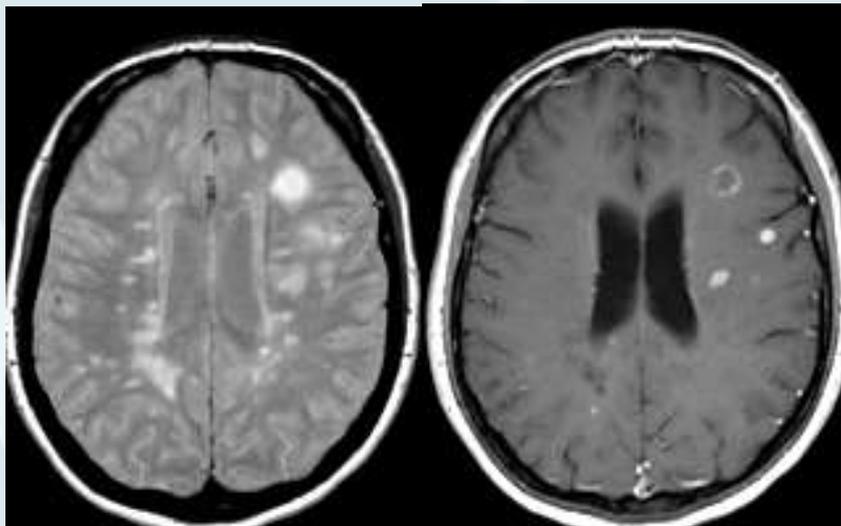
SCLEROSI MULTIPLA: COME SI FA LA DIAGNOSI?

La SM caratterizzata da:

- 1) evidenza CLINICA e/o strumentale di **disseminazione nello spazio** (multifocalità)
- 2) evidenza CLINICA e/o strumentale di **disseminazione nel tempo** (attacchi ricorrenti o progressione costante)

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI FA LA DIAGNOSI?

Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo



RMN midollo



Sedi

- Periventricolare
- Infratentoriale
- Corpo calloso (sagittale)
- Juxtacorticale (fibre ad U)

Morfologia

- Irregolare
- Ovoidale

Distribuzione

Asimmetrica

Evoluzione

Variabile

Analisi del liquido cefalorachidiano

Test Anormale

Bande oligoclonal IgG nel liquor (IEF) >95%

- ↑ IgG Index 70-80%
- ↑ conta linfocitaria (>4/μl) 50%
- ↑ rapporto Albumina liquor/siero 12%

SCLEROSI MULTIPLA: QUALE E' IL DECORSO?

La SM si presenta con differenti pattern clinici, espressione di differenti fasi dello stesso processo patologico

Decorso della Sclerosi Multipla

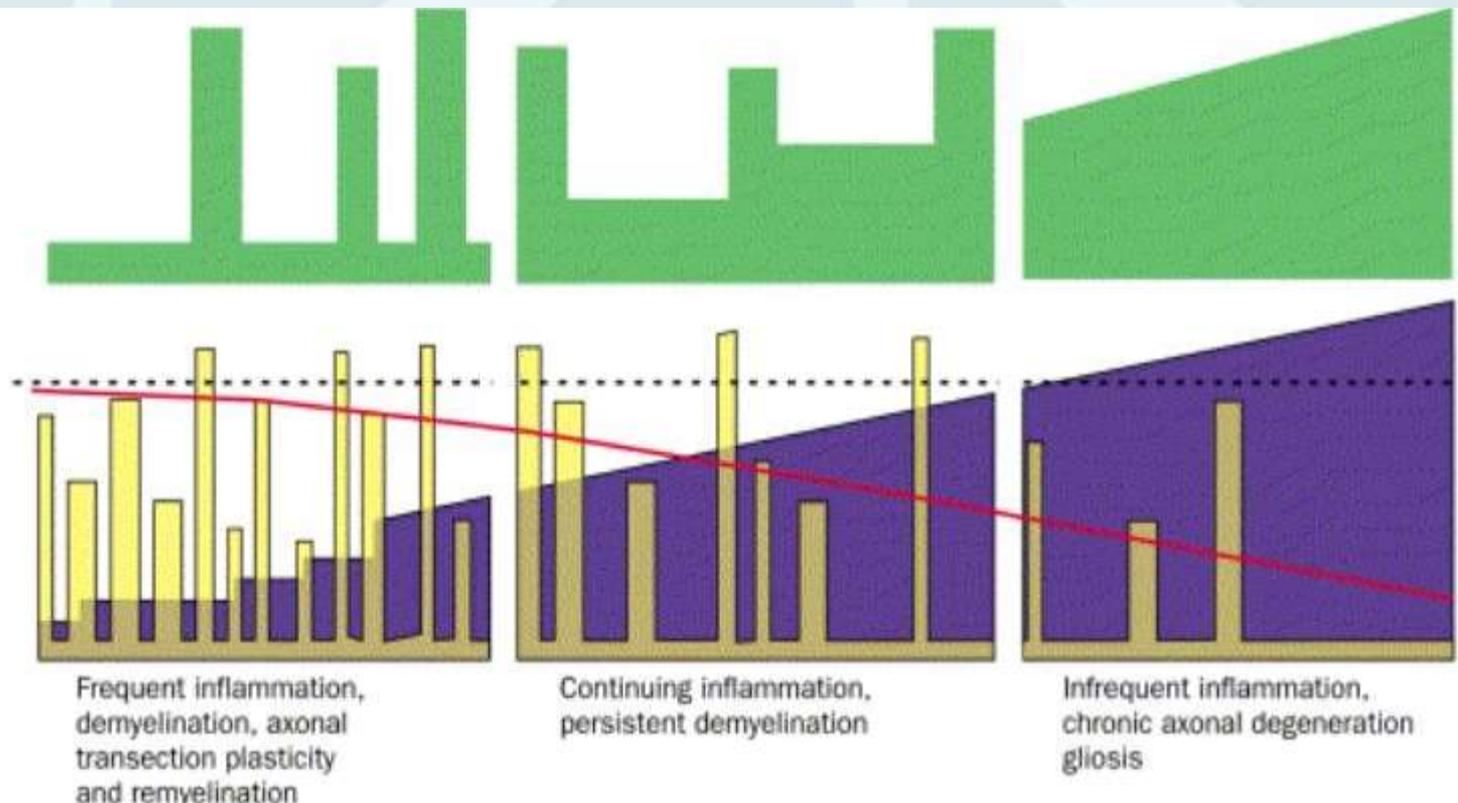
RIS

CIS

remittente-recidivante

secondariamente -
progressivo

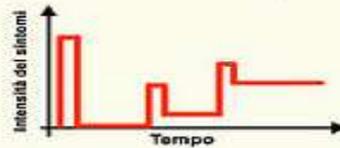
Reprinted with permission from Elsevier



SM-RR (recidivante remittente)



Recupero completo degli attacchi.



Senza recupero completo degli attacchi.

80%

SM-SP (secondariamente progressiva)

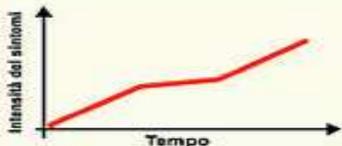


Senza attacchi durante la fase progressiva



Con attacchi durante la fase progressiva con recupero totale o parziale dell'attacco.

SM-PP (primitivamente progressiva)



Assenza di riacutizzazioni.

SM-RP (primitivamente progressiva con riacutizzazioni)



Con recupero degli attacchi completo o incompleto.

Le forme RR sono il 80-85% dei casi all'esordio

Il 50% delle RR si trasforma in SP mediamente nell'arco di 10 anni

Le forme PP/RP sono il 15-20% dei casi all'esordio

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

Sistema nervoso centrale:

- Affaticamento
- Deficit cognitivi
- Depressione
- Instabilità emotiva

Apparato visivo:

- Nistagmo
- Neurite ottica
- Diplopia

Apparato vocale:

- Disartria

Faringe/Esofago:

- Disfagia

Apparato muscoloscheletrico:

- Astenia
- Spasmi
- Atassia

Apparato sensoriale:

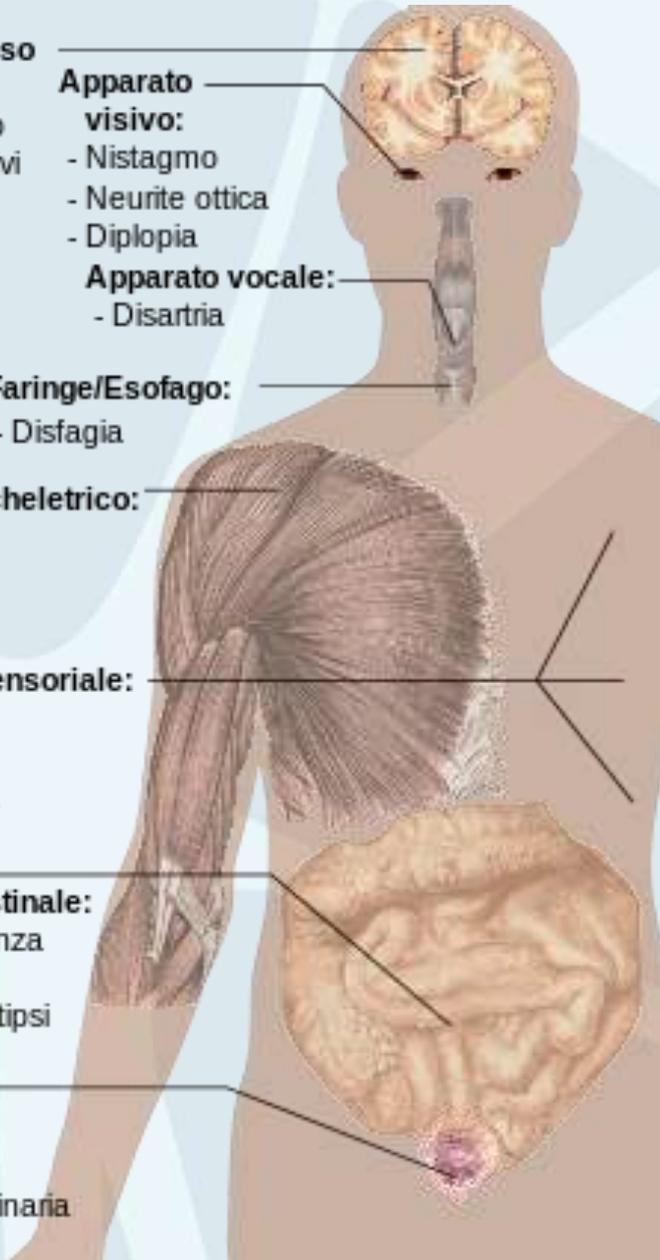
- Dolore
- Ipoestesia
- Parestesia

Apparato gastrointestinale:

- Incontinenza fecale
- Diarrea/Stipsi

Apparato urinario:

- Incontinenza urinaria
- Ritenzione urinaria
- Poliachiuria



Estrema variabilità dei sintomi per incidenza e severità

| Segni/Sintomi | % esordio | % decorso |
|-----------------|-----------|-----------|
| Motori | 40 | 90 |
| Sensitivi | 40 | 75 |
| Visivi | 35 | 50 |
| Troncerebellari | 20 | 70 |
| Sfinterici | 5 | 60 |

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

DANNO DELLE FUNZIONI PIRAMIDALI

- Interessa fino al 100% dei pazienti
- Ipostenia: monoparesi-emiparesi-parapresi
- Iper-reflessia
- Segno di Babinski
- Assenza riflessi addominali
- Clono di piede o rotula
- Spasticità

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

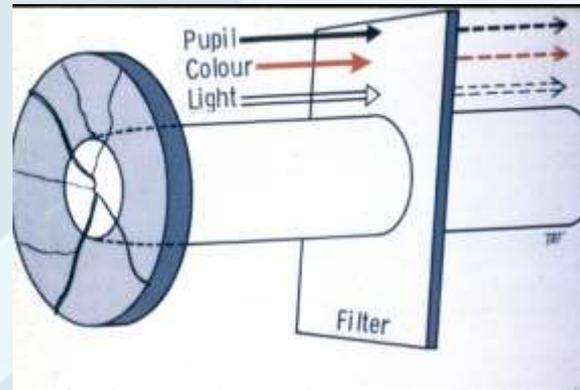
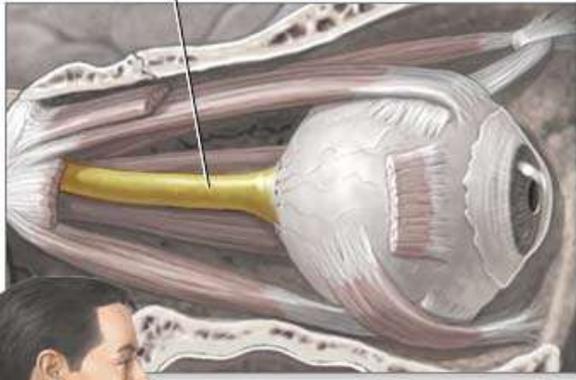
DANNO DELLE FUNZIONI SENSITIVE

- Frequentemente da danno delle vie lemniscali
- Parestesie
- Atassia sensoriale
- Ipoestesia tattile epicritica e astereognosia
- Senso di costrizione al tronco con disestesia
- Segno di Lhermitte (danno cordoni posteriori a livello cervicale)

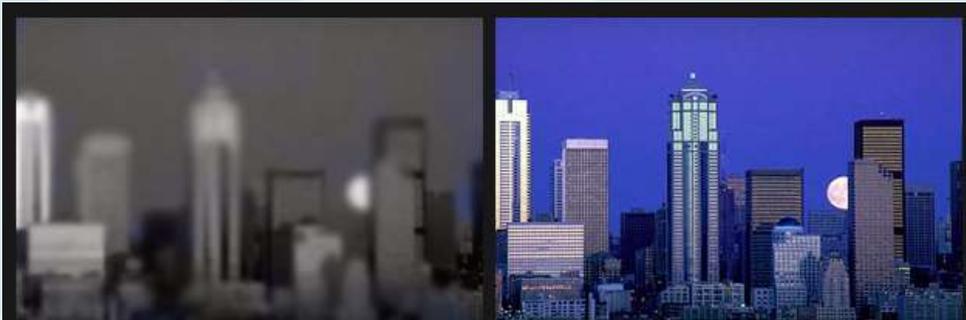
SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

Neurite ottica

Optic nerve



- Ridotta acuità visiva
- Alterazioni campimetriche
- Alterazioni pupillari
- Discromatopsia
- Ridotta sensibilità alla luce



- Calo visivo rapido e progressivo (non iperacuto): ore/giorni
- Prevalentemente monocolare: adulti unilaterale (70-80%); bambini bilaterale (60%)
- Dolore: frequente (90%); tipico dolore endo-periocularare, accentuato dal movimento degli occhi; può precedere il calo visivo anche di giorni

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

DANNO DELLE FUNZIONI CEREBELLARI

- Atassia
- Nistagmo
- Tremore intenzionale
- Tremore posturale
- Dismetria
- Parola scandita

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

DANNO DELLE FUNZIONI TRONCOENCEFALICHE

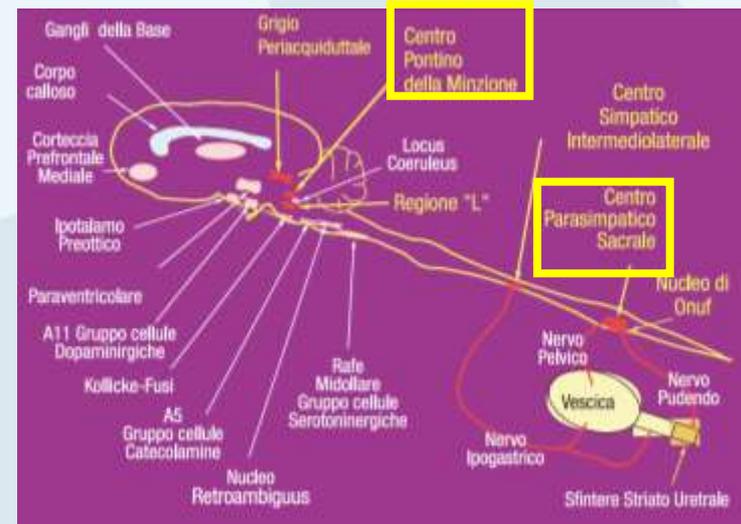
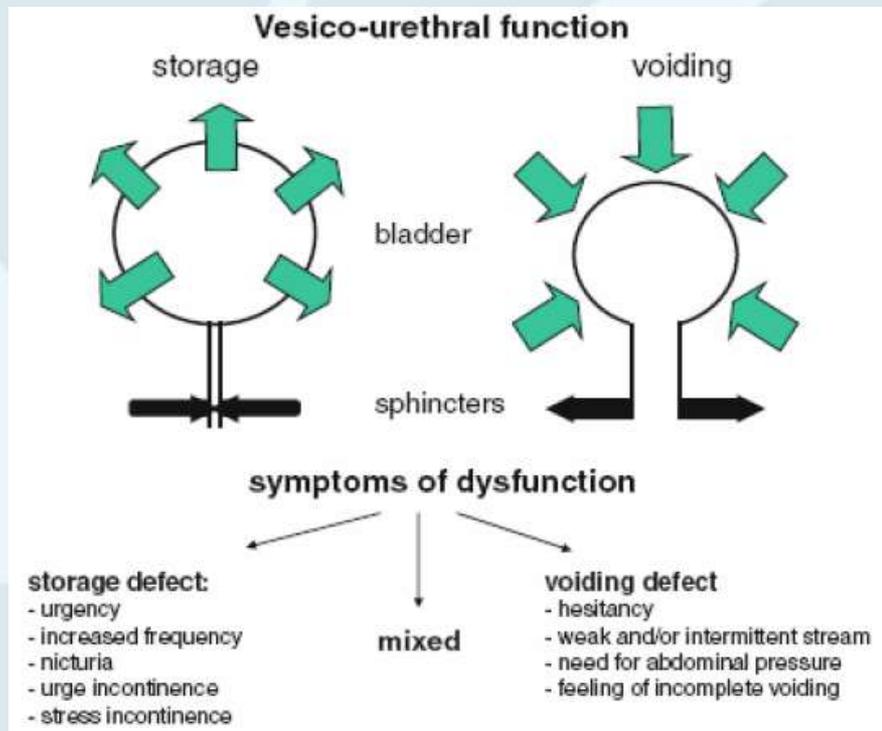
- Diplopia
- Nistagmo
- Oscillopsia
- Paralisi Facciale
- Disfagia, disfonia, disartria fino a paralisi pseudo-bulbare (danno tratti cortico-bulbari o nervi cranici bulbari)
- Vertigini

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

Sphincter symptoms in MS

2%-5% at onset

90% during the course



The neurogenic bladder in MS: review of the literature

| | |
|---------------------|--------|
| Urgency | 31–86% |
| Increased frequency | 17–99% |
| Urge incontinence | 19–80% |
| Hesitation | 25–49% |
| Retention | 2–74% |

de Sèze M, et al. *Mult Scler.* 2007

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

Tratto Gastro-intestinale

- **Stipsi 30%:**
 - riduzione del riflesso gastrocolico
 - riduzione del torchio addominale
 - Spasmo muscolatura pelvico
 - Ridotta motilità intestinale
 - Ridotta attività fisica
- **Incontinenza 15%**

Problemi Sessuali

- **Uomo**
 - Deficit di erezione
 - Aumento della soglia di percezione dello stimolo sensitivo
 - Ipo-anorgasmia
- **Donna:**
 - Disestesie area perineale
 - Ridotta sensibilità perineale
 - Anorgasmia

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

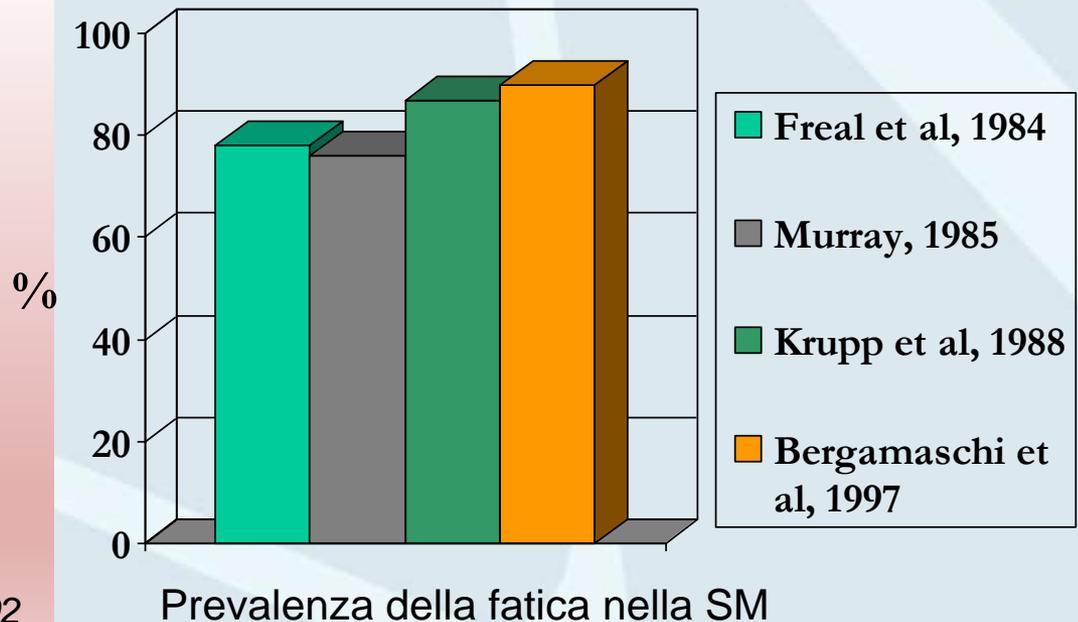
DOLORE CRONICO

Nel 50% dei pazienti; dolore della colonna spinale (Dorso-Lombare); Posturale; Parestesie urenti

FATICA SINTOMATICA

Abnorme senso di fatica o mancanza di energia fisica e/o mentale, sproporzionata rispetto all'entità dello sforzo fisico o mentale effettuato, che interferisce significativamente con le usuali attività della vita quotidiana

Weinshenker et al, Neurology 1992



SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

Frequenza dei disturbi cognitivi nella SM

| Disturbo | Frequenza approssimativa |
|---|---------------------------------|
| Memoria, nuovo apprendimento | 30-60% |
| Elaborazione delle informazioni | 40-50% |
| Attenzione complessa | 25-35% |
| Funzioni esecutive | 20-30% |
| Percezione visiva, fluidità del linguaggio | 10-20% |
| Grave, diffuso declino cognitivo | <10% |
| Stanchezza cognitiva, sintomi neuropsichiatrici | non ben noto |
| Deficit corticali (amnesia, afasia, agnosia) | casi singoli |

Scala dei Sistemi Funzionali (SF) ed Expanded Disability Status Scale (EDSS) di Kurtzke

| ▶ SF | ▶ PUNTEGGI |
|------------------|------------|
| PIRAMIDALE | 0-6 |
| CEREBELLARE | 0-5 |
| TRONCOENCEFALICO | 0-5 |
| SENSITIVO | 0-6 |
| VISIVO | 0-6 |
| SFINTERICO | 0-6 |
| ALTRO | 0-1 |
| EDSS | 0-10 |

Kurtzke. Neurology (1983)

EDSS



10 Morte per SM

9-9.5 Completamente dipendente



8 - 8.5 Costretto a letto o alla sedia; necessita di aiuto per la cura di sé

7- 7.5 Costretto alla sedia



6 - 6.5 Necessita di appoggio per deambulare

5 - 5.5 Aumento delle limitazioni nelle capacità deambulatorie



4-4.5 Disabilità moderata

3-3.5 La disabilità è lieve o moderata

2-2.5 La disabilità è minima

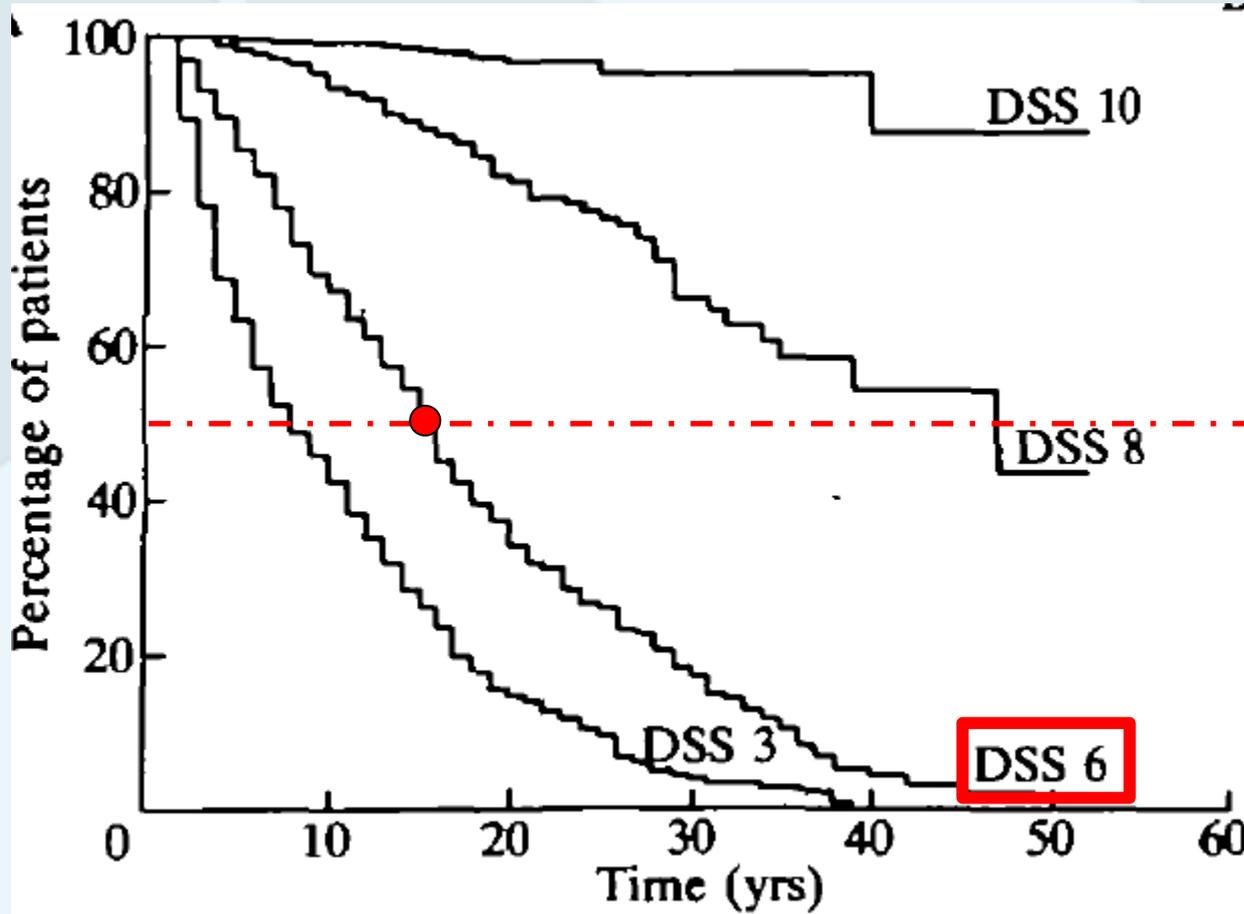
1-1.5 Nessuna disabilità

0 Esame neurologico normale

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI MANIFESTA?

STORIA NATURALE DELLA SM

Livelli di disabilità neurologica e durata di malattia



SCLEROSI MULTIPLA: QUALE PROGNOSSI?

Fattori prognostici

FAVOREVOLI

- Sesso femminile
- (Età esordio < 40 anni)
- Esordio visivo/sensitivo
- Basso numero di ricadute
- Completo recupero da ricadute
- Assenza di danno cognitivo
- < n. bande oligoclonali
- Bassi livelli di neurofilamenti
- Normale dosaggio vitamina D/non fumo
- Potenziali evocati normali
- OCT normale
- Basso carico lesionale
- Assenza di atrofia
- Assenza di lesioni sottotentoriali e/o spinali
- Assenza di lesioni corticali

demografici

clinici

biologici

strumentali

RM

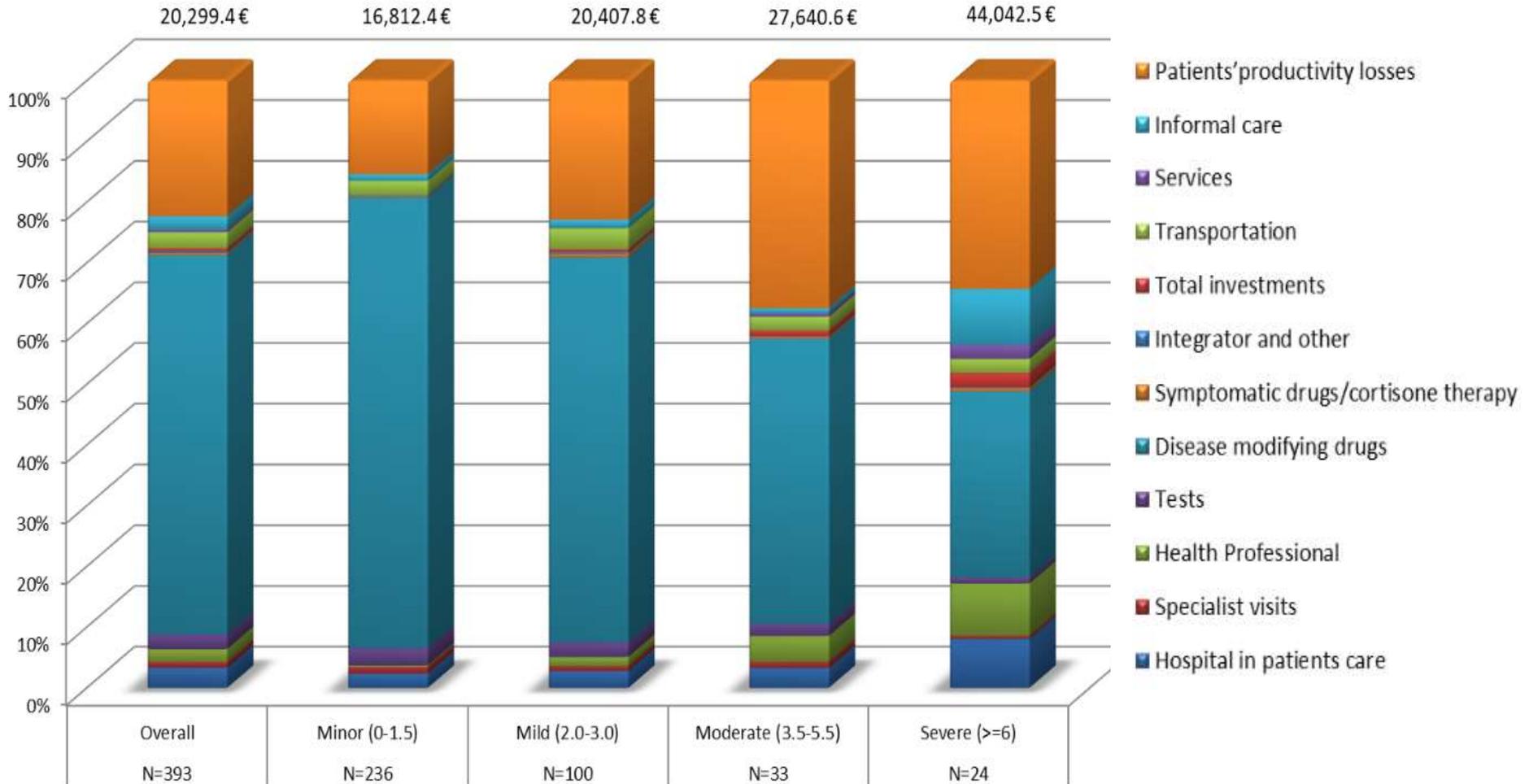
SFAVOREVOLI

- Sesso maschile
- (Età esordio > 40 anni)
- Esordio motorio/sfinterico
- Elevato numero di ricadute
- Incompleto recupero da ricadute
- Presenza di danno cognitivo
- > n. bande oligoclonali
- Elevati livelli di neurofilamenti
- Basso dosaggio vitamina D/fumo
- Potenziali evocati alterati
- OCT alterata
- Elevato carico lesionale
- Presenza di atrofia
- Presenza di lesioni sottotentoriali e/o spinali
- Presenza di lesioni corticali

SCLEROSI MULTIPLA: QUALE IMPATTO?

The economic impact of comorbidity in multiple sclerosis Neurological Sciences (2023)

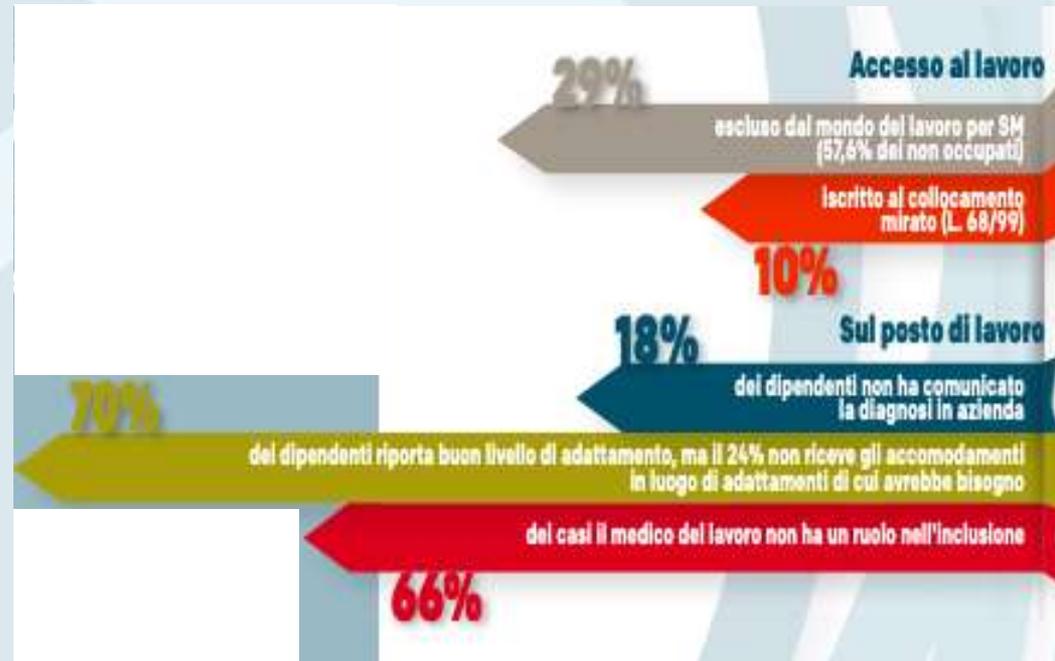
Michela Ponzio¹ · Maria Cristina Monti² · Giulia Mallucci³ · Paola Borrelli^{2,4} · Sara Fusco³ ·
 Andrea Tacchino¹ · Giampaolo Brichetto^{1,5} · Livio Tronconi^{6,7} · Cristina Montomoli² · Roberto Bergamaschi³



Total mean annual cost per patient by disability levels (N = 393)

SCLEROSI MULTIPLA: QUALE IMPATTO?

Il tasso di occupazione delle persone con SM intervistate (1325) è simile a quello nazionale, ma ...



Oltre la metà (**57,6%**) di chi non lavora indica di essere stato **escluso a causa della SM** o della mancanza di adattamenti.

I lavoratori dipendenti riportano in maggioranza un buon livello di adattamento nelle aziende, ma circa **1 su 4 ha bisogno di accomodamenti** che non riceve.

Il ruolo del **medico del lavoro** è spesso marginale.

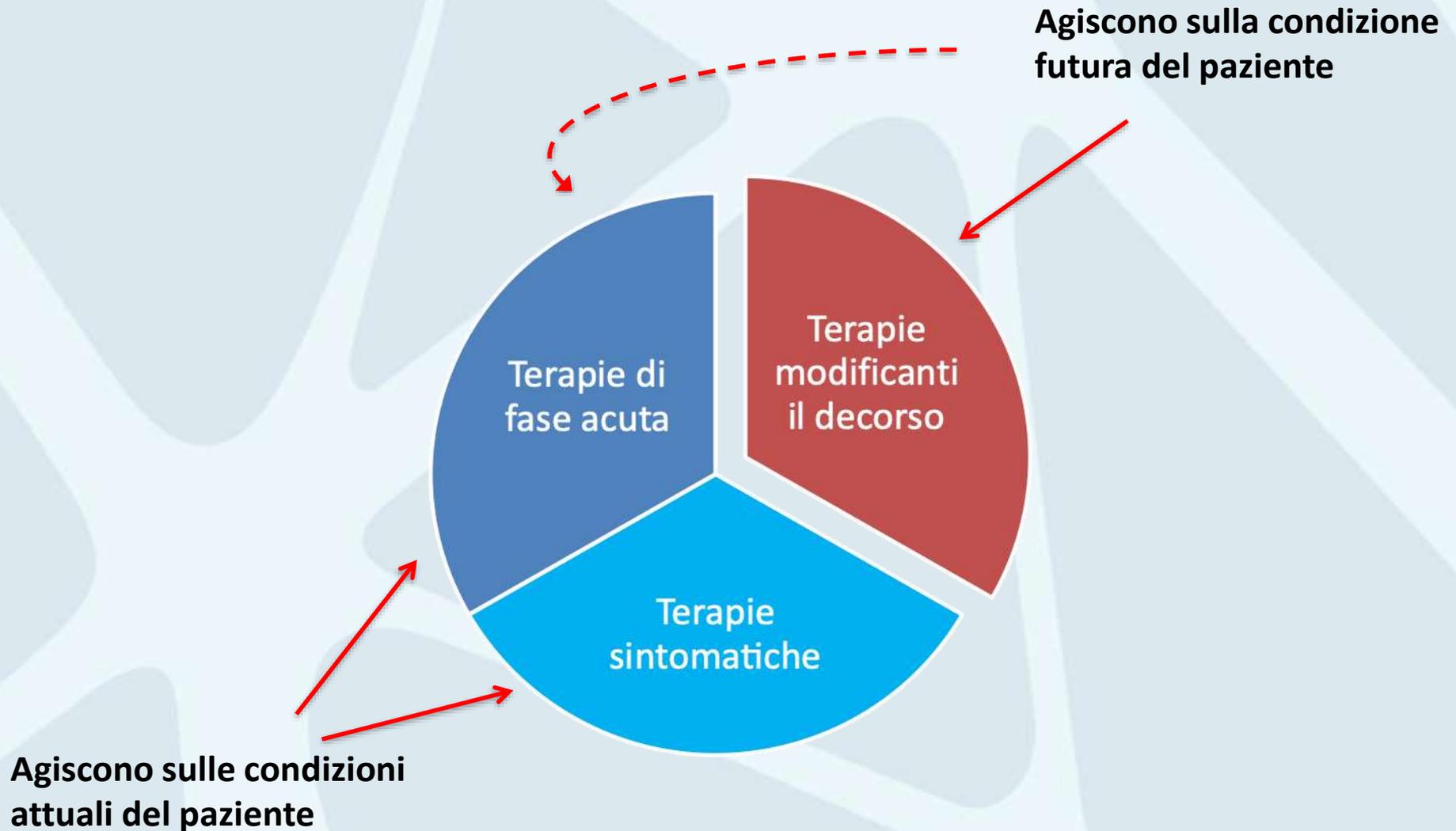
SCLEROSI MULTIPLA: QUALE IMPATTO?



Più di 1 lavoratore con SM su 3 si sente molto realizzato sul lavoro, ma più di 1 su 5 lo fa solo per il reddito.

Oltre metà sente il rischio di perderlo, soprattutto tra i lavoratori più anziani (72% tra gli over 55). Il 30% teme che non riuscirebbe a trovarne un altro, specie i più giovani (37% tra gli under 35), che sono anche quelli che temono di più per le possibilità di carriera (21%).

SCLEROSI MULTIPLA: COME SI CURA?



Terapia della fase acuta

Corticosteroidi

- Metilprednisolone, e.v. 1 g/die x 5-6 giorni (Barnes et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985)
- Metilprednisolone, e.v. 2 g/die x 5 giorni (Oliveri et al, Neurology 1998)
- Metilprednisolone, orale 500 mg/die x 5 giorni + scalo in 10 giorni (Sellebjerg et al, Neurology 1998)
- Metilprednisolone, orale 48 mg/die x 7 giorni, 24 mg/die x 7 giorni, 12 mg/die x 7 giorni (Barnes et al, Lancet 1997)
- Desametasone i.m. 8 mg/die x 7 giorni, 4 mg x 4 giorni, 2 mg x 3 giorni (La Mantia et al, Eur Neurol 1994)

Terapie sintomatiche

Spasticità

Tremore

Fatica

Disturbi sfinterici

Dolore

Disturbi del tono dell'umore

Decadimento cognitivo

Terapie modificanti il decorso di malattia

Date of issue of EU marketing authorization

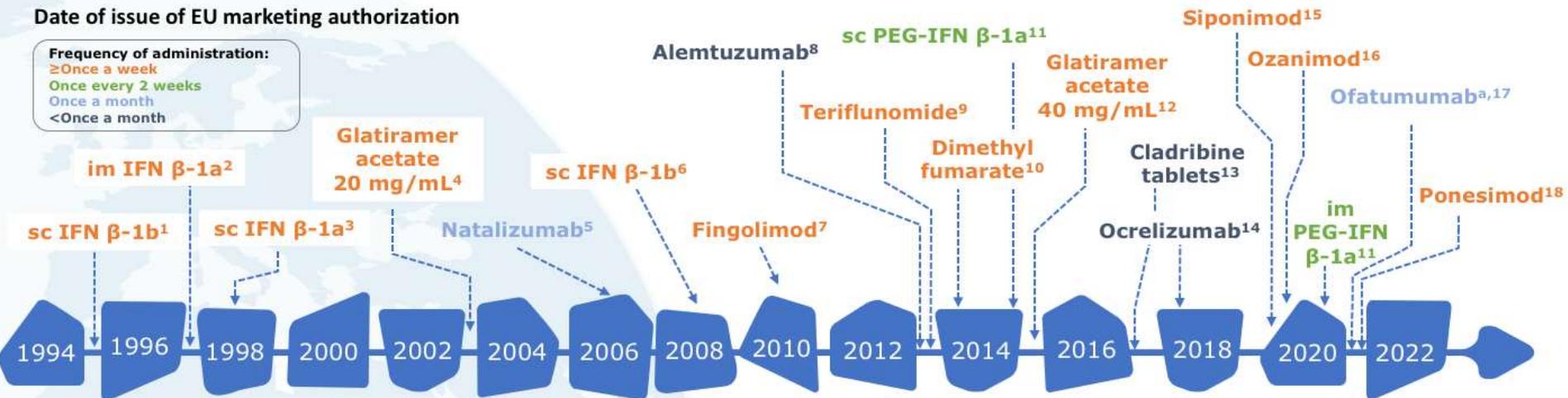
Frequency of administration:

≥Once a week

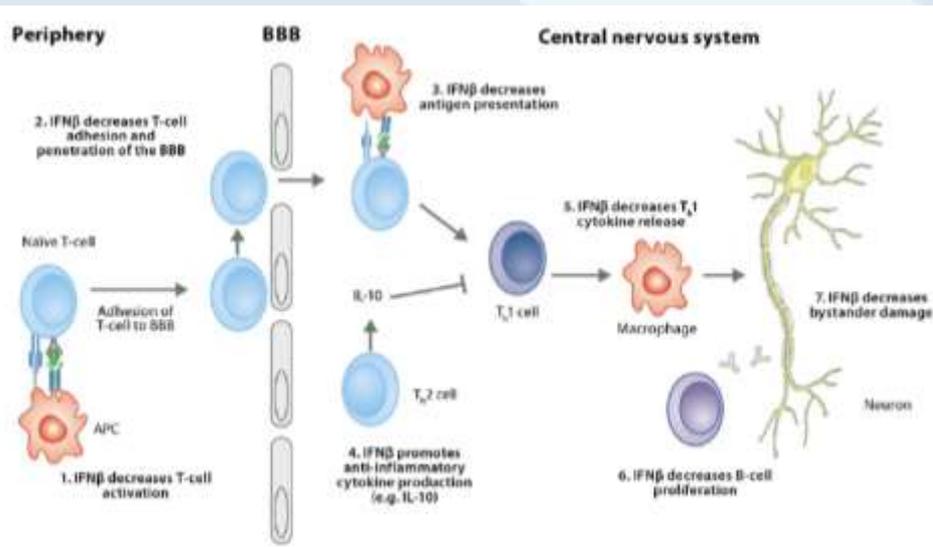
Once every 2 weeks

Once a month

<Once a month

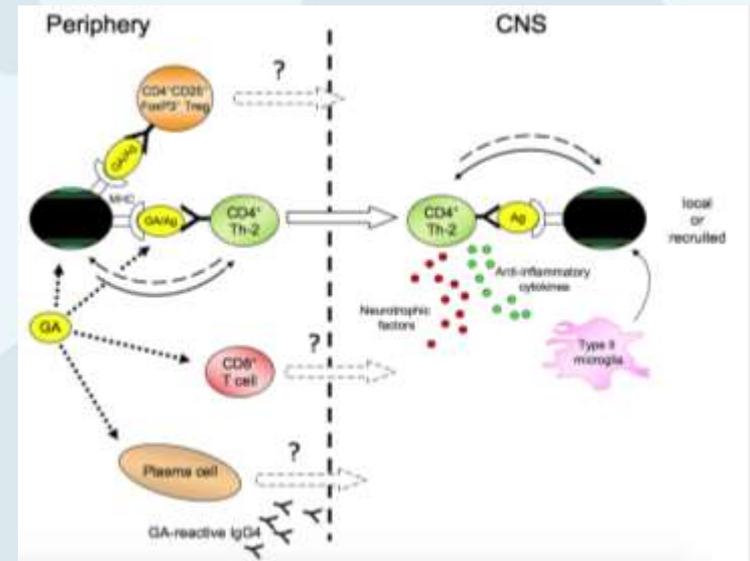


Interferon-Beta MoA

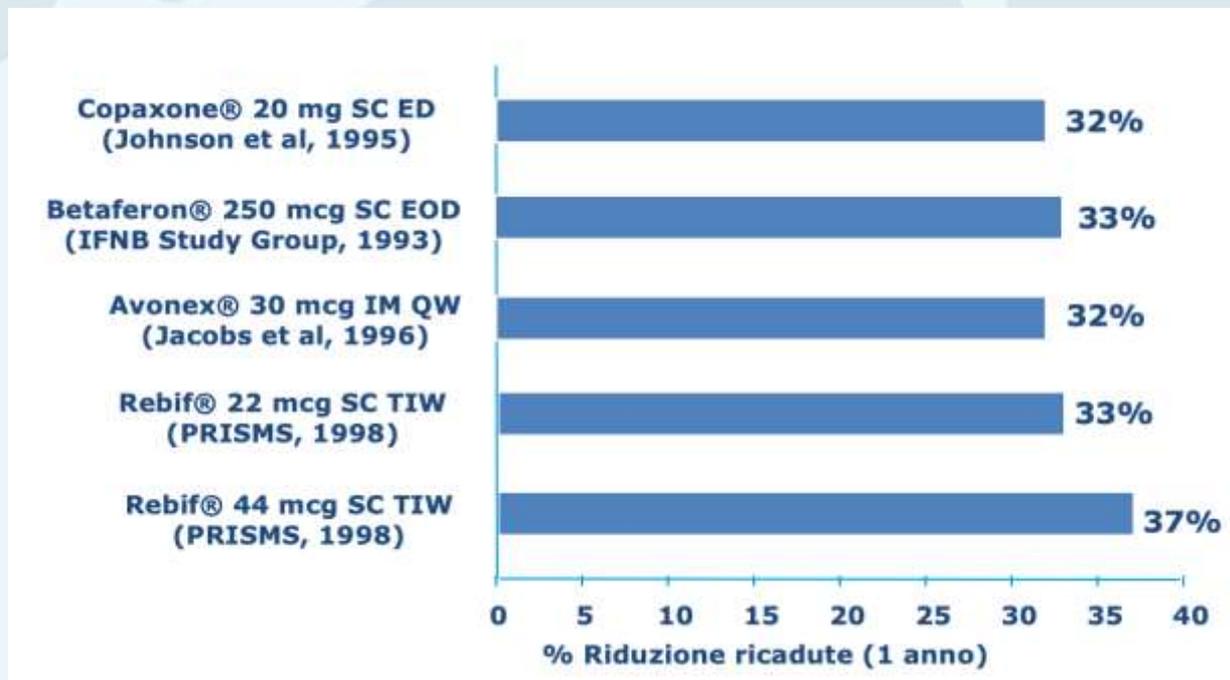


Ag=antigen; APC=antigen presenting cell; BBB=blood-brain barrier; IFN=interferon; IL=interleukin; MMP=matrix metalloproteinase; MS=multiple sclerosis; Th=T helper cell
 Figures adapted from Warril H et al. Expert Opin Investig Drugs 2005;12:665-712

Glatiramer Acetate MoA

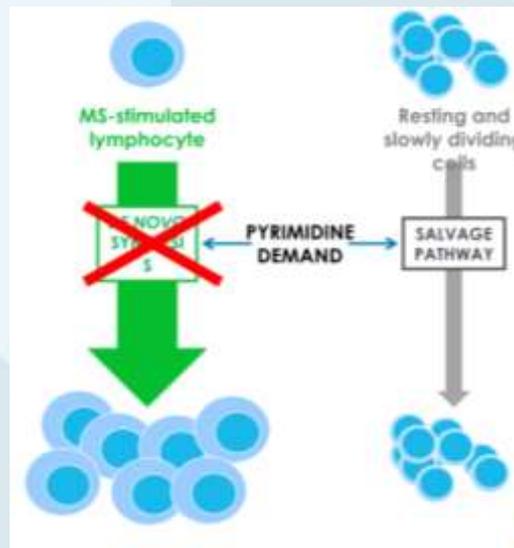


Weber et al. Neurotherapeutics (2007)



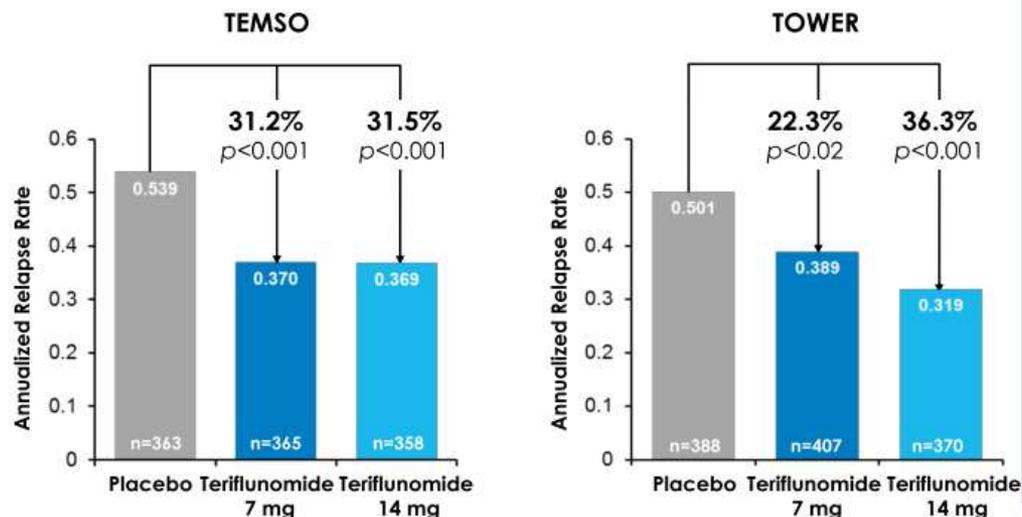
Teriflunomide

- Metabolita attivo della Leflunomide già approvata per il trattamento della AR
- Inibitore della sintesi della pirimidina
- Attività antiproliferativa



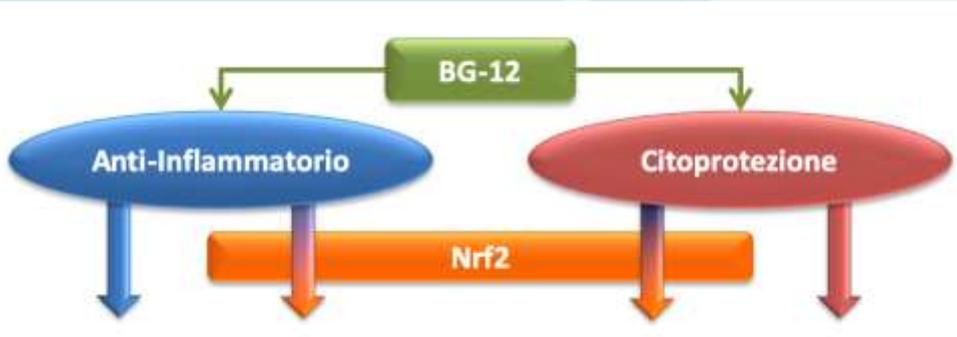
1. Claussen M and Korn T. Clin Immunol. 2012;142:49-56; 2. Gold R and Wolinsky JS. Acta Neurol Scand. 2011;124:75-84; 3. Warnke C et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:333-340

TEMPO and TOWER: Annualized Relapse Rates



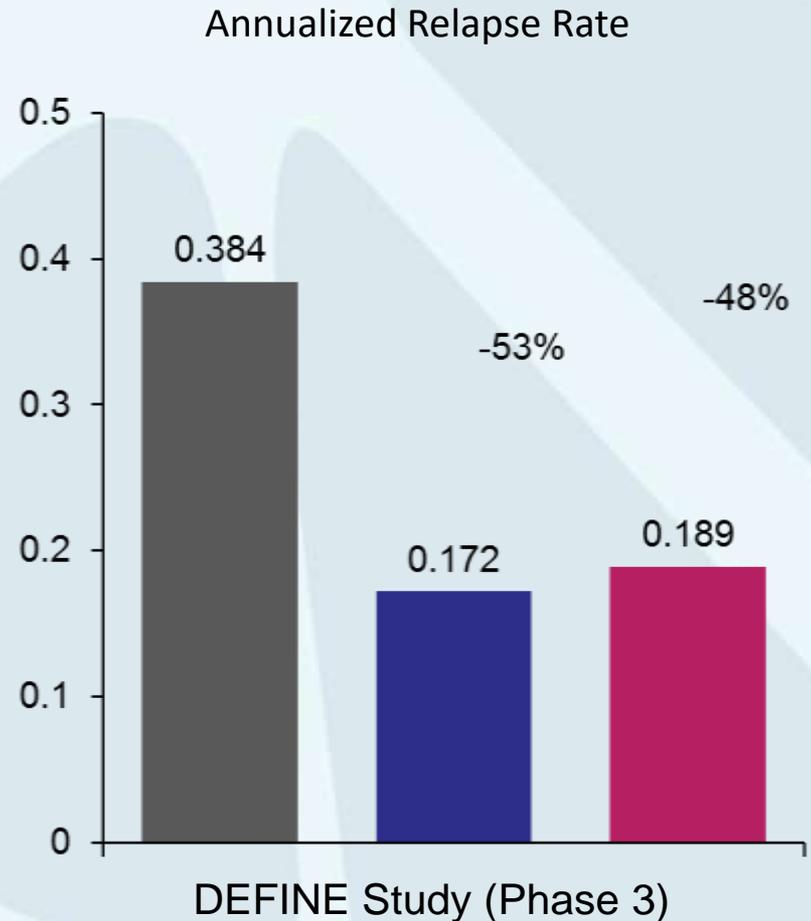
1. O'Connor P et al. N Engl J Med. 2011;365:1293-1303; 2. Kappos L et al. Mult Scler J. 2012;18:9-53. Modified intent-to-treat populations

Dimetilfumarato (BG-12)



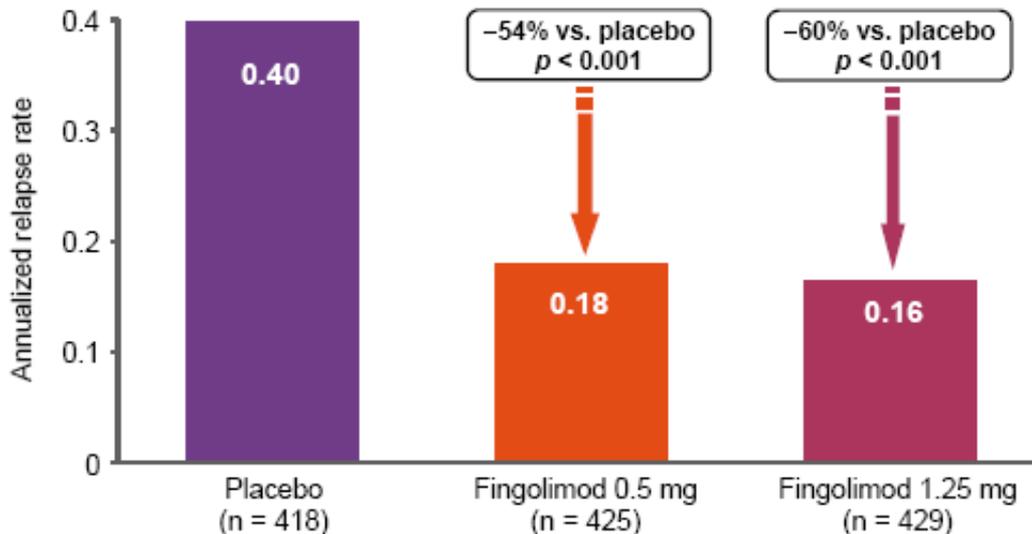
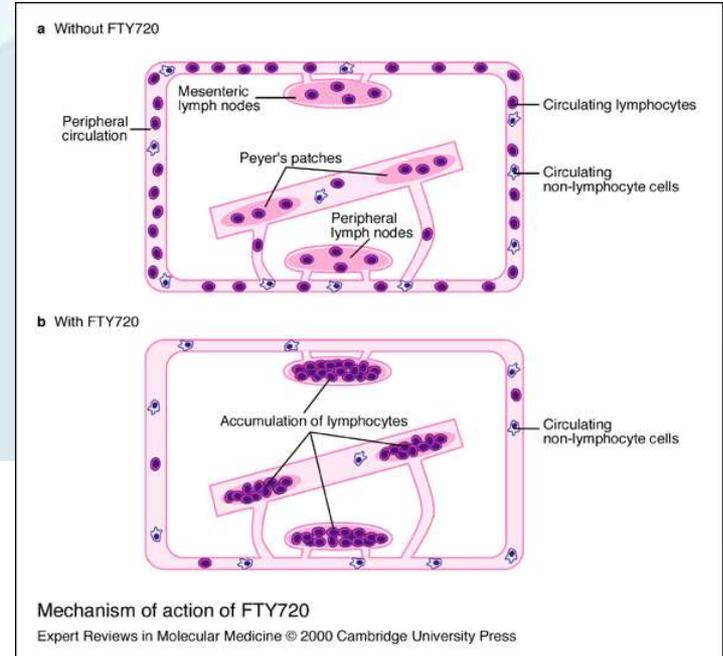
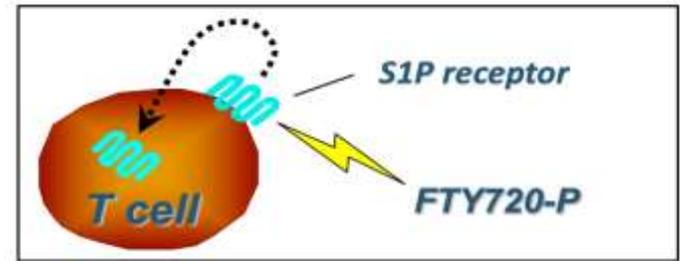
- Regola l'omeostasi autoimmune
- Riduce la produzione di citochine proinfiammatorie
- Riduce l'attivazione di macrofagi, microglia e astrociti.
- Riduce l'infiltrazione di cellule immunitarie nel SNC
- Shifta l'equilibrio Th1/Th2/Th17 verso un fenotipo anti-infiammatorio
- Aumenta l'integrità BBB
- Aumenta la capacità antiossidante
- Protegge dallo stress ossidativo
- Aumenta la funzione mitocondriale
- Fornisce una potenziale protezione contro diversi meccanismi neurodegenerativi
 - Stress ossidativo
 - Demielinizzazione
 - Eccitotossicità

Nrf2=nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 factor 2; NFκB=nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; CNS=central nervous system; Th=T-helper cell; BBB=blood-brain barrier; Ca⁺⁺=calcium



Fingolimod

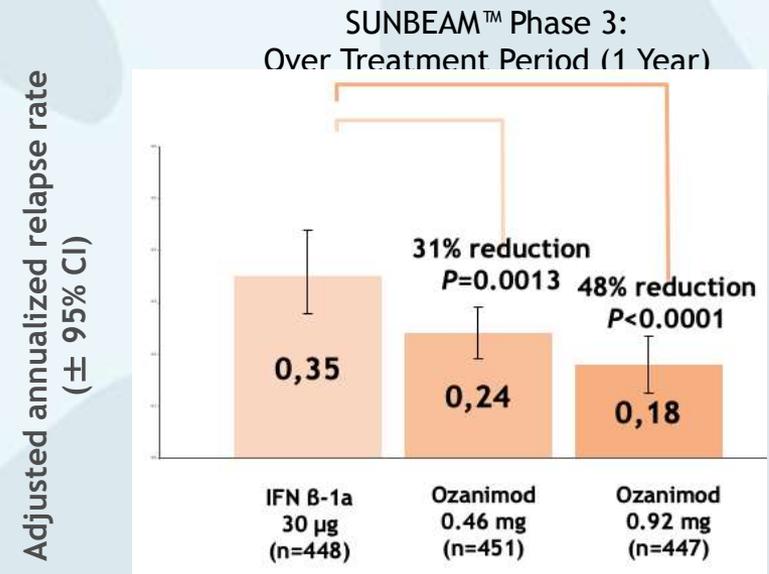
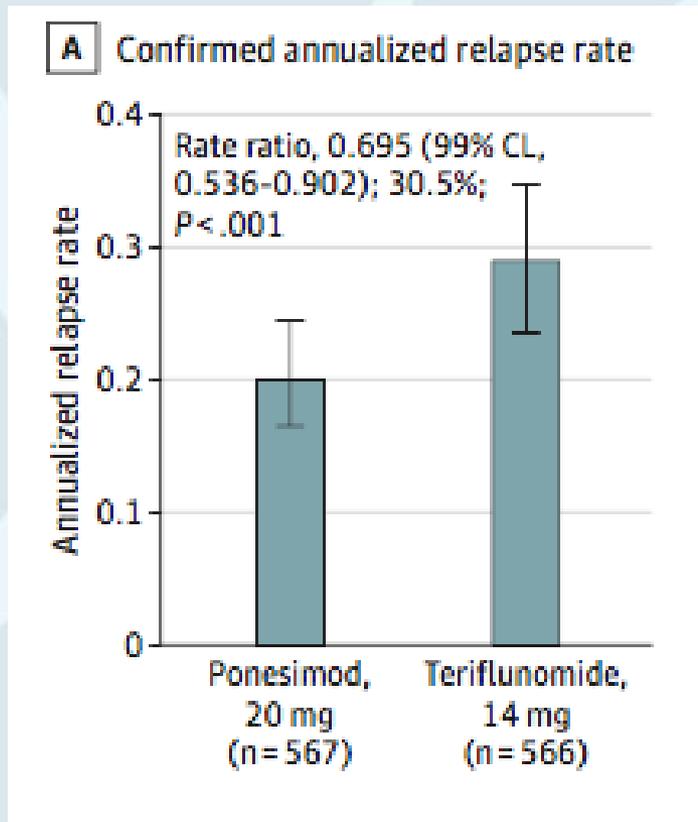
- Agonista recettoriale della sfingosina-1-fosfato (S1P) \Rightarrow internalizzazione di S1P
- I linfociti T e B richiedono l'attivazione di S1P per migrare dai linfonodi periferici al circolo sistemico
- Sequestro dei linfociti nei linfonodi
- Non effetti sulla induzione e sulla proliferazione linfocitaria, né sulla funzione di memoria



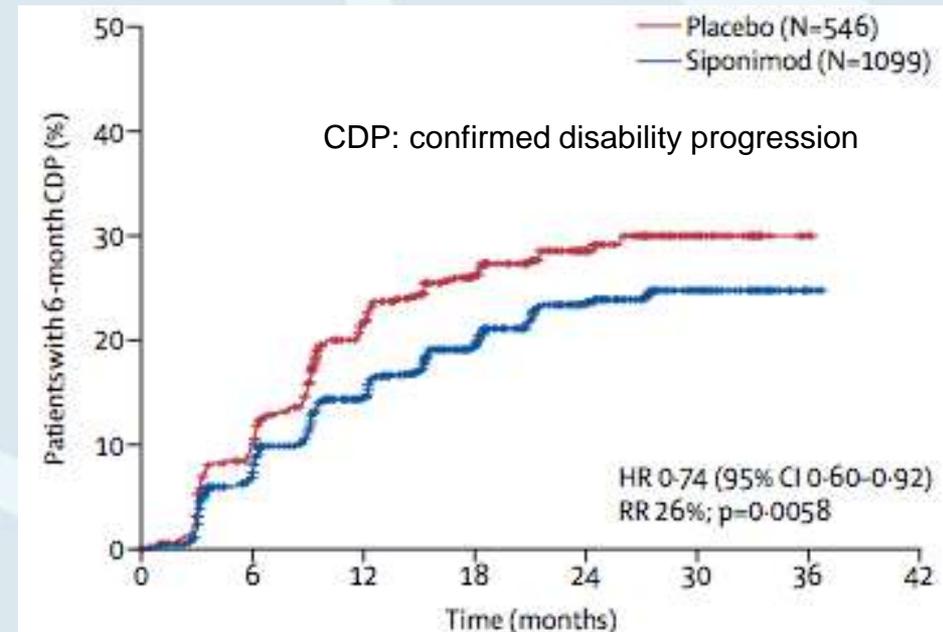
Kappos et al, NEJM 2010

Ozanimod – Ponesimod -Siponimod

Ozanimod, Ponesimod and Siponimod are oral **selective** S1P receptor modulator designed to target the receptor subtypes **S1PR1** (while **Fingolimod is a nonselective** S1P receptor modulator), causing internalization of the S1P1 receptors



Cohen JA, et al. Lancet Neurol. 2019

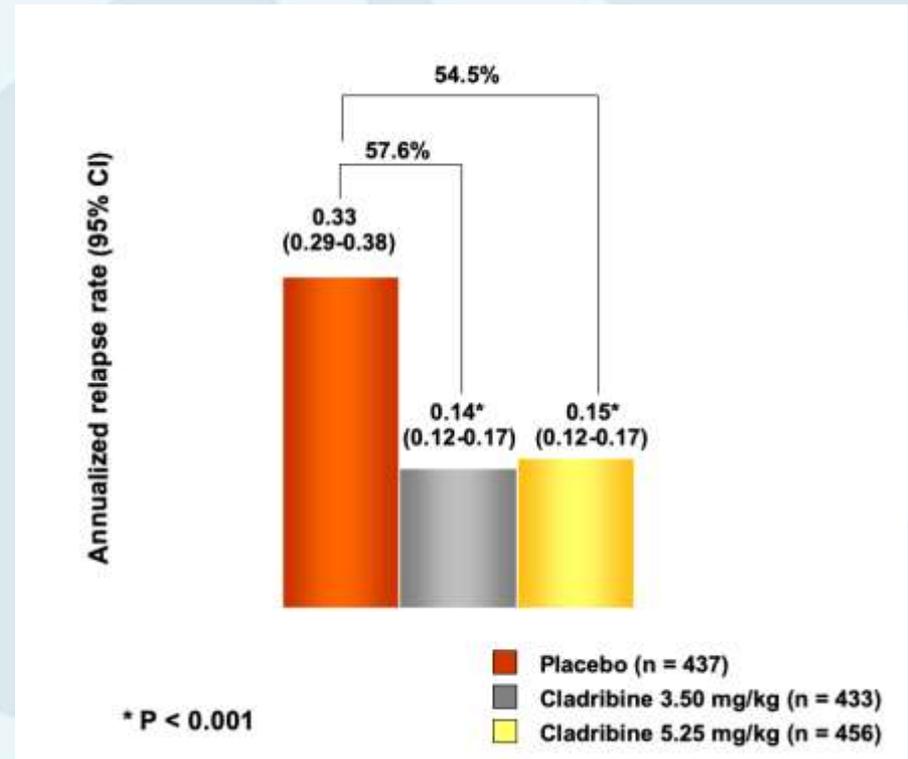
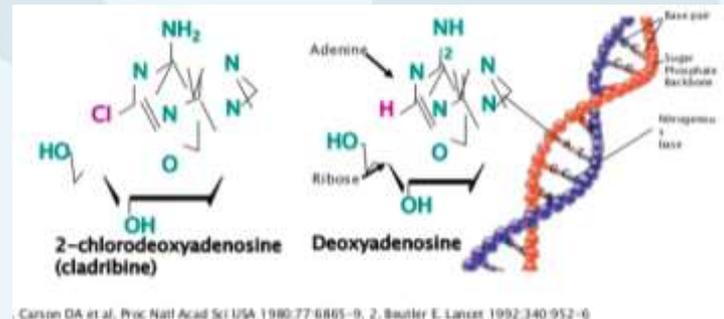


Kappos L et al. Lancet. 2018; 391(10127):1263-1273

Cladribine

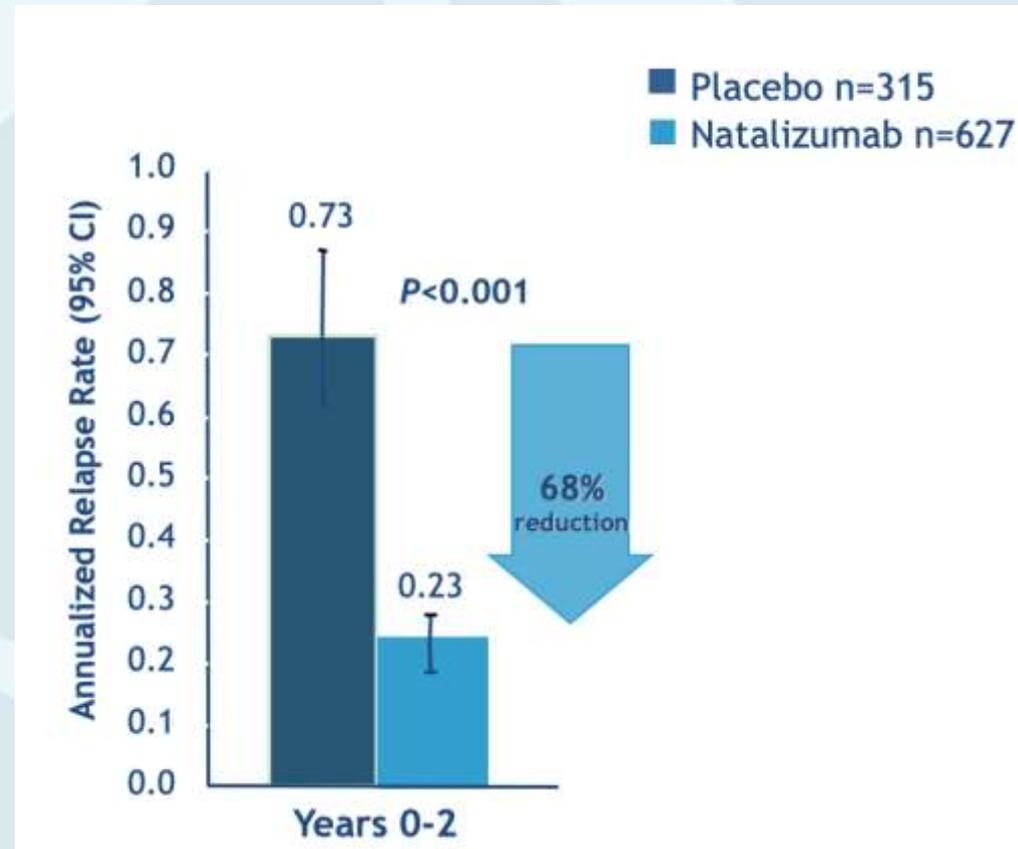
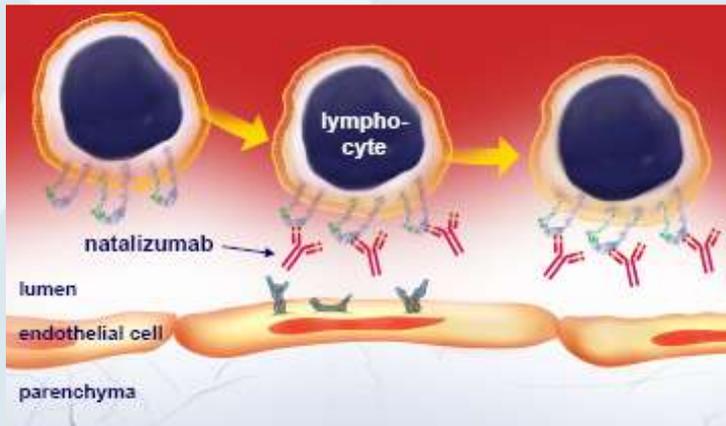
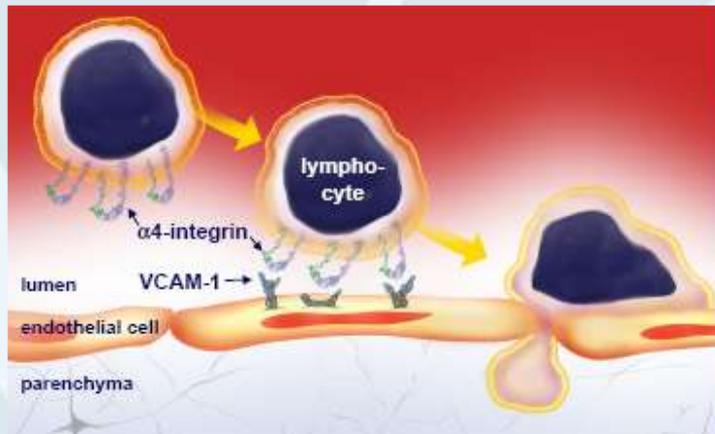
Synthetic purine analog

- Accumulates and is incorporated into the **DNA of lymphocytes**
- Selectively induces **apoptosis** in dividing and non-dividing **lymphocytes**
- Sustained reduction in lymphocyte subtypes (**CD4+ T cells, CD8+ T cells and B cells**)
- Relatively transient effects on other immune cells such as neutrophils and monocytes
- **Reduces levels of pro-inflammatory chemokines**
- **Crosses the blood brain barrier** - CSF concentration = 25% of plasma



Natalizumab

- Inibitore selettivo di molecole di adesione: anticorpo monoclonale contro la alfa-4 integrina
- Riduce il passaggio delle cellule infiammatorie attraverso la BEE

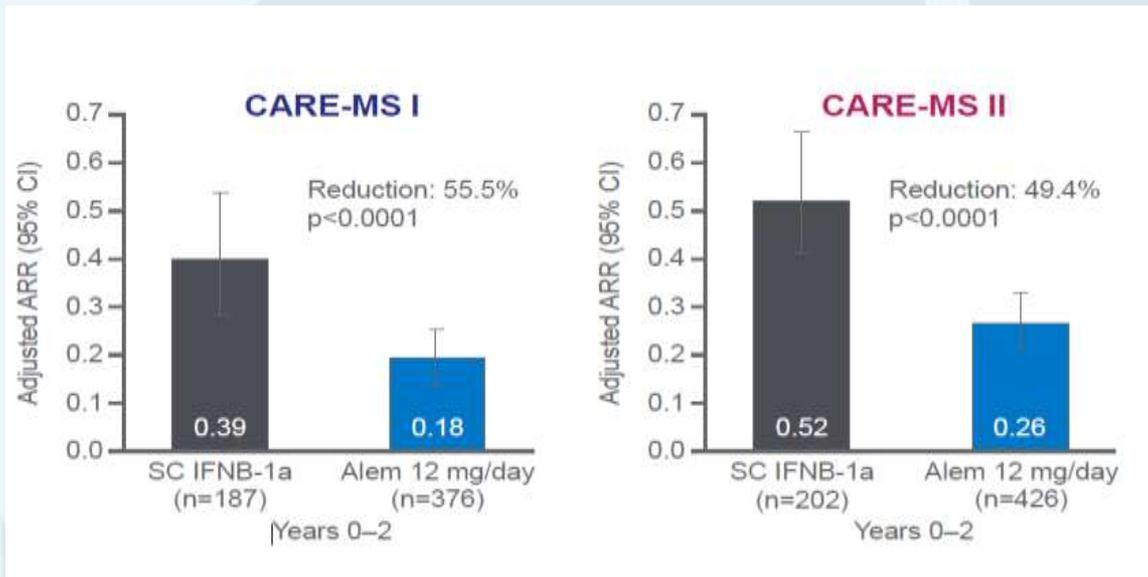
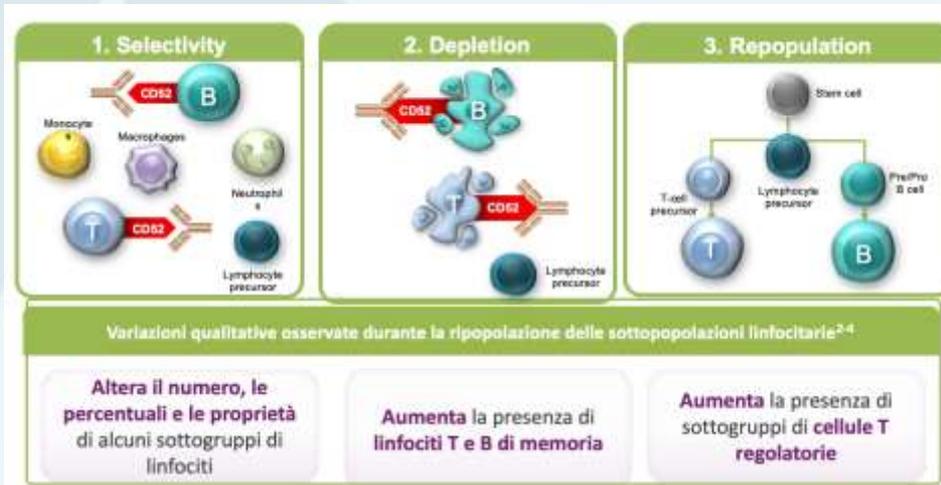


Polman CH, et al. N Engl J Med. 2006

Alemtuzumab

Ab monoclonale umanizzato contro CD52 presente ad alte concentrazioni sui linfociti B e T

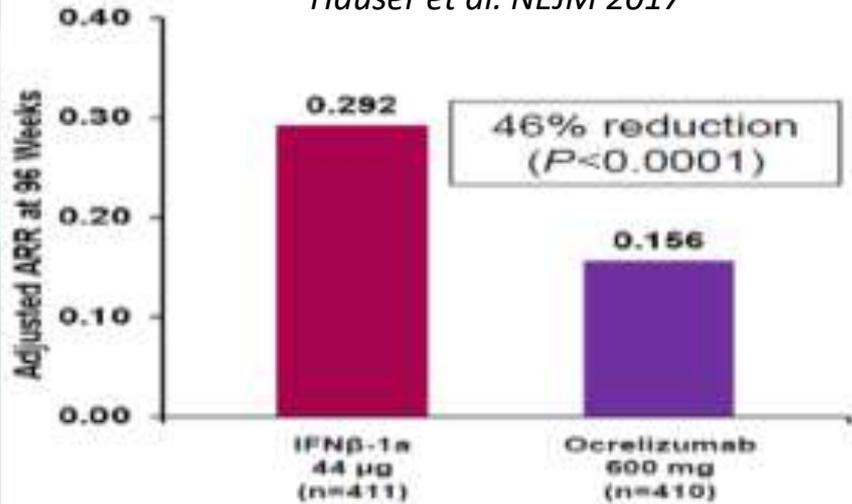
Azione: citolisi delle cellule del sistema immunitario



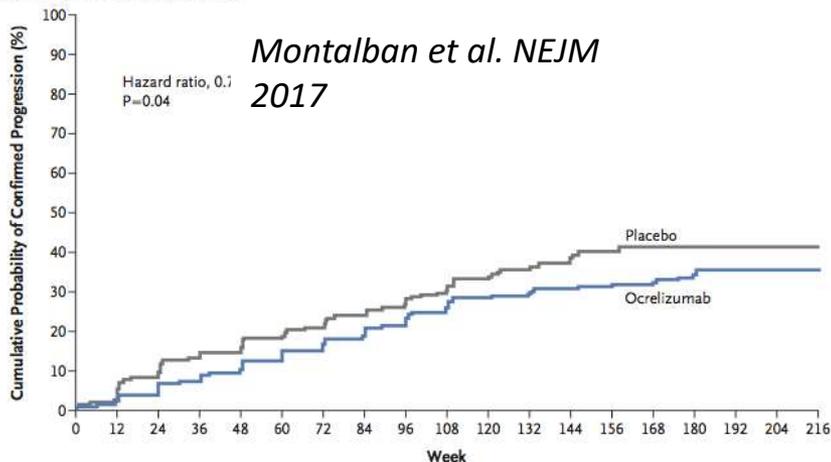
Ocrelizumab e Ofatumumab

- Ab monoclonali umanizzati **diretti contro antigene CD20** sulle cellule B CD20+, considerate tra le principali responsabili del danno della mielina e dell'assone.
- **Ocrelizumab** è la prima terapia per le forme PP di SM.
- **Ofatumumab** è la prima terapia rivolta alle cellule B che può essere auto-somministrata (sottocutanea una volta al mese)

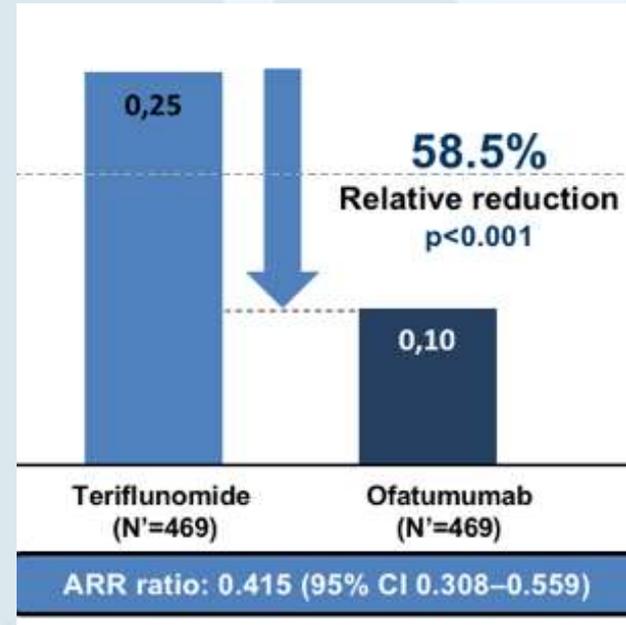
Hauser et al. NEJM 2017



24-Wk Confirmed Disability Progression



Montalban et al. NEJM 2017



Hauser SL, et al. 2020 N Engl J Med 2020

Farmaci a relativamente bassa efficacia (IFN, GA, Ter, DMF)

Riduzione del tasso di
ricadute: ~ 30-50%

Rarissimi eventi avversi
severi



Farmaci ad alta efficacia (S1P, Nat, Ale, Ocre, Ofa, Clad)

Riduzione del tasso di
ricadute: ~ 60-80 %

Eventi avversi severi:
infezioni, malattie
disimmuni, cardiopatie,
epatopatie, vasculopatie

EFFICACIA



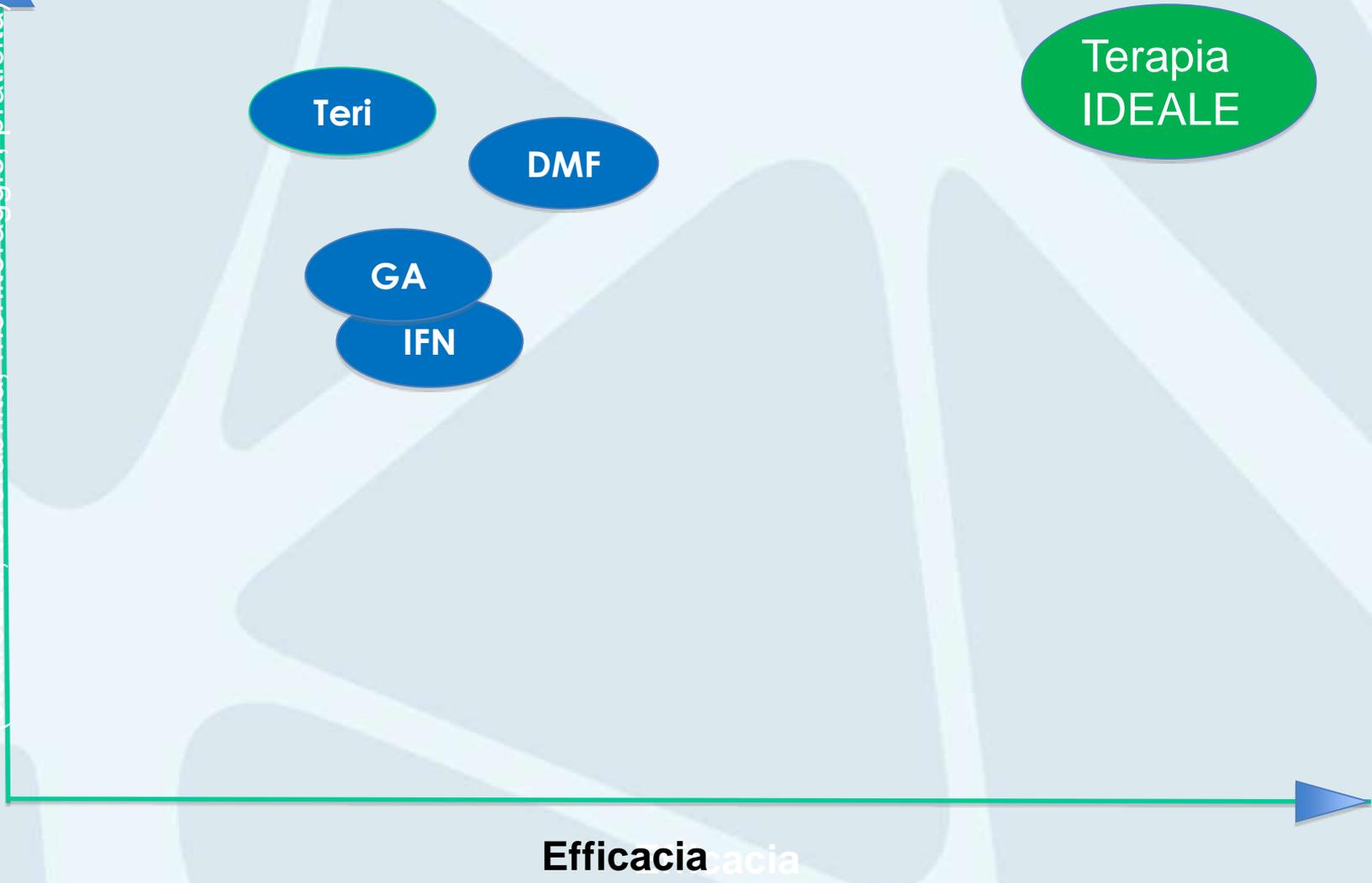
SICUREZZA

Facilità di gestione della terapia
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)

Efficacia

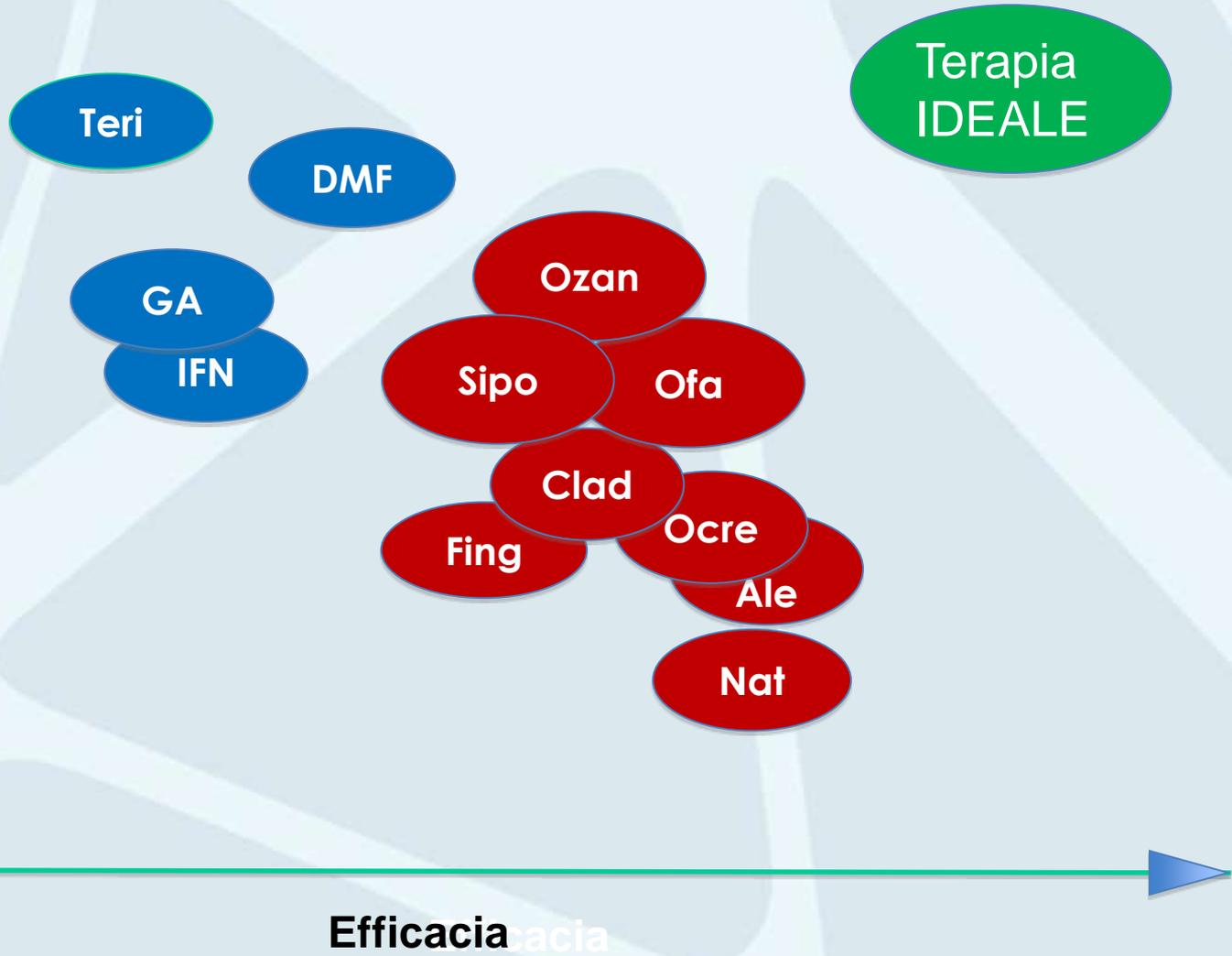
Terapia
IDEALE

Facilità di gestione della terapia
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)

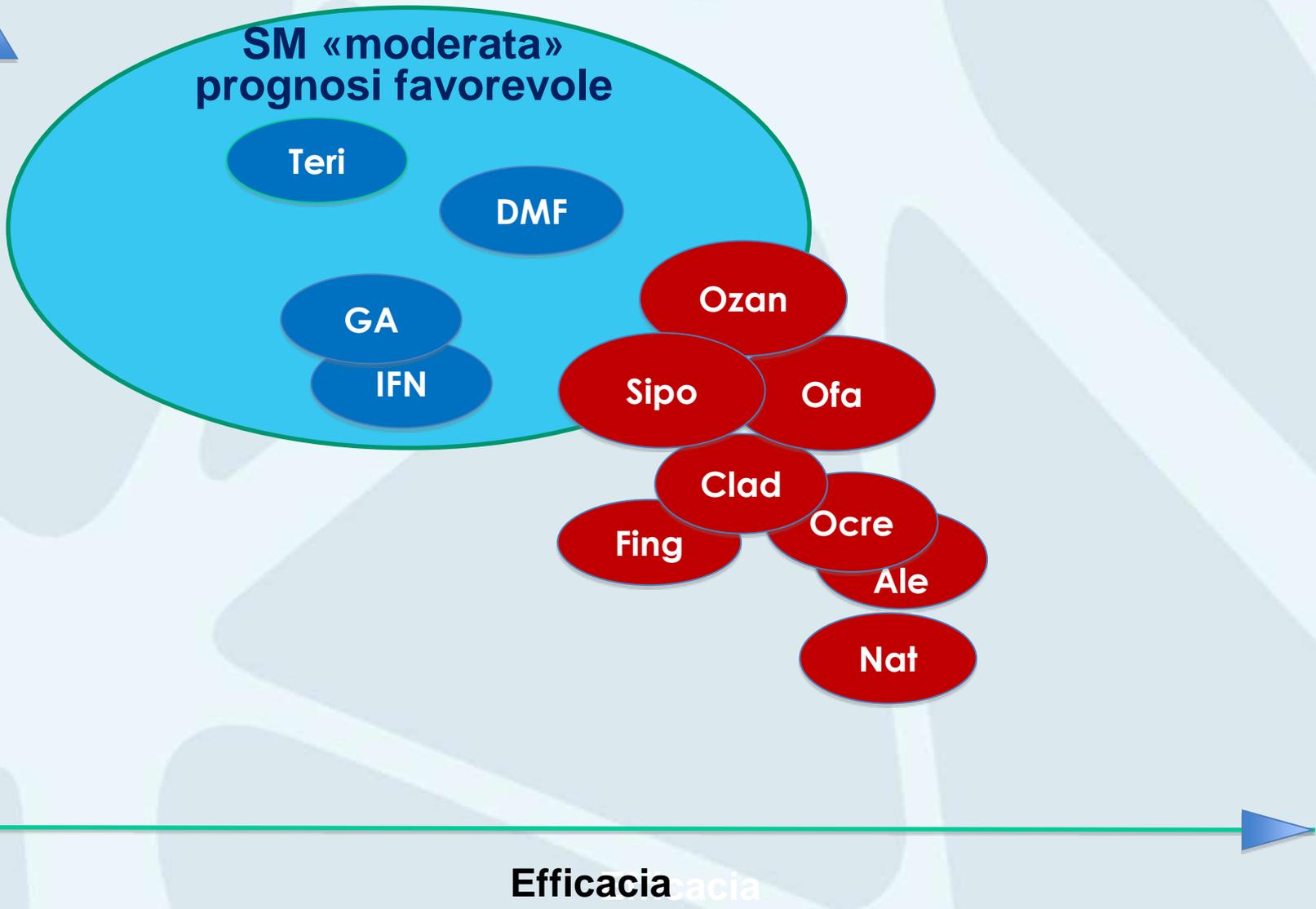


Efficacia

Facilità di gestione della terapia
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)

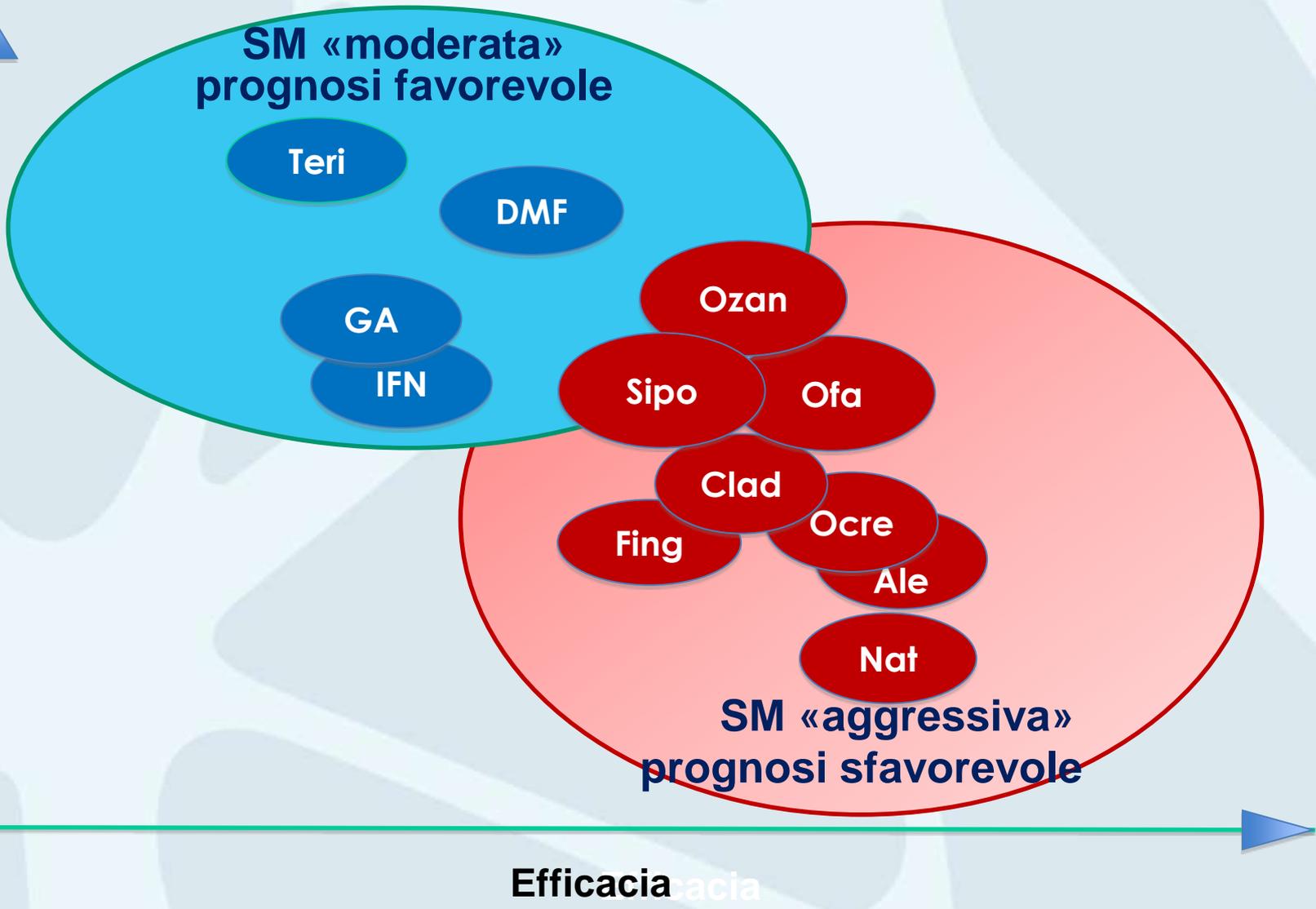


Facilità di gestione della terapia
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)

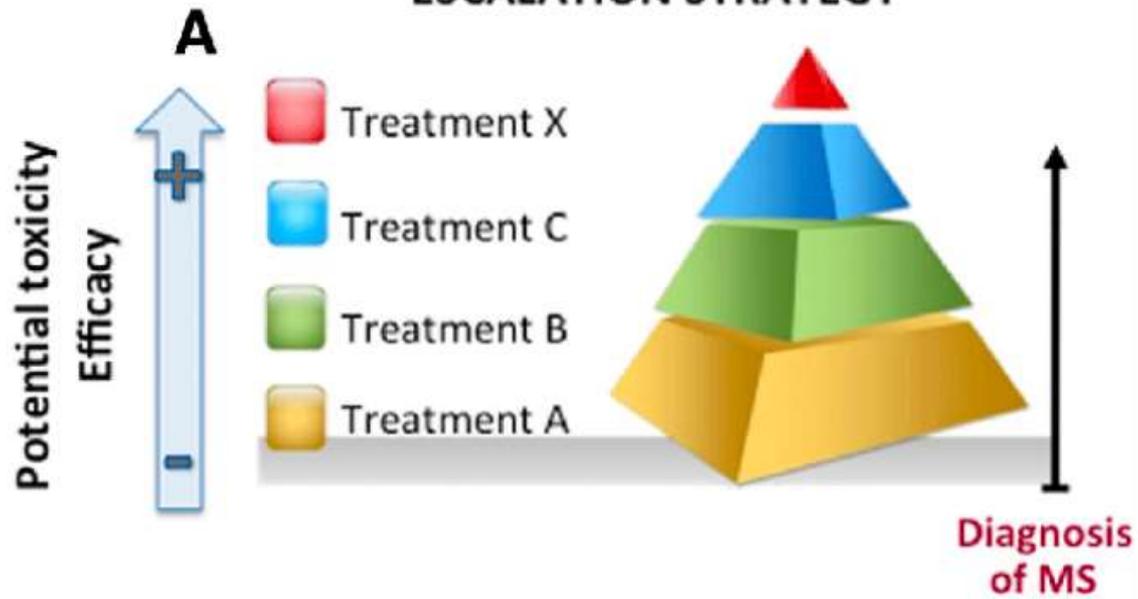


Efficacia

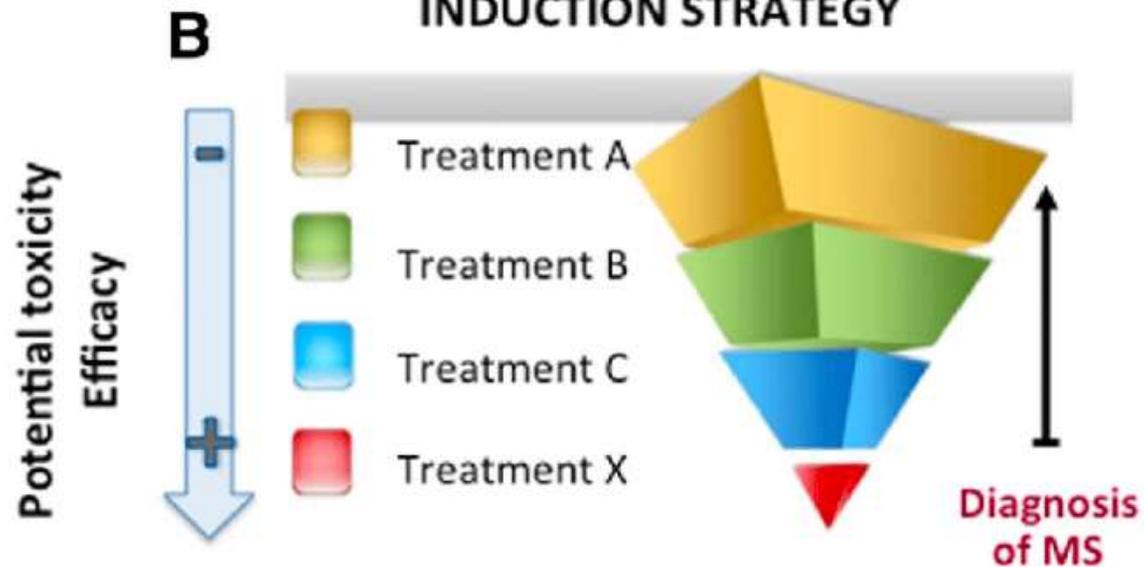
Facilità di gestione della terapia
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)
(sicurezza, tollerabilità, monitoraggio, praticità)



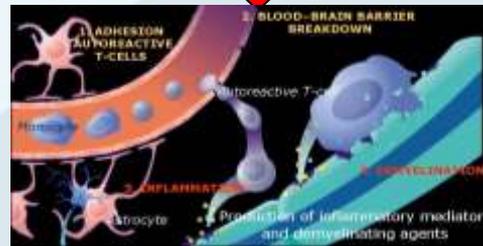
ESCALATION STRATEGY



INDUCTION STRATEGY



La Sclerosi Multipla è una malattia modificabile?



EVITARE il fumo
FAVORIRE alimentazione «sana»
FAVORIRE l'esposizione al sole
FAVORIRE l'attività fisica
RIDURRE l'inquinamento

