



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**SCLEROSI MULTIPLA
E GRAVIDANZA
STUDIO CLINICO
OSSERVAZIONALE**

Relatore: Chiar.mo
Marco Bartolini

Tesi di Laurea di:
Martina Serini

A.A. 2018/2019

INDICE

1.LA SCLEROSI MULTIPLA	3
1.1 - Definizione	3
1.2 - Cenni storici	3
1.3 - Epidemiologia	5
1.4 - Eziopatogenesi	6
1.5 - Aspetti neuropatologici	10
1.6 - Clinica	14
1.7 - Varianti cliniche	18
1.8 - Prognosi	20
1.9 - Diagnosi	22
1.10 - Diagnosi Differenziale	26
1.11 - Terapia	26
2. GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA	31
2.1 - Studio Confavreux	31
2.2 - Farmaci e gravidanza	33
3.STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE	37
3.1 - Scopo dello studio	37
3.2 - Materiali e metodi	37
3.3 - Analisi dei dati	37
3.4 - Discussione	39
4. CONCLUSIONI	41
5. BIBLIOGRAFIA	43

INTRODUZIONE

1. LA SCLEROSI MULTIPLA

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica caratterizzata da un'inflammatione del sistema nervoso centrale, acquisita e multifocale, su base autoimmunitaria a cui si accompagnano demielinizzazione, gliosi e perdita neuronale. La patologia colpisce più frequentemente il sesso femminile in età fertile (20-40 anni), il periodo della vita durante il quale si pensa di formare una famiglia, e per tale motivo è naturale che molte donne si interrogino sulla scelta di avere figli. Al momento della diagnosi, la gravidanza è una delle maggiori preoccupazioni nelle pazienti, le loro paure consistono principalmente sulle opzioni di trattamento, sulla possibile interferenza della malattia sulle capacità genitoriali, nel gravare sul partner o di trasmettere la malattia alla progenie

1.1 - Definizione.

La Sclerosi Multipla è una patologia infiammatoria demielinizzante a carico dell'oligodendroglia del SNC, acquisita, multifocale, con una tipica disseminazione spaziale e temporale delle lesioni, a patogenesi presumibilmente autoimmune. [1]

1.2 - Cenni storici.

Il primo caso storico di Sclerosi Multipla documentato risale ad un figlio illegittimo di Giorgio III d'Inghilterra, Augusto d'Este. L'esordio della sua malattia venne descritta, nel 1822, con una neurite ottica che successivamente progredì in una serie di sintomi che sono stati riportati nel dettaglio nel suo diario personale.

La letteratura odierna, tuttavia, attribuisce la prima completa descrizione della SM a Jean Cruveilhier, nel 1835. Successivamente, nel 1838, fu Robert Carswell a dare la prima analisi anatomico-patologica della malattia. Anni più tardi, nel 1856, Valentier individuò una caratteristica propria della SM, ovvero, la sua tendenza a manifestarsi con fasi di esacerbazione e remissione, spesso associati a disturbi psichiatrici e malattie mentali.

Fromann, nel 1864 e Jean Martin Charcot, nel 1868, furono i primi a parlare di demielinizzazione andando a valutare poi la correlazione tra le manifestazioni cliniche e la degenerazione anatomo-patologica, portando così alla definizione della “triade di Charcot” (nistagmo, parola scandita e tremore intenzionale) che sono rimasti per anni i sintomi canonici della SM.

Fu Babinski ad individuare i fondamentali elementi istologici, come l’alta concentrazione macrofagica lungo il decorso assonale denudato del suo rivestimento mielinico, tuttavia, Egli non poté ancora parlare di “demyelinizzazione segmentante” dal momento che nello stesso periodo, Ranvier, aveva scoperto l’esistenza dei “nodi” delle fibre nervose centrali che permettevano la conduzione saltatoria e per tanto non si riusciva a far una distinzione netta tra i due fenomeni.

Con le nuove tecnologie del secolo passato si è cominciato ad approfondire in modo più esaustivo la SM. Da citare, indubbiamente, gli studi di Marburg che si focalizzarono su quella che Egli descrisse come “Sclerosi Multipla Fulminante di tipo Marburg (iperacuta)”, in cui dava l’importanza alla forte degenerazione assonale, e dopo di lui, Dawson, 1916, che stilò quella che anche oggi viene riconosciuta come la descrizione istologica delle lesioni della SM.

Dal punto di vista neurobiologico fu sostanziale il contributo di Raff, il quale si focalizzò sui meccanismi di sviluppo e mantenimento dei neuroni e delle loro strutture di supporto, la glia, determinanti anche nella patogenesi e per il recupero nelle fasi iniziali della SM.

Grazie ad Holmes e alle analisi fisiopatologiche della SM, venne introdotto il concetto secondo cui la demielinizzazione determini un arresto, della conduzione nervosa che sarebbe poi responsabile della perdita di funzione. Da qui si aprirono numerosi studi, soprattutto tra gli anni '40 e '60, quando fu introdotta la RM e la spettroscopia, che permisero di dimostrare come il passaggio delle singole lesioni alla fase di irreversibilità fosse strettamente connesso all’aspetto degenerativo del danno assonale.

Con il passare degli anni c’è stato sempre un maggior affinamento delle tecniche diagnostiche, per esempio, è stata introdotta anche l’analisi del

liquor nel quale sono state ritrovate anomalie patognomoniche come le “paretic colloidal gold curve” e grazie all’immunoisoelettrofocusing si sono individuate le caratteristiche bande oligoclonali di IgG, permettendoci così di raggiungere una sensibilità nell’individuazione della malattia superiore al 90%. Con l’evoluzione e l’affinamento della RM, al giorno d’oggi usufruiamo di indagini diagnostiche strumentali che ci permettono di raggiungere una sensibilità del 95%. [2]

1.3 - Epidemiologia.

La Sclerosi Multipla rientra tra le malattie che si possono gestire ma dalle quali non si può guarire ed è la patologia demielinizzante a maggior frequenza.

Colpisce preferenzialmente soggetti giovani, è la prima causa di invalidità nel giovane adulto, tra i 20 e i 40 anni con un picco massimo verso i 30 anni e con un’incidenza maggiore nel sesso femminile (rapporto donna/uomo 3:1).

La prevalenza della malattia non è uniforme, infatti, è molto più diffusa tra le popolazioni caucasiche, europee e nordamericane, mentre, è molto rara fra gli asiatici e gli africani, inesistente tra esquimesi e bantù.

Il rischio di malattia varia con la latitudine, aumentando man mano che ci si allontana dall’equatore (paesi Anglosassoni: 100-200/100.000; contro regioni tropicali e sub-tropicali:5/100.000), probabilmente la spiegazione è data dalla diversa distribuzione degli aplotipi di DNA mitocondriale tramite cui si sono ricostruite le migrazioni dell’*homo sapiens* fuori dall’Africa dove sarebbe originato. Per quanto attendibile nel suo complesso, il modello usato per lo studio della distribuzione di prevalenza, può essere tenuto in considerazione, anche se con alcune riserve: si fonda su confronti tra tassi di prevalenza stimati in anni lontani tra loro, compresi in un arco temporale di 30-40 anni, su piccole e grandi popolazioni residenti in aree con differente realtà sociali e sanitarie. Per una malattia cronica come la SM, differenze spazio temporali anche grossolane dei tassi di prevalenza anziché esprimere differenze reali di frequenza, possono riflettere sia differenze nella durata della malattia, influenzate dalla storia naturale e dal decorso capriccioso, sia differenze degli standard delle

prestazioni assistenziali territoriali, che variano considerevolmente nelle diverse realtà regionali, condizionando anche l'accessibilità alle fonti di riferimento dei dati e limitando così l'accuratezza della rilevazione, che può facilmente esitare in una distorsione degli studi con sottostima finale. Quindi il modello di distribuzione della SM latitudine-correlato non è facilmente applicabile, ad esempio, alla realtà europea, specie nel contesto dell'Europa Meridionale di cui l'Italia fa parte ed in cui si riscontrano diverse eccezioni. I Paesi di questa regione, erano infatti precedentemente considerati zona a basso rischio, mentre studi epidemiologici più aggiornati e svolti con metodiche più obiettive, hanno ricollocato l'Italia in una zona a prevalenza medio-alta (50/100.000), con incidenza di 2-4 nuovi casi/anno/100.000 e con assenza del supposto gradiente Nord-Sud, visto che le regioni più colpite sono la Sicilia e soprattutto la Sardegna (prevalenza: 140/100.000).

I dati attualmente disponibili confermano che la SM è disseminata tra i caucasici in aggregazioni spaziali e a frequenze diverse, anche nell'ambito delle stesse aree geografiche: la malattia è mutevole e fluida nel suo comparire nel tempo, probabilmente in relazione a variazioni ambientali e socio-culturali, che caratterizzano la storia delle singole comunità. [3]

1.4 - Eziopatogenesi.

Nell'ambito delle malattie che interessano il Sistema Nervoso Centrale (SNC) la Sclerosi Multipla rientra nelle patologie infiammatorie che colpiscono la mielina. La mielina è una complessa miscela di sostanze grasse (colesterolo, fosfolipidi e cerebrosidi), proteine e acqua, che vanno a costituire gli strati di membrana plasmatica delle cellule di Schwann o delle cellule oligodendrogliali, le quali si avvolgono a spirale intorno agli assoni andando a formare una guaina di rivestimento di fondamentale importanza per la conduzione dell'impulso nervoso in quanto costituisce un sistema isolante che permette la trasmissione dell'impulso elettrico lungo la fibra nervosa. Nel Sistema Nervoso Periferico le fibre mieliniche sono avvolte dalle cellule di Schwann, mentre, nel Sistema Nervoso centrale la guaina è costituita dalle cellule oligodendrogliali. La funzione principale della mielina, a livello assonale, è quella di permettere la

conduzione saltatoria, ovvero, una conduzione rapida ed efficiente caratterizzata dall'alta concentrazione di canali del sodio che si localizzano lungo la membrana assonale, in zone non ricoperte da mielina, che vengono chiamate Nodi di Ranvier. Gli equilibri ionici caratteristici della fibra assonale sono mantenuti dalla pompa sodio/potassio ATPasi dipendente che garantisce un accumulo di sodio nell'assone. Nel caso in cui, a livello dell'assone, ci sia un eccessivo accumulo di sodio, si attiva al contrario la pompa sodio/calcio, permettendo al calcio di accumularsi all'interno dell'assone. Questo eccessivo accumulo di calcio determina così l'iperattivazione di proteasi neutre che scatenano l'apoptosi oligodendrocitaria e quindi la demielinizzazione [4].

La Sclerosi Multipla è una patologia infiammatoria a carico della mielina del SNC, che porta ad una progressiva demielinizzazione e quindi ad alterazione dei processi di conduzione degli impulsi nervosi. È una malattia acquisita, multifocale, con una disseminazione spaziale e temporale delle lesioni, e a verosimile patogenesi autoimmune [5] [6]. Probabilmente, infatti, si tratta di una malattia autoimmunitaria scatenata da fattori eziologici ancora sconosciuti in individui geneticamente predisposti ed esposti a particolari fattori ambientali in epoca adolescenziale. [7]

I fattori eziologici sono ancora sconosciuti ma si è visto che i pazienti affetti presentano una predisposizione genetica che ne definisce anche un aumentato rischio di malattia tra consanguinei, infatti, è 10 volte maggiore nei figli, 20 nei fratelli e fino a 30-40 nei gemelli omozigoti. La maggiore suscettibilità è determinata dall'interazione di vari geni (almeno una trentina), tra cui, quelli maggiormente coinvolti, sono i geni delle molecole coinvolte nella risposta immunitaria. Ad esempio, uno dei geni tipicamente coinvolto è l'aplotipo DRB1*1501 dell'allele DR2 del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) sul braccio corto del cromosoma 6, codificante il sistema degli antigeni leucocitari umani (HLA), che presentano gli antigeni ai linfociti T. andando a sequenziare, nell'ambito di quest'aplotipo, la catene del recettore linfociti T si riscontra, sia nel sangue periferico che nel cervello, l'utilizzo preferenziale non tanto di certe catene, quanto addirittura di certe sequenze amminoacidiche [8].

Per tanto, la malattia è determinata da una risposta immunitaria altamente antigene-specifica in individui predisposti. L'antigene causale specifico non è stato ancora individuato, tuttavia si è visto che ha un importante ruolo patogenetico il fattore ambientale. Ad esempio, proprio in associazione alla diversa manifestazione a seconda delle latitudini, tra i trigger ambientali ci potrebbe essere la diversa esposizione alla luce solare che induce, poi, una variazione nei livelli sierici di vitamina D. In un'ampia coorte di giovani nord-Americani si è visto che bassi livelli sierici di vitamina D rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo della SM. [9] [10]

Mediante uno studio sui "migranti" si è potuta avvalorare l'ipotesi di un'origine esogena della malattia. In effetti i dati indicano una netta tendenza all'incremento del rischio di SM tra gli immigrati, simile a quello dei paesi ospitanti e suggeriscono inoltre l'esistenza di un'età critica di esposizione ai possibili fattori di rischio causali correlati all'ambiente, in epoca compresa tra infanzia ed adolescenza. Ultima importante implicazione derivante da detti studi è il riscontro di un lungo periodo di latenza tra l'acquisizione della SM ed il suo esordio clinico.

Quanto visto fin'ora correla con quanto riscontrato dall'analisi dei "temporal trends": anche se per lungo tempo si è pensato che la SM fosse una malattia la cui frequenza resta stabile nel tempo, in realtà i dati d'incidenza ci dimostrano come la dinamica della patologia possa seguire qualsiasi tipo di pattern, ovvero, il rischio può rimanere stabile, può aumentare progressivamente o diminuire, o fluttuare irregolarmente in relazione ad eventi ancora da chiarire. Tutto ciò non è altro che un ulteriore elemento a sostegno della spiccata rilevanza che ha la componente esogena della malattia e della sua disomogenea distribuzione sia sul piano spaziale che temporale.

Dagli studi è emerso che un possibile agente eziologico dovrebbe presentare le seguenti caratteristiche: capacità di diffondersi da area ad area e da popolazione a popolazione e capacità di modificare nel tempo la propria concentrazione e virulenza. Queste qualità sono proprie dei virus. L'ipotesi virale viene maggiormente accreditata dall'evidenziazione della comparsa di vere e proprie epidemie (come quella delle Isole Faroe). I

potenziali virus che potrebbero essere determinati come fattore esogeno influente sulla comparsa della malattia, sono: il virus del morbillo e della parotite (paramyxovirus), gli Herpes virus, ed in particolare EBV e HH6, il coronavirus, i retrovirus e i virus influenzali. Al di fuori dei virus è stata considerata anche la Chlamydia pneumoniae, in quanto agisce da battere intracellulare obbligato e quindi con una modalità molto simile a quella dell'infezione virale. [11] [12]

Allo stato attuale il virus che viene maggiormente indagato è l'EBV in quanto si è visto che a seguito dell'infezione da parte di questo, il rischio di sviluppare la SM si eleva di circa 20 volte, soprattutto se il virus è stato contratto in età adolescenziale sotto forma di mononucleosi. [13]

Il meccanismo che rende possibile la correlazione tra un'infezione virale e l'insorgenza di una risposta autoimmunitaria che determina la SM è, principalmente, la possibilità di un "mimetismo molecolare": i linfociti T autoreattivi a bassa affinità per proteine specifiche della mielina dell'oligodendroglia non sono del tutto eliminati durante la maturazione timica e possono essere attivati da antigeni estranei cross-reagenti, attraverso la BEE e determinare, così, danno tissutale [14] [15]. Abbiamo quindi che, nel sangue periferico, si ha l'attivazione dei linfociti T CD4+ effettori (Th1) autoimmuni, che promuovono la produzione di molecole d'adesione (metalloproteasi e chemochine) allo scopo di rendere possibile il passaggio attraverso la BEE (evidenziabile mediante RM) [16]. Una volta nel SNC i linfociti trovano, nei soggetti predisposti, un ambiente immunitario alterato che ne favorisce la perpetua attivazione favorendo la cronicizzazione della malattia. Mediante uno studio maggiormente approfondito si è visto, inoltre, che in aggiunta ai linfociti CD4+ , partecipano anche gli helper 17, i CD8+ citotossici e le immunoglobuline prodotte dalle plasmacellule [17]. Nonostante gli approfondimenti sui diversi meccanismi responsabili dell'insorgenza del danno, non si è tuttavia ancora riusciti ad individuare il bersaglio specifico dell'abnorme produzione di IgG da parte dei cloni di cellule B intrappolati nel SNC in varie ondate successive nel corso della malattia, motivo per cui, ancora oggi, parliamo di una produzione "non-sense" di anticorpi [18]. Le proteine che sono state considerate come le più probabili ad attività

antigenica per il sistema immunitario sono: la proteina basica della mielina, la proteina proteolipidica, la proteina mielinica oligodendrocito-associata e la proteina S-100. Iniettando queste proteine in ceppi animali geneticamente predisposti, si è visto che viene sviluppato un modello sperimentale di demielinizzazione, motivo per cui possiamo parlare di Encefalomielite Autoimmune Sperimentale (EAS), simile alla SM, seppur con notevoli differenze con la SM. Tuttavia, nessuna di queste proteine si è aggiudicata il titolo di “antigene-specifico” della SM. [19]

Possiamo quindi affermare, in conclusione, che ad oggi, nonostante le approfondite indagini immunologiche ed epidemiologiche, l’eziologia della SM rimane sconosciuta ma dal momento che l’ipotesi genetica non esclude quella ambientale e viceversa, possiamo considerare la malattia come una patologia autoimmune multifatoriale in cui i diversi fattori agiscono, con sequenze temporali specifiche, su soggetti che presentano già una predisposizione genetica.

1.5 - Aspetti neuropatologici.

Le lesioni tipiche della SM si presentano come placche multifocali di demielinizzazione nella sostanza bianca del SNC, con particolare interessamento di:

- nervo ottico
- aree periventricolari
- corpo calloso
- tronco encefalico
- cervelletto
- midollo spinale

Le placche sono determinate da infiltrati infiammatori localizzati a livello perivasale e costituiti da linfociti T, macrofagi, prodotti di degradazione mielinica e plasmacellule che lentamente determinano una degenerazione delle guaine mieliniche nervose che a sua volta comporta una reazione gliale che promuove la formazione di una placca a esito cicatriziale [20].

A livello bioptico si è visto che il processo degenerativo mielinico si caratterizza per presentarsi in due fasi [21] [22]:

- la prima dove c'è la riduzione in numero degli oligodendrociti nell'area in cui si forma la placca con conservata possibilità di rimielinizzazione parziale in base al reclutamento di un pool di progenitori oligodendrocitari generalmente quiescenti;
- la seconda in cui si manifesta una sofferenza anche degli oligodendrociti di riserva che si trovano lontani dai luoghi di attiva infiammazione con un'assenza di reclutamento dei nuovi precursori, determinando, così, una rimielinizzazione scarsa o assente.

Dal punto di vista microscopico l'elemento tipico è l'individuazione della degenerazione delle guaine mieliniche delle fibre nervose compresse nella placca, e secondariamente la reazione gliale che determina la formazione della placca ad aspetto cicatriziale.

La demielinizzazione si presenta in due modalità [23]:

- Una degenerazione membranosa di vescicole mediata dalle citochine mielinotossiche dei Linfociti T, quindi un meccanismo immunomediato.
- Una degenerazione vacuolare della mielina, soprattutto nella parte più distale in prossimità dell'assone, in cui le lamelle si sollevano in grossi vacuoli. In questo caso si tratta più di un meccanismo di tipo tossico.

Generalmente le placche che vengono più frequentemente riscontrate sono quelle di vecchia data, inattive, che si presentano come aree grigie, ben demarcate, con diametro variabile e che assumono una forma rotondeggiante od ovale con il decorso di piccoli vasi intraparenchimali in periferia. Al contrario, è più difficile individuare placche in acuto, che si presentano come un'area rosea, non chiaramente delimitabile dalla sostanza bianca circostante.

A livello neuropatologico si distinguono 4 pattern di lesioni nella SM:

1. Pattern I.

Tipico: demielinizzazione con flogosi mediata da linfociti T, macrofagi e microglia. Le placche si caratterizzano per presentare poche IgG e complemento. La lesione è perivascolare e c'è molta rimielinizzazione.

2. Pattern II.

Placche costituite da linfociti T, macrofagi e grandi quantità di IgG e complemento. In questo caso le placche sono molto grandi con aspetto pseudotumorale. La lesione è sempre perivascolare con abbondante rimielinizzazione.

3. Pattern III.

Modesta componente flogistica ma forte perdita in numero di oligodendrociti che vanno in apoptosi perché metabolicamente sofferenti. In questo caso le placche tendono a non localizzarsi a livello perivascolare (come nei pattern I e II) ma molto più in profondità, a livello della sostanza bianca. Il quadro assomiglia molto ad una leucoencefalite multifocale progressiva indotta da virus.

4. Pattern IV.

Molto simile al pattern III ma senza la manifestazione apoptotica.

Esiste poi una correlazione tra il pattern di demielinizzazione e la clinica:

1. Pattern I: SM recidivante-remittente o secondariamente progressiva, è il più frequente e si manifesta con una sclerosi multipla recidivante-remittente
2. Pattern II: SM iperacuta con grandi placche pseudo-tumorali che non rispondono ai corticosteroidi e necessitano plasmaferesi. Si manifesta nelle forme iperacute con formazioni di grandi placche che non rispondono alla terapia corticosteroidica e richiedono la plasmaferesi.

3. Pattern III e IV: SM primariamente progressiva, si manifesta come primariamente progressiva.

Le lesioni focali a carico della sostanza grigia, a livello della corteccia, sono difficili da individuare con le comuni scansioni RM, in quanto esiste un lieve contrasto tra queste placche ed il resto della sostanza grigia circostante [24]. La demielinizzazione della sostanza grigia può essere anche molto importante ed estesa, soprattutto nel caso di una SM cronica, di cui queste lesioni sono tipiche. Le lesioni hanno caratteristiche differenti rispetto a quelle della sostanza bianca: hanno poco infiltrato infiammatorio di tipo linfociti T, distruzione della BEE e stravasamento di proteine plasmatiche [25] [26]. La causa delle lesioni a carico della sostanza grigia non è ancora conosciuta, si pensa principalmente ad un danno assonale retrogrado dipendente dalle lesioni sottocorticali che viene ulteriormente avvalorato da un danno citotossico indotto dal glutammato, il cui anomalo rilascio è determinato dall'alterazione del trasporto intra-assonale e disfunzione mitocondriale [27]. Un'ipotesi alternativa correla il danno della corteccia con una possibile infiammazione a carico meningeo [28].

Lo studio dei danni a carico della sostanza grigia è fondamentale soprattutto nei casi di SM ad alto rischio di progressione e nel caso fosse necessario qualche chiarimento nella correlazione tra SM e deficit cognitivi isolati o specifici di alcune funzioni.

Il danno assonale è tra gli eventi più precoci della malattia ed è responsabile del deficit neurologico permanente e della resistenza della SM al trattamento immunosoppressivo. Inizialmente si pensava che la degenerazione assonale avvenisse in acuto come conseguenza alla demielinizzazione stessa, dal momento che è verificabile una correlazione spaziale e temporale del danno assonale con la demielinizzazione attiva. Infatti, dal momento che viene a mancare la mielina, vengono meno anche tutti i segnali trofici che essa normalmente manda all'assone.

1.6 - Clinica.

La clinica della Sclerosi Multipla e la sua evoluzione sono determinate dal danno mielinico e assonale. La degenerazione mielinica comporta una perdita di supporto trofico e alterata conduzione saltatoria con conseguente blocco/rallentamento della conduzione [29].

Il processo evolutivo si manifesta per fasi:

- Fase iniziale: a seguito del processo infiammatorio si ha un recupero delle funzioni neurologiche nel momento in cui l'infiammazione viene risolta e si ha il riassorbimento dell'edema lesionale con possibile rimielinizzazione
- Fase tardiva: lenta ed inesorabile manifestazione di sintomi che diventano irreversibili portando a progressiva disabilità che viene valutata con la Scala di Kurtzke (scala di invalidità espansa – EDSS) che va da 0 (assenza di segni/sintomi) a 10 (decesso), dove un punteggio di 5.5-6 indica una deambulazione ancora presente.
I sintomi tipici riguardano la vista, il sistema piramidale, sensitivo o cerebellare, mentre, raramente ho un interessamento di tipo corticale. Caratteristica fondamentale della malattia è l'estrema variabilità focale temporale e spaziale.

I sintomi d'esordio sono molto variegati in base all'età, al tipo di sintomo e la modalità e si presentano solitamente in modo acuto o subacuto, isolati o in associazione tra loro. L'esordio si definisce CIS (sindrome clinicamente isolata) e ci permette di porre il sospetto di una malattia a carattere demielinizzante.

Un episodio di Sclerosi Multipla per essere considerato tale deve comportare uno o più sintomi neurologici della durata di almeno 24 ore in assenza di febbre, infezioni o altre malattie intercorrenti.

Le principali manifestazioni [30]:

- Disturbo della motilità 40%
Disturbo tipico di SM ad età più tardive d'esordio. Principalmente si tratta di ipostenia (monoparesi, emiparesi, paraparesi), iperriflessia osteotendinea, spasticità, fatica. Le atrofie muscolari possono essere

del tutto assenti all'inizio e poi progredire.

- Neurite ottica 22%
Molto spesso è l'unico sintomo all'esordio, soprattutto in caso di SM con esordio < 20 anni, ed è preceduto da dolore retro o sovraorbitario. Si possono associare scotomi centrali o centrocecali, calo del visus soprattutto unilaterale e durante uno sforzo fisico (visione appannata attraverso un vetro smerigliato).
- Disturbi della sensibilità 21%
C'è un danno a carico delle vie lemniscali con manifestazioni parestesiche ed alterazioni della pallestesia agli arti, soprattutto inferiori, con atassia. Molto frequente è anche l'ipoestesia tattile epicritica. Tipico è il segno di Lhermitte, caratterizzato da una sensazione di scossa elettrica che si propaga lungo la colonna agli arti inferiori, scatenata da movimenti di flesso-estensione del capo (non patognomonico della SM, indica un danno a carico dei cordoni posteriori a livello cervicale).
- Disturbi dell'equilibrio 17%
Atassia statica o dinamica, nelle fasi più avanzate della malattia si parla della caratteristica andatura atasso-spastica per il coinvolgimento contemporaneo del sistema piramidale e cerebellare.
Altri sintomi sono il tremore intenzionale presente anche a riposo fino ad assumere proporzioni violente col movimento, possiamo parlare di tremore posturale. Il paziente può riferire anche instabilità, sbandamento, vertigine, incertezza d'equilibrio.
- Disturbi delle funzioni del tronco encefalico 10%
Vengono coinvolti i centri del tronco encefalico e si manifesta: diplopia, nistagmo pendolare, paralisi facciale e vertigini.
- Manifestazioni parossistiche o psichiche 5%
Tipicamente quello a cui si assiste nel 50% dei pazienti è un progressivo declino cognitivo che però spesso non raggiunge la soglia della rilevanza

clinica, ma è evidenziabile solo con specifici test neuropsicologici [31]. Si ha principalmente perdita della memoria a lungo termine, di fissazione, del mantenimento dell'attenzione, della fluenza verbale, disartria, disfagia, afasia, nonché riduzione delle capacità critiche e dell'astrazione.

Dal punto di vista psichico si associano spesso disturbi del tono affettivo e una vera e propria depressione.

Tra i sintomi parossistici si possono presentare crisi epilettiche parziali motorie, nevralgia trigeminale, nevralgie facciali atipiche.

- Altre manifestazioni [32]:

Sfinteriche e viscerali [33].

Disfunzioni sfinteriche urinarie e fecali sono correlate all'interruzione delle vie discendenti di controllo. I sintomi più frequenti sono l'iperreflessia del detrusore, l'urgenza minzionale, la dissinergia vescico- sfinterica e arreflessia detrusoriale associata a difficoltà di svuotamento, deficit d'erezione, anorgasmia in entrambi i sessi, eiaculazione retrograda. La comparsa di disfunzioni a carico dello sfintere anale avviene nelle fasi più avanzate della malattia, quelle in cui si manifesta una maggiore disabilità. Nella maggior parte dei casi si manifesta una vera e propria stipsi, ma paradossalmente, può manifestarsi anche una diarrea o un'incontinenza. Possono associarsi disturbi del tratto gastrointestinale come: spasticità della muscolatura pelvica, ridotto introito di liquidi, riduzione dell'attività fisica con conseguente ridotta motilità intestinale ed aumento del tempo di transito.

Problemi sessuali.

Deficit di erezione, aumento della soglia di percezione dello stimolo sensitivo durante l'atto sessuale, anorgasmia, eiaculazione retrograda, riduzione della sensibilità perineale, riduzione della libido su base psicogena.

Nevralgia del trigemino.

Paralisi del facciale e paralisi pseudo-bulbare (disfagia, disfonia, disartria, crisi di riso e pianto spastico, deterioramento intellettuale).

Manifestazioni epilettiche dovute all'effetto irritativo delle placche in vicinanza della sostanza grigia o nel contesto di questa.

Molti pazienti riferiscono, inoltre, un dolore cronico alla colonna spinale, generalmente a livello dorso-lombare, soprattutto nel caso di soggetti costretti sulla sedia a rotelle.

Nel corso evolutivo della patologia, dopo l'esordio, si possono presentare sintomi nelle più svariate associazioni e con frequenza in continuo aumento. I sintomi d'esordio possono essere sempre presenti, o variare, o possono associarsi a nuovi sintomi.

Il sistema piramidale è sicuramente quello maggiormente colpito in corso di SM, se ne rivelano alterazioni nel 100% dei pazienti affetti. Generalmente la manifestazione tipica è l'ipostenia a cui si possono associare segni tipici: segno di Hoffman, assenza di riflessi addominali, clono del piede o della rotula. Quando al coinvolgimento motorio si associa quello cerebellare, si manifesta la caratteristica andatura atassospastica.

Oltre all'ipostenia è particolarmente frequente la fatica. Sono diversi i meccanismi che determinano la comparsa di questo sintomo: l'alterata qualità del sonno dovuta alla nicturia, spasmi e dolori, i fattori immunocorrelati, ovvero, connessi alle citochine pro-infiammatorie, ai farmaci (beta-interferon), depressione, aumento del dispendio energetico connesso alla spasticità. La fatica si correla in modo importante anche alla temperatura corporea: la sintomatologia migliora con il freddo, mentre, al contrario, condizioni di febbre o anche solo un pasto abbondante possono compromettere la forza del paziente. Tale correlazione sembra essere determinata da un blocco funzionale transitorio e reversibile della trasmissione degli impulsi lungo le vie demielinizzate. Spesso questo rappresenta un segno di riacutizzazione della malattia con la comparsa di nuove aree di lesione che promuovono l'insorgenza di nuovi sintomi.

1.7 - Varianti cliniche.

La SM di per sé, non è causa di morte, infatti, la sua rilevanza in termini di mortalità porta ad una riduzione dell'aspettativa di vita solo di alcuni anni rispetto alla popolazione generale . Tuttavia la prognosi della malattia varia in funzione della presentazione clinica della malattia:

RECIDIVANTE-REMITTENTE (SM-RR): 80%

Forma tipica, con attacchi clinici acuti, soprattutto nei primi anni della malattia, vengono chiamati ricadute o recidive (poussées), seguiti da regressione sintomatologica totale o parziale, senza progressione della disabilità durante i periodi intercritici. La sintomatologia si manifesta con due stadi di severità: una maligna e una benigna a seconda del tempo impiegato ad evolvere nello stadio successivo.

SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA (SM-SP): il 50% dei pazienti nel momento della diagnosi presentano uno SM-RR che però dopo 10 anni inizia a progredire verso una forma caratterizzata da un continuo peggioramento della sintomatologia e della risultante disabilità, con o senza riacutizzazioni. Questa forma si caratterizza per un lento ed inesorabile peggioramento dei sintomi clinici che portano via via ad un maggior grado di disabilità, con o senza sovrapposizione di riacutizzazioni [34].

PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA (SM-PP): si presenta nel 10% dei casi ed ha un esordio subdolo con decorso progressivo senza esacerbazioni acute.

PROGRESSIVA CON RIACUTIZZAZIONI (SM-PR): molto simile alla forma SM-SP ma si manifesta sin da subito come progressiva.

Basandosi unicamente sulla manifestazione clinica si ritiene che la SM-RR è la forma benigna in quanto dopo un decorso di 20 anni determina solo una minima disabilità nel paziente, mentre, al contrario, vengono definite maligne quelle forme che hanno un decorso rapidamente

progressivo determinando inabilità completa nel giro di poche settimane o mesi.

Considerando le diverse possibilità evolutive, la prognosi è piuttosto incerta al principio, diventando più chiara dopo alcuni anni di decorso in base:

- al carico lesionale alla RM,
- alle bande oligoclonali nel LCR,
- il sesso maschile,
- l'insorgenza dopo i 40 anni,
- l'esordio polisintomatico,
- l'interessamento cerebellare o piramidale,
- la familiarità.

Al contrario, l'esordio giovanile, sintomi monofocali, ed interessamento sensitivo o del nervo ottico sono associati ad una prognosi migliore.

Durante il decorso fattori che inducono a pensare ad una migliore o peggiore prognosi:

- la frequenza delle recidive,
- la durata dei periodi intercritici,
- la remissione completa dei sintomi dopo le ricadute,
- la progressione del carico lesionale alla RM nel tempo.

Fattori Intercorrenti.

Ci sono fattori che incidono sulla comparsa delle recidive e sulla progressione della malattia, tra questi abbiamo:

- Malattie infettive, soprattutto delle prime vie aeree o del sistema urinario, stimolando il sistema immunitario, favoriscono la comparsa di nuove ricadute, motivo per cui la vaccinazione anti-influenzale, anti-tetanica e anti-HBV vengono consigliate.
- Traumi, anche se al momento non esiste una comprovata correlazione.

- Stress emotivi, possono favorire le esacerbazioni nel corso della malattia a causa della stretta correlazione tra sistema immunitario, ormonale e limbico.
- Febbre e affaticamento, possono fungere da trigger per i poussées,
- Gravidanza, fino a pochi anni fa veniva considerata tra i fattori di rischio e veniva sconsigliata; successivamente, in seguito a studi osservazionali, è stato visto che in particolar modo nel terzo trimestre, si ha una riduzione significativa del numero di attacchi clinici ed un aumento delle ricadute nella fase di puerperio, dovute ad un brusco calo del rapporto progesterone/estrogeni che promuove una riattivazione dei Th1. In sostanza è stato dimostrato che la gravidanza non modifica il numero di ricadute né la progressione della malattia.
- Vaccinazioni, in questo caso il rischio non è tanto quello di favorire l'insorgenza della malattia quanto di sviluppare una encefalomielite post-vaccinica con caratteristiche molto simili alla SM.
- Fumo di sigaretta che può favorire un aggravamento, anche solo transitorio, dei sintomi deficitari motori nel post-esposizione [35].

1.8 - Prognosi.

L'elemento fondamentale che deve essere indagato in un contesto di SM è senz'altro il grado di disabilità. Si valuta infatti che a 10 anni dall'esordio della malattia il 30% dei pazienti affetti presentano un grado di disabilità moderata-grave che determina un'influenza anche piuttosto importante nella qualità di vita del paziente. Generalmente, dopo aver definito il carattere progressivo dalla sintomatologia, si calcola che nei 5 anni successivi il 75% dei pazienti sarà ancora in grado di camminare; percentuale che crolla drasticamente dopo i primi 15 anni di malattia.

È fondamentale, soprattutto in contesti come la SM definire concetti come:

- Impairment, non è altro che il complesso di segni e sintomi che vengono riportati a seguito di un determinato danno anatomico e che ci permettono di tradurre la malattia nel danno biologico che ne deriva [36]. Le misure dell'impairment sono dirette principalmente verso gli operatori e presentano caratteri riconducibili a 3 categorie generali:

1. Scale comprensive che facilitano una valutazione globale.
 2. Scale restrittive che in genere sono correlati con le funzioni degli arti superiori o inferiori.
 3. Test quantitativi, che richiedono l'impegno di strumenti particolari per quantificare specifici aspetti dell'esame neurologico.
- Disabilità, in riferimento alle limitazioni, più o meno dipendenti dall'impairment, che si manifestano poi nello svolgimento delle attività quotidiane (ADL), al fine di correlare l'impatto della malattia a livello personale [37].

Allo stato attuale, in Italia, per fare una valutazione del grado di disabilità viene utilizzata principalmente la Scala di Kurtzke [38]. La scala è stata proposta negli anni Cinquanta dal dottor John Kurtzke ed è utile per la valutazione dello stato di invalidità dei pazienti affetti da SM. La scala ci permette di avere un approccio obiettivo funzionale nel quantificare il livello di disabilità e descrivere le caratteristiche cliniche dei pazienti, prendendo così il nome di Expanded Disability Status Scale (EDSS) [39].

Il punteggio EDSS totale (vedi la Tabella) viene determinato da due fattori: la capacità di deambulazione e i punteggi relativi ad otto sistemi funzionali. Infatti, viene utilizzata una sotto-scala che valuta lo stato funzionale di alcuni sistemi funzionali che sono variabilmente colpiti dalla malattia: Piramidale (funzionale motorio), Cerebellare, Tronco encefalico, Sensitivo, Sfinterico, Visivo, Cerebrale, Altri.

A ciascun sistema funzionale viene dato un punteggio di crescente gravità (da 1 a 5). La categoria "Altri" non riceve un punteggio numerico, ma dà indicazioni su un problema particolare, ad esempio la perdita di capacità deambulatoria.

EDSS = 0	Paziente con obiettività neurologica normale demielinizante.
EDSS da 1 a 3.5	Il paziente è pienamente deambulante, pur avendo deficit neurologici evidenti in diversi settori (motorio, sensitivo cerebellare, visivo, sfinterico) di grado lieve o moderato, non interferenti sulla sua autonomia.
EDSS = 4	Paziente autonomo, deambulante senza aiuto e senza sosta, per circa 500 metri
EDSS = 4.5	Paziente autonomo, con minime limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 300 metri.
EDSS = 5	Paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri.
EDSS = 5.5	Paziente non del tutto autonomo, con evidenti limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 100 metri.
EDSS = 6	Il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi.
EDSS = 6.5	Il paziente necessita di assistenza bilaterale costante, per camminare 20 metri senza fermarsi.
EDSS = 7	Il paziente non è in grado di camminare per più di 5 metri, anche con aiuto, ed è per lo più confinato sulla sedia a rotelle, riuscendo però a spostarsi dal 14 stessa da solo.
EDSS = 7.5	Il paziente può solo muovere qualche passo. È obbligato all'uso della sedia a rotelle, e può aver bisogno di aiuto per trasferirsi dalla stessa.
EDSS = 8	Il paziente è obbligato al letto non per tutta la giornata o sulla carrozzella. Di solito ha un uso efficiente di uno o di entrambi gli arti superiori.
EDSS = 8.5	Il paziente è essenzialmente obbligato al letto. Mantiene alcune funzioni di autoassistenza, con l'uso discretamente efficace di uno od entrambi gli arti superiori.
EDSS = 9	Paziente obbligato a letto e dipendente. Può solo comunicare e viene alimentato.
EDSS = 9.5	Paziente obbligato a letto, totalmente dipendente.
EDSS = 10	Morte dovuta alla patologia.

Generalmente con un punteggio intorno a 5,5-6 si tratta di pazienti ancora in grado di deambulare anche se con l'uso di ausili.

La scala viene comunemente utilizzata per valutare il grado di progressione della malattia anche se ha dei limiti che possono portare a sottovalutare alcuni disturbi determinati dalla malattia, che possono essere molto frequenti e avere un impatto profondamente negativo sulla qualità di vita dei pazienti.

Quindi, la SM non va ad incidere eccessivamente sull'aspettativa di vita del paziente affetto, tuttavia, porta ad un altro grado di disabilità che va in ogni modo prevenuta evitando di aggravarla mediante correlazioni con: infezioni polmonari e urinarie, piaghe da decubito, malnutrizione, deficit plurivitaminici...

1.9 - Diagnosi.

L'elemento fondamentale in caso di pazienti affetti da SM, è fare diagnosi precoce, possibilmente alla prima manifestazione della patologia, al primo episodio di probabile natura demielinizante (la CIS) [40].

Inizialmente la diagnosi si basava esclusivamente sulla valutazione clinica, utilizzando dei criteri standardizzati come quelli di Schumacher, tuttavia, nel 1983 Poser propose di introdurre, all'interno dei criteri diagnostici, anche l'esame liquorale in associazione agli esami paraclinici [41]. Per ultima, all'interno degli esami salienti indispensabili per fare diagnosi, è stata introdotta la RM.

La diagnosi di Sclerosi Multipla si basa sui seguenti criteri:

1. la dimostrazione della “disseminazione spaziale” delle lesioni infiammatorie cerebrali che implica la necessità di evidenziare mediante l'esame obiettivo neurologico e/o mediante alcuni tests paraclinici (Risonanza Magnetica, Potenziali evocati visivi, esame del LCS) “segni di interessamento multifocale del SNC”
2. la dimostrazione della “disseminazione temporale” delle lesioni che si riferisce alla necessità di documentare almeno due segni di interessamento del SNC distanziati nel tempo
3. la mancanza di elementi suggestivi di altra patologia che, all'esordio clinico, può mimare la malattia: “nessuna spiegazione migliore” (dall'inglese: “no better explanation”).

La valutazione dei criteri diagnostici di McDonald che sono stati revisionati l'ultima volta nel 2017 e che si applicano agli individui che presentano una tipica sindrome clinicamente isolata (CIS). In questi soggetti i fattori che si vanno a valutare sono:

1. Bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale: risultati positivi di bande oligoclonali nel liquido spinale possono sostituire la dimostrazione della disseminazione di lesioni nel tempo in alcuni casi [42]. Altre alterazioni che possono essere riscontrate sono:
 - ➔ un'elevata concentrazione proteica > 100mg/dl
 - ➔ incremento dell'indice di Link (IgG nel liquor/IgG nel siero x albumina nel siero/albumina nel liquor)
 - ➔ pleiocitosi con > 50 cellule per mm³

In ogni caso la manifestazione più specifica resta la dimostrazione qualitativa di due o più bande oligoclonali liquorali, espressione di una sintesi intratecale di anticorpi. Tuttavia, l'assenza di bande oligoclonali nel liquido cefalorachidiano non esclude la SM, soprattutto se ci troviamo nelle prime fasi della malattia [43].

2. Individuazione delle lesioni.

Sia le lesioni RM asintomatiche che quelle sintomatiche possono essere considerate nel determinare la disseminazione nello spazio o nel tempo della malattia. Non sono incluse le lesioni individuabili alla RM nel nervo ottico in una persona che presenta la neurite ottica.

3. Valutazione della sede delle lesioni [44].

Le lesioni corticali sono state aggiunte alle lesioni juxtacorticali nella determinazione dei criteri di risonanza magnetica per la disseminazione di lesioni nello spazio.

I Criteri di Mc Donald che vengono tenuti in considerazione per la diagnosi vengono così riassunti [45]:

Recidive risp. clinica	Lesioni clinicamente verificate	Requisiti supplementari per la diagnosi
Due o più	Due o più	nessuno; sono sufficienti i segni clinici
Due o più	Una	Lesioni disseminate nello spazio dimostrate alla RMI: ≥1 lesione/i in almeno 2/4 localizzazioni tipiche della SM (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, spinale)
Una recidiva	Due o più	Lesioni disseminate nel tempo dimostrate alla RMI: Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche che si impregnano di liquido di contrasto e lesioni che non si impregnano; oppure: ≥1 nuova lesione T2 o che si impregna di liquido di contrasto in una RMI susseguente
Una recidiva monosintomatica	Una	Lesioni disseminate nello spazio alla RMT: ≥1 lesione/i in almeno 2/4 localizzazioni tipiche della SM (periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, spinale) così come: Lesioni disseminate nel tempo dimostrate alla RMI: Presenza contemporanea di lesioni asintomatiche che si impregnano di liquido di contrasto e lesioni che non si impregnano oppure: ≥1 nuova lesione T2 o che si impregna di liquido di contrasto in una RMI susseguente
Sin dall'insorgenza, decorso progressivo con sospetto di SM	Lento peggioramento neurologico riconducibile alla SM	Progressione della malattia per un anno con due dei criteri seguenti: a) RMT cerebrale positiva (≥1 lesione/i in almeno 2/4 localizzazioni tipiche della SM: periventricolare, juxtacorticale, infratentoriale, spinale) b) RMT del midollo spinale positiva (due o più lesioni T2 focali) c) Esame liquorale positivo

La RM è fondamentale per la diagnosi, perché è in grado di evidenziare lesioni 5-10 volte superiori agli episodi clinici, ad indicare che l'attività della malattia continui anche in assenza di ricadute [46]. Viene fatta a carico dell'encefalo e del midollo e permette di evidenziare aree trofiche dove si hanno alterazioni di segnale a carico della sostanza bianca che appare iperintensa nelle sequenze T2, mentre il danno assonale viene individuato mediante aree iso-ipointense nelle sequenze T1 che vengono chiamate "black holes", ovvero, delle vere e proprie aree vacue determinate dalla perdita parenchimale. L'utilizzo del mezzo di contrasto (gadolinio) può essere utile per evidenziare le aree di lesione acuta caratterizzate da alterazione della BEE dovute all'intensa flogosi, che permette al mdc di diffondere maggiormente e definire con chiarezza l'area atrofica [47]. Tuttavia queste aree non sono patognomoniche di SM, dal momento che si possono riscontrare anche in altre patologie vascolari, infiammatorie e demielinizzanti.

La valutazione con RM deve essere seriata, a intervalli di tempo prestabiliti, al fine di valutare la disseminazione spaziale e temporale delle lesioni e quindi la progressione del processo infiammatorio nel tempo.

Le lesioni che vengono individuate a livello cerebrale mediante la RM vengono classificate in 3 tipologie:

- ➔ Periventricolari: nella sostanza bianca intorno ai ventricoli laterali, comprese le lesioni nel corpo calloso, ma escludendo le lesioni nelle strutture della materia grigia profonda;
- ➔ Infratentoriali: nel tronco cerebrale, peduncoli cerebellari o cervelletto;
- ➔ Iuxtacorticali: attaccate alla corteccia senza sostanza bianca di separazione.

Si può fare diagnosi di SM solo se:

1. Esistono segni/sintomi congrui con la malattia
2. Le lesioni sono disseminate spazialmente: ci deve essere il coinvolgimento di sistemi di fibre mieliniche di almeno due sedi diverse del SNC

3. Le lesioni sono disseminate temporalmente: la comparsa dei sintomi deve manifestarsi a distanza di almeno 3 mesi l'una dall'altra. Devono comparire due segni di interessamento del SNC distanziati nel tempo.
4. Non esiste una spiegazione valida alternativa alla SM

1.10 - Diagnosi Differenziale.

Nella diagnosi di SM è fondamentale escludere altre patologie che possono presentarsi con un quadro clinico simile. Le patologie che vanno escluse sono [48]:

- AIDS (focus sulle manifestazioni neurologiche)
- Collagenopatie (LES, AR, Sindrome di Sjorgen)
- Neuroborreliosi
- M. di Bechet
- Sarcoidosi
- Malattie cerebrovascolari (soprattutto circolo posteriore)
- Neuroleuesi
- Mielosi funicolare
- Ereditarietà
- Sindromi paraneoplastiche
- Sindromi malformative
- Encefalomielite acuta disseminata
- Encefalopatia multifocale progressiva
- Panencefalite subacuta sclerosante
- Neuropatie ottiche
- Diplopia
- Sindromi cerebellari
- Vertigini
- Mielopatie

1.11 - Terapia.

Il trattamento della Sclerosi Multipla può essere così suddiviso [49] [50]:

- trattamenti per la ricaduta clinica
- trattamenti per la modifica del decorso (prevenzione delle ricadute e rallentamento della progressione)

- trattamenti sintomatici (fatica, disturbi dell'umore, tremore, spasticità)

L'approccio terapeutico per il trattamento delle ricadute, prevede:

- 1- Bolo steroideo ad alto dosaggio al fine di ottenere un effetto anti-edemigeno, anti-infiammatorio e immunosoppressivo. Tale trattamento riduce la durata e la gravità delle ricadute. Generalmente si utilizza metilprednisone al dosaggio di 1 g/die per via ev per 5-10 giorni, seguito da un trattamento a scalare per os [51]. Tra gli effetti collaterali: sensazione metallica in bocca, epigastralgie, ritenzione idrica, ipertensione, iperglicemia, bradicardia, suscettibilità all'infezione, dismenorree, insonnia, umore depresso o euforia. Gli effetti collaterali tendono a regredire alla sospensione del trattamento [52].

Nei casi iperacuti può essere utile anche intervenire con una plasmateresi che è efficace nello spegnere l'infiammazione del 72% [53].

- 2- Farmaci modulanti il decorso della malattia .

- o Farmaci di prima linea:

Interferone-beta (IFN- β) che aumenta l'azione degli T regolatori e delle NK, riduce la produzione delle citochine pro-infiammatorie dei Th1, riduce l'espressione delle molecole di adesione e delle metalloproteasi che permettono ai linfociti T attivati di penetrare nel SNC [54]. Ad oggi esistono 3 formulazioni diverse di interferone β , a somministrazione intramuscolare e sottocutanea: Avonex, Rebif e Betaferon. Dei tre, i più efficaci sono gli ultimi due ma hanno lo svantaggio di promuovere, nel lungo periodo, la produzione di anticorpi diretti contro l'interferone diminuendone così l'efficacia. L'interferone in generale riduce la progressione della malattia e quindi la disabilità ad essa associata e la probabilità che SM-RR diventi SM-SP. Gli effetti collaterali comprendono la sindrome pseudo-influenzale, febbre, artromialgie, spossatezza, astenia, depressione del tono dell'umore, incremento transitorio delle transaminasi, leucopenia.

L'interferone ha anche largo utilizzo in tutti quei casi di CIS che abbiano presentato un processo infiammatorio attivo abbastanza grave da giustificare il trattamento con corticosteroidi per via ev che siano ad alto rischio per lo sviluppo di una SM clinicamente definita. In questa situazione IFN riduce la possibilità di un secondo episodio o per lo meno ne allunga il tempo di comparsa.

Glatiramer acetato o copolimero-1 (Copaxone) viene utilizzato soprattutto nel caso di SM-RR in quanto riduce gli attacchi in modo simile all'IFN. Agisce andando a modificare l'epitopo mielinico che viene riconosciuto dai linfociti, ingannando, così, i linfociti autoimmuni. Questo induce i Th2 a produrre citochine immunomodulanti ad azione anti-infiammatoria. Viene somministrato per via sottocutanea e ha effetti collaterali limitati a reazione cutanea e dolore in sede d'iniezione. Raramente si può avere vasodilatazione con arrossamento del volto, costrizione toracica pseudo-anginosa, dispnea e ansia.

Tecfidera (dimetilfumarato), il farmaco, come il suo metabolita, mediante un meccanismo non del tutto conosciuto, induce l'apoptosi dei linfociti Te B, aumentando l'espressione dei linfociti Th2 responsabili della produzione di citochine antifiammatorie.

Teriflunomide è un inibitore della diidroorotato deidrogenasi, un enzima mitocondriale coinvolto nella sintesi delle pirimidine e nell'induzione della proliferazione dei linfociti T.

- Farmaci di seconda linea:

Fingolimod è un modulatore del recettore della sfingosina 1-fosfato che impedisce ai linfociti di lasciare il linfonodo per entrare in circolo [55] [56].

Anticorpi monoclonali come il Natalizumab, Oclizumab, Lemtrada... si utilizzano nelle forme aggressive di malattia o nelle forme che non

rispondono ai trattamenti di prima linea, sono ben tollerati soprattutto nel primo anno di terapia [57] [58] [59].

3- Farmaci citostatici

Mitoxantrone è un derivato antraciclinico ad effetto antiproliferativo e proapoptotico sulle cellule immunocompetenti. È l'unico citostatico autorizzato in Italia per il trattamento della SM. Generalmente viene utilizzato per il trattamento della SM-SP con o senza attacchi e la SM-RR con elevata attività di malattia. Il farmaco determina una riduzione degli attacchi, della progressione della disabilità e dell'attività alla RM. Tra gli effetti collaterali c'è la leucopenia, prevenibile e reversibile, nausea, alopecia, disordini mestruali, cardiotoxicità dose-dipendente per cui sono importanti esami ecocardiografici e la valutazione della frazione d'eiezione. Dopo anni dopo la fine dell'utilizzo del farmaco, tuttavia, si può avere la comparsa di un effetto collaterale importante, la leucemia mieloide acuta.

Altri immunosoppressori: azatioprina, ciclofosfamide, metotrexate.

Terapia sintomatica

Per la spasticità: baclofen, dantrolene, tizanidina. Sebbene con azione differente tutti portano alla riduzione della spasticità. Possono però determinare astenia, sonnolenza, epatotossicità. Nelle forme di spasticità farmaco-resistenti può essere utile l'utilizzo locale di tossina botulinica che inibisce la liberazione di acetilcolina dai terminali presinaptici della placca motrice riducendo la contrazione dei distretti muscolari interessati.

Nelle forme di spasticità grave diffusa viene utilizzato il baclofen intratecale mediante una pompa di infusione sottocutanea.

Risultano sicuramente fondamentali i trattamenti di riabilitazione neuromotoria.

Per la fatica: sintomo frequente ed invalidante può avere diverse cause. Viene tratta con 4-aminopiridimina, amantadina.

Per il tremore: clonazepam e i beta-bloccanti.

Per i fenomeni parossistici: si utilizzando principalmente farmaci antiepilettici come la carbamazepina, oxcarbamazepina, gabapentina e lamotrigina.

Per i disturbi sfinterici: richiedono uno studio neurologico con test urodinamici per valutare il ristagno vescicale. Nel caso di minzione imperiosa in assenza di residuo vescicale post-minzionale si utilizzando farmaci anticolinergici come l'ossibutinina che permette un rilassamento della muscolatura liscia detrusoriale ed un incremento del tono dello sfintere uretrale. Al contrario, in caso di ristagno vescicale sarà necessario un cateterismo estemporaneo o permanente associato al trattamento anticolinergico. Nei casi più gravi in cui c'è rischio di ureteroidronefrosi e infezioni delle alte vie urinarie può essere indicato un trattamento chirurgico definitivo con cateterismo sovrapubico e sfinterotomia e posizionamento di endoprotesi uretrali.

Per i disturbi di ordine sessuale: richiedono un approccio psicoterapeutico e una riabilitazione dei muscoli del pavimento pelvico, all'uso di lubrificanti vaginali o anestetici locali.

Terapia riabilitativa

La riabilitazione neuromotoria deve prevedere un programma terapeutico personalizzato che permetta di preservare l'autonomia della persona e delle sue attività quotidiane. Viene attivato nel paziente un processo di apprendimento di tutte quelle risorse motorie, psicologiche e adattive atte a migliorare l'autosufficienza.

2. GRAVIDANZA E SCLEROSI MULTIPLA

2.1 - Studio Confavreux

Tra il 1950 e il 1960 veniva sconsigliato a tutte le pazienti affette da SM di avere una gravidanza dal momento che, basandosi su evidenze riportate da piccoli casi studiati, perché si riteneva che questa fosse un fattore di rischio aggravante le condizioni cliniche. Tale visione è radicalmente cambiata, dopo la pubblicazione nel 1998, dello studio PRIMS in cui veniva analizzata la correlazione tra la gravidanza e il tasso di recidiva della malattia [60]. Si tratta di uno studio europeo multicentrico, prospettico, osservazionale in cui sono state analizzate 254 donne affette da SM durante 269 gravidanze in 12 paesi europei differenti. Ognuna è stata tenuta in osservazione per 12 mesi durante i quali sono stati analizzati diversi criteri:

- La disseminazione delle lesioni nello spazio e nel tempo che possono essere evidenti dal punto di vista clinico o paraclinico
- Anomalie quantitative o qualitative delle immunoglobuline nel liquido cerebrospinale.
- EDSS

Questi criteri sono stati valutati per ogni trimestre e paragonati a quelli che ogni donna aveva prima della gravidanza e nel post-partum, riuscendo così a valutare il rischio di recidiva e l'eventuale influenza che possono avere questa l'anestesia epidurale e l'allattamento. Dall'analisi si erano ottenuti i seguenti risultati riguardanti i tassi medi di recidiva:

- Tra lo 0,7 e lo 0,9 nel periodo pregravidico
- Tra lo 0,5 e 1,3 nel primo trimestre
- Tra lo 0,6 e 1,6 nel secondo trimestre
- Tra lo 0,2 e 1,0 nel terzo trimestre
- Tra l'1,2 e 2,0 nei primi tre mesi di post-partum
- Dopo i 3 mesi di post-partum il tasso di recidiva si normalizza ritornando al range del periodo pregravidico

In conclusione si è potuto quindi affermare che il tasso di recidiva diminuisce durante la gravidanza raggiungendo il minimo di probabilità durante il terzo trimestre per poi risalire nuovamente durante i primi 3 mesi

di puerperio. Questo andamento non viene in alcun modo influenzato da eventuali anestesie epidurali e dall'allattamento.

A seguito delle valutazioni dello studio Confraveux, possiamo affermare che in gravidanza il rischio di ricaduta è ridotto del 70% in modo particolare durante il terzo trimestre nelle pazienti affette da SM-RR, tuttavia, si riscontra una maggior probabilità di effetto ripresa di malattia nei primi 3 mesi post-partum [61].

Per ciò che concerne l'effetto protettivo della gravidanza, questo sembra essere determinato dal fatto che durante il periodo gravidico estrogeni e progesterone inducono degli importanti cambiamenti dal punto di vista immunologico determinando uno shift tra la produzione di linfociti T di tipo Th1, secernenti citochine pro-infiammatorie, a quelli di tipo Th2 che sono, invece, responsabili della produzione di citochine antinfiammatorie [62]. Al contrario invece, nel post-partum si ha uno shift da Th2 a Th1, aumentando così la probabilità di recidive.

Sostanzialmente, quello che si è osservato è che il miglioramento della malattia durante la gravidanza è anche maggiore rispetto a quello che le pazienti ottengono con la loro terapia di base per il trattamento della patologia, ma tuttavia, resta ancora fonte di preoccupazione l'effetto rebound che si verifica nel puerperio.

I fattori che influenzano maggiormente la probabilità di ripresa della malattia [63]:

- Alto tasso di ricadute nel periodo pre-gravidico
- Ricadute durante la gravidanza
- Un alto grado di disabilità già da prima della gravidanza.

Non influenzano il rischio di ricaduta fattori come l'allattamento al seno o l'uso dell'anestesia epidurale [64].

Non ci sono evidenze scientifiche che sottolineino una differenza nell'evoluzione della malattia tra pare e nullipare in un follow-up di almeno 2 anni anche se molti studi hanno evidenziato che la gravidanza ritarda il progredire della malattia nel lungo periodo [65].

Con lo studio di D'hooghe si è visto infatti che comparando il tempo evolutivo che porta le donne dal momento della diagnosi alla necessità di utilizzo di una sedia a rotelle è di circa 18,6 anni per le pare e 12.5 per le nullipare, ad indicare quindi che la gravidanza rallenta l'evoluzione della malattia in modo considerevole nel lungo periodo [66].

2.2 - Farmaci e gravidanza.

Lo studio di Confavreux fu fondamentale perché ha eliminato la falsa credenza secondo cui la gravidanza rappresenta un fattore aggravante per il decorso della malattia e l'attenzione si è spostata sull'analisi dei farmaci che possono essere utilizzati durante il periodo gravidico che nel caso di recidive. Il trattamento delle ricadute durante la gravidanza avviene generalmente mediante l'utilizzo di steroidi ad alte dosi per 3-5giorni, mentre, ancora è dibattuta la possibilità di utilizzare farmaci modificanti il decorso della malattia come strategia terapeutica al fine di rallentare le possibili recidive [67].

I corticosteroidi in generale sono efficaci nel trattamento dei sintomi e nella riduzione della loro durata, ma soprattutto sono ben tollerati in gravidanza. Infatti, seppur attraversano la placenta, quelli comunemente usati come prednisolone e idrocortisone, vengono convertiti dal sinciziotrofoblasto placentare in metaboliti meno attivi così da abbassare la loro concentrazione ad un decimo di quella del siero materno. All'assunzione dei corticosteroidi non si associano fenomeni di parto prematuro, aborti, morti neonatali e questi possono essere utilizzati non solo durante tutto il periodo gravidico ma anche nel post-partum e durante l'allattamento. Nel caso della somministrazione di un bolo in allattamento, è fondamentale che la donna eviti di dare al bambino il proprio latte nelle successive 24-48 ore post somministrazione.

Le recenti linee guida europee sulla gestione farmacologica della SM, emesse congiuntamente daECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) e da EAN (European Academy of Neurology), indicano chiaramente che tutte le donne

potenzialmente esposte ad una gravidanza devono essere avvisate che i farmaci modificanti il decorso della malattia, non sono autorizzati durante tale condizione, ad eccezione del Glatiramer acetato 20 mg/ml e 40 mg/ml approvati recentemente durante la gravidanza [68].

Tuttavia nella pratica clinica, studi post-marketing hanno evidenziato che nelle pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo la sospensione del trattamento, alcuni farmaci, come IFN- β , glatiramer acetato o natalizumab, possono essere continuati fino al concepimento; inoltre nelle pazienti con alta attività e a rischio di recidive, alcune terapie possono essere mantenute. In particolare, in quelle che interrompono natalizumab potrebbero verificarsi gravi recidive durante la gravidanza, per tale motivo la somministrazione di tale farmaco potrebbe essere continuata fino al secondo trimestre di gravidanza. Questa scelta deve essere attentamente discussa e approfondita con la paziente sulla base dei rischi/benefici noti per la madre e per il feto [69].

Gli attuali suggerimenti sono [70]:

- nelle pazienti con assenza prolungata di attività clinica e radiologica di malattia, è indicato un periodo di sospensione del farmaco prima di intraprendere una gravidanza, e questa condotta si dovrebbe applicare anche a farmaci come Glatiramer ed IFN- β [71] [72];
- nelle pazienti con recente attività o elevato rischio di rischio di riattivazione della malattia, alcuni trattamenti (Glatiramer, IFN- β e natalizumab) possono essere continuati fino al concepimento [73] [74] ;
- nelle pazienti con attività altamente persistente di malattia, previa valutazione del rapporto rischio-beneficio, Glatiramer e IFN- β possono essere somministrati per tutta la gravidanza. Per Glatiramer, questo approccio è supportato dai recenti cambiamenti dell'autorizzazione europea all'immissione in commercio.

Per quanto riguarda dimetilfumarato, fingolimod, e teriflunomide devono essere sempre sospesi e la contraccezione mantenuta per un adeguato periodo di tempo (a seconda del farmaco considerato) prima di intraprendere una gravidanza, nel caso della teriflunomide può essere

presa in considerazione l'eliminazione accelerata con la somministrazione colestiramina o carbone attivo [75].

Il Glatiramer può essere suggerito per la terapia di “bridging” nelle donne che stanno pianificando una gravidanza e stanno ricevendo trattamenti che richiedono un periodo di washout, come dimetilmumarato o fingolimod. Questo approccio eviterebbe di esporre le donne a un prolungato periodo di washout tra la sospensione della contraccezione e il momento del concepimento.

Il ruolo dell'allattamento al seno nella SM rimane controverso, attualmente tutte le terapie disponibili sono controindicate durante l'allattamento.

Nel puerperio le pazienti sono esposte ad un aumentato rischio di ricadute, per tale motivo nei casi di malattia molto attiva prima della gravidanza, è consigliato riprendere il trattamento il prima possibile (nei 3 giorni dopo il parto), mentre le pazienti con bassa attività di malattia al momento del concepimento e durante la gravidanza, che decidono di allattare al seno, dovrebbero eseguire una risonanza magnetica entro il primo mese dal parto. La presenza di attività di malattia alla neuroimmagine dovrebbe indurre la sospensione dell'allattamento e la ripresa della terapia [76].

La Food and Drugs administration (FDA) ha suddiviso i farmaci che vengono utilizzati per il trattamento della SM e che possono essere somministrati in gravidanza, secondo categorie di rischio [77].

FDA pregnancy risk category	Definition
A	Adequate, well-controlled human studies failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy, and no evidence of risk in later trimesters
B	Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and no adequate, well-controlled studies exist in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate, well-controlled studies in pregnant women failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester
C	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and no adequate, well-controlled studies in humans exist, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
D	Positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
X	Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits

Il fingolimod è stato associato alla categoria di rischio C in gravidanza, la sua assunzione dovrebbe essere sospesa almeno 2 mesi prima del concepimento [78].

La teriflunomide rientra nella categoria X in gravidanza, perché il rischio di danno fetale è considerato maggior del beneficio che ne trae la madre assumendo la terapia.

Il dimetilfumarato, come il fingolimod, rientra nella categoria di rischio C in quanto induce morte embrionale, alterazioni nella crescita fetale e dello sviluppo cerebrale.

3. STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE

3.1 - Scopo dello studio.

Lo studio clinico osservazionale in esame è volto principalmente alla valutazione della correlazione che intercorre tra il decorso della Sclerosi Multipla e la possibilità di intraprendere una gravidanza. In modo particolare, analizzeremo come la gravidanza incide sul decorso della malattia e viceversa, come la malattia può influenzare gli outcomes.

3.2 - Materiali e metodi.

Nel nostro studio abbiamo iniziato identificando le pazienti a partire dal database iMed del Centro Sclerosi Multipla del Ospedali Riuniti di Ancona: in archivio erano presenti le cartelle di 95 pazienti. La coorte di donne analizzate è stata indagata per i seguenti parametri:

- Anno della diagnosi
- Anno in cui è rimasta incinta
- Età a cui è rimasta incinta
- Tipo di farmaco utilizzato per il trattamento della SM
- Se è stato o meno sospeso il farmaco al momento del concepimento
- Numero di ricadute nell'anno precedente il concepimento, durante la gravidanza e nei primi 3 mesi di puerperio.
- EDSS pre-gravidico e nel post-partum
- Tipo di parto: a termine, pre-termine, aborto.

3.3 - Analisi dei dati.

L'età media in cui le donne sono rimaste incinta si risultata di 32 anni e le gravidanze totali sono state 130. Di ogni paziente è stato valutato il grado di disabilità secondo la scala EDSS nel periodo pre-gravidico e post-gravidico. Nell'analisi dell'EDSS sono state escluse 26 donne a causa di insufficienti dati non reperibili. L'EDSS medio è risultato 1,3 nel periodo pre-gravidico e 1,5 nel post-gravidico. Tale dato evidenzia un lieve trend in aumento nel periodo post-gravidico che non è tuttavia statisticamente significativo ($p=0.78$, Wilcoxon Test).

Considerando il tipo di trattamento utilizzato per la gestione della patologia nel periodo pre-gravidico, le pazienti possono essere classificate come di seguito riportato:

Farmaco utilizzato	% di utilizzo
Nessun trattamento	47.0%
Avonex	13.2%
Rebiff 22	4.7%
Rebiff 44	5.4%
Betaferon	6.1%
Copaxone	7.7%
Tyabri	8.4%
Tecfidera	3.1%
Fingolimod	1.5%
Aubagio	0.7%
Plegridy	1.5%
Metotrexate	0.7%

Sul totale di 130 gravidanze, in 70 casi (53.8%) è stata registrata la sospensione del farmaco a seguito del concepimento, in 2 casi il farmaco è stato proseguito anche durante la gravidanza e nei restanti casi i dati non erano disponibili.

Le 130 gravidanze sono state portate a termine nel 96% dei casi: 115 parti a termine (92%) e 10 pre-termine (8%), 4% delle gravidanze è esitato in un aborto.

Per quanto riguarda le riacutizzazioni, abbiamo analizzato tre periodi differenti:

- Le ricadute pre-gravidiche nell'anno precedente al concepimento.
- Le ricadute durante la gravidanza, suddivise nei 3 trimestri.
- Le ricadute nel periodo del post-partum (3 mesi).

Dalla normalizzazione ed analisi dei dati è risultato che il numero di ricadute è significativamente più elevato nel periodo del post-partum

rispetto al periodo pre-gravidico e della gravidanza ($p < 0.0001$, T-test con correzioni di Yates e Cochran-Armitage Test for trend) (Figura 1).

In maniera simile il numero di pazienti che vanno incontro a ricaduta è significativamente più elevato nel primo trimestre di gravidanza rispetto ai successivi 2 ($p = 0.003$, T-test con correzioni di Yates e Cochran-Armitage Test for trend) (Figura 2). Non si osservano, tuttavia, differenze significative nel numero di pazienti con ricaduta in gravidanza rispetto al periodo pre-gravidico (Figura 1), sebbene vi sia un trend in incremento, non statisticamente significativo, quando si compara il primo trimestre di gravidanza con i 12 mesi precedenti la gravidanza ($p = 0.06$, T-test con correzioni di Yates).

Nella fattispecie:

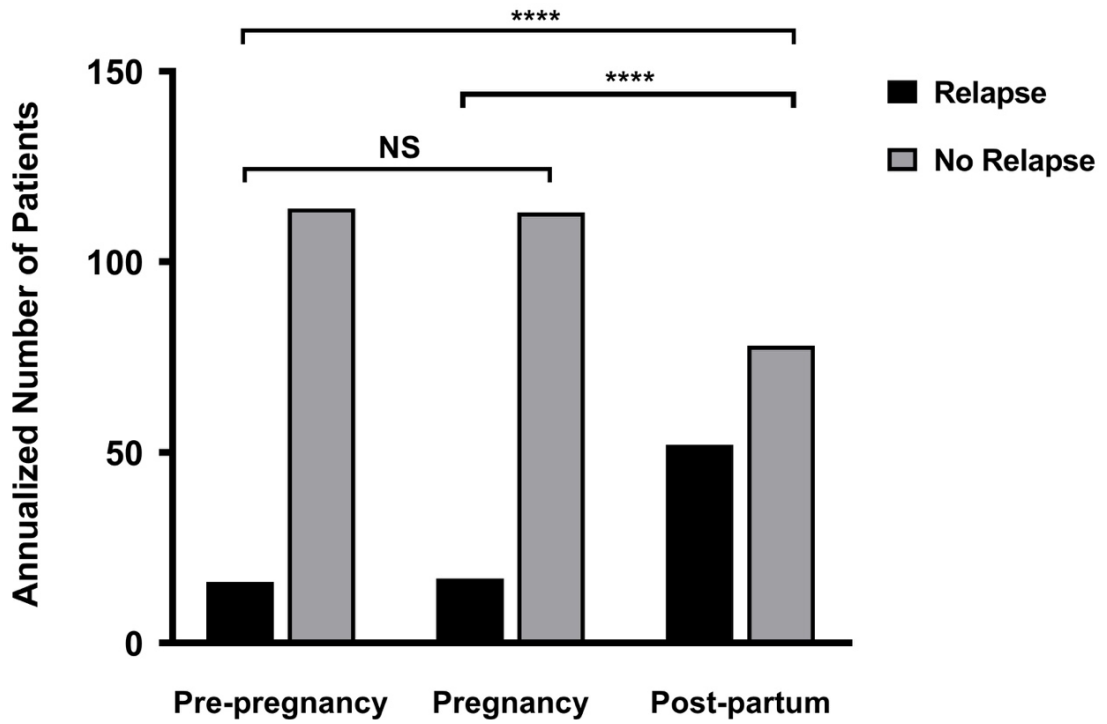
- In 16 gravidanze si sono avute riacutizzazioni nell'anno precedente al concepimento
- In 13 gravidanze si sono avute riacutizzazioni durante il periodo gravidico, distribuite nei tre trimestri come nella tabella sottostante:

Trimestre	Numero riacutizzazioni
1 trimestre	7
2 trimestre	3
3 trimestre	3

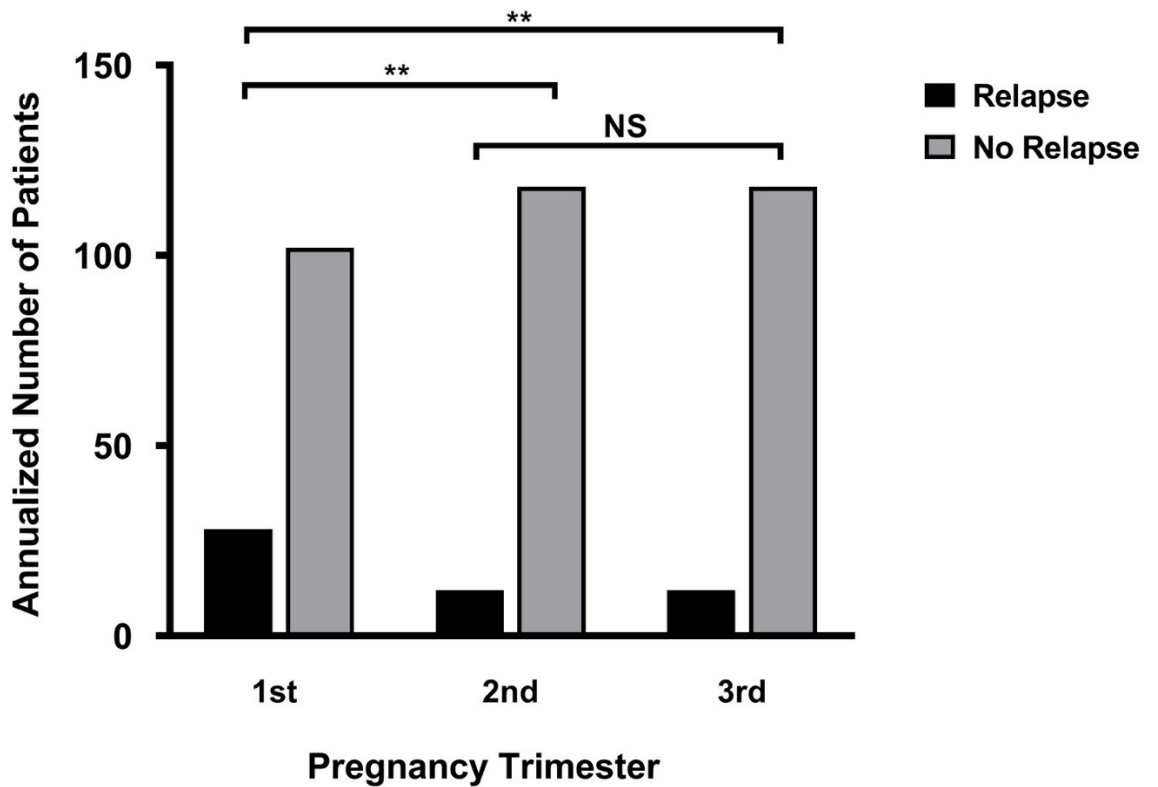
- In 13 gravidanze si sono avute riacutizzazioni nei primi 3 mesi successivi al parto

3.4 – Discussione.

Dall'analisi dei dati ottenuti possiamo osservare come lo studio risulta in linea con i risultati riportati dalla letteratura. La gravidanza risulta essere un fattore protettivo nei confronti della SM, infatti possiamo vedere come il maggior tasso di recidiva si ha principalmente nel primo trimestre di gravidanza, diminuendo nel secondo e terzo trimestre e manifestando, poi, un effetto rebound nel post-partum.



(Figura 1 – ricadute più frequente nel post-partum che nel periodo gravidico o pre-gravidico)



(Figura 2 – ricadute più frequenti nei primi due trimestri piuttosto che nel terzo)

4. CONCLUSIONI

La relazione fra Sclerosi Multipla e gravidanza è uno degli aspetti della malattia che ha subito un radicale cambiamento di opinione da parte degli esperti, ma ancora molte le donne in età fertile affette che hanno paura di affrontare una gravidanza. Le preoccupazioni che maggiormente vengono riportate sono la paura che la malattia possa in qualche modo interferire con le capacità genitoriali, gravare sul partner o sulla famiglia eccessivamente, la possibilità di trasmettere la malattia alla prole o la paura che la terapia necessaria per il trattamento della SM possa interferire con la gravidanza o possa provocare un danno al feto [79]. A seguito dello studio clinico e dalla conferma da parte della letteratura possiamo affermare che non ci sono evidenze per cui la SM abbia un effetto negativo su una possibile gravidanza e sulla prole.

Gli elementi su cui ci dobbiamo focalizzare sono essenzialmente [80]:

1. La SM non è una malattia genetica, in quanto la suscettibilità alla malattia è influenzata da fattori epigenetici ed ambientali ed il rischio di sviluppare la malattia è maggiore in presenza di parenti affetti, ma va quantificato caso per caso, considerando anche le differenze geografiche. In generale è stato stimato un rischio del 3-5% di trasmissione della malattia alla prole. Va inoltre chiarito che la suscettibilità alla malattia è influenzata da fattori epigenetici ed ambientali ed il rischio di sviluppare la malattia è maggiore in presenza di parenti affetti, ma va quantificato caso per caso, considerando anche le differenze geografiche.
2. La letteratura conferma che le donne con SM non mostrano un aumentato rischio ostetrico o di complicanze neonatali. Riguardo alla capacità o meno di portare a termine una gravidanza da parte delle donne affette da SM si è visto che in caso di malattia non c'è un'alterazione di probabilità del rischio di aborto spontaneo, problemi ostetrici e altre complicazioni neonatali rispetto a quello della popolazione generale.
3. La gravidanza rappresenta un fattore protettivo nella progressione della malattia, determinando una riduzione nel rischio di

riacutizzazione soprattutto nell'ultimo trimestre del periodo gravidico. Al contrario, invece, nel post-partum, venendo meno l'assetto ormonale che induce lo shift immunologico che in periodo di gravidanza garantiva una protezione, si può avere un aumento del tasso di recidiva. Di fatto, quindi, il post-partum rappresenta l'unico reale rischio per le donne con SM che scelgono di intraprendere una gravidanza [81]

4. La sola gravidanza è sufficiente a tutelare le donne dalla progressione della malattia grazie alle modificazioni dell'assetto della risposta cellulo-mediata per cui si può sospendere il trattamento in atto.

In teoria, diagnosi di SM e pianificazione di gravidanza non dovrebbero coincidere, in quanto è necessaria una finestra temporale per valutare l'attività e il decorso della malattia ed anche per il fatto che il rischio di una ricaduta è maggiore dopo il primo attacco. La tempistica appropriata per pianificare una gravidanza non può essere stabilita durante la malattia attiva, ma solo dopo che la risposta alla terapia è stata convalidata con una condizione comprovata di assenza di evidenza di attività di malattia, determinato dai parametri clinici e di risonanza magnetica. La presenza di una malattia stabile è la condizione ottimale per programmare una gravidanza. Questa condizione di inattività deve persistere per almeno 2 anni, che sembrerebbe essere il periodo più appropriato per correre il rischio di interrompere la terapia [82].

Una volta garantita la stabilità della malattia, le donne affette da SM che cercano una gravidanza vanno rassicurate sui possibili outcomes della gravidanza perché questi sono perfettamente in linea con quelli della popolazione generale. Vanno informate che prima e durante la gravidanza si provvederà ad una sospensione della terapia valutando poi la possibilità di strategie terapeutiche differenti in caso di recidive o peggioramento della sintomatologia. In base alle condizioni cliniche della paziente si valuteranno poi le diverse strategie profilattiche e terapeutiche da utilizzare nella fase di possibile ripresa della malattia nel post-partum.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] L. L. L. D. A. M. A. C. R. Mutani, Il Bergamini Neurologia, 2001.
- [2] P. J.M.S., Historical Descriptions Of Multiple Sclerosis, 2005.
- [3] A. G. M. Z. A. Z. N. Canal, Sclerosi Multipla. Attualità e prospettive., 2001.
- [4] S. Dhib-Jalbut, Pathogenesis of myelin/oligodendrocyte damage in Multiple Sclerosis, 2007.
- [5] W. B. C. L. H. Lassmann, The immunopathology of Multiple Sclerosis: an overview., 2007.
- [6] J. Frischer, Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter Multiple Sclerosis plaque, 2015.
- [7] S. R. E. N. N. Ghasemi, Multiple Sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy, 2017.
- [8] N. Isobel, Association of HLA Gentic Risk Burden with disease phenotypes in Multiple Sclerosis, 2016.
- [9] P.-D. C. & S. J.-C., Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of Multiple Sclerosis, 2013.
- [10] S. P. E. A. L. B. C. Zuliani, Vitamin D e anche Multiple Sclerosis: an update., 2010.

- [11] M. S. R. D. P. V. Pantazou, Environmental factors in Multiple Sclerosis, 2015.
- [12] V. B. E. E. J. I. I. T. L. Belbasis, Environmental risk factors and Multiple Sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses, 2015.
- [13] M. P. Pender, The essential Role of Epstein Barr virus in the pathogenesis of Multiple Sclerosis, 2011.
- [14] R. M. M. Sospedra, Immunology of Multiple Sclerosis, 2016.
- [15] R. Weissert, The Immune Pathogenesis of Multiple Sclerosis, 2013.
- [16] G. Ortiz, Role of the Blood-Brain Barrier in Multiple Sclerosis, 2014.
- [17] H. W. A. L. Zozulaya, The role of regulatory T cells in Multiple Sclerosis, 2008.
- [18] J. Bankoti, In Multiple Sclerosis, oligoclonal bands connect to peripheral B-cell responses, 2014.
- [19] R. M. H. F. McFarland, Multiple Sclerosis: a complicated picture of autoimmunity, 2007.
- [20] A. Kutzelnigg, Cortical demyelination and diffuse white matter injury in Multiple Sclerosis, 2005.

- [21] L. Haider, The topography of demyelination and neurodegeneration in the Multiple Sclerosis brain, 2016.
- [22] A. L. N. M. E. H. L. K. A. T. Maki, Mechanism of oligodendrocyte regeneration from ventricular-subventricular zone-derived progenitor cells in white matter disease, 2013.
- [23] L. Haider, The topography of demyelination and neurodegeneration in the Multiple Sclerosis brain, 2016.
- [24] Y. Ge, Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of Multiple Sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity.
- [25] D. Peruzzo, Heterogeneity of cortical lesions in Multiple Sclerosis: an MRI perfusion study, 2013.
- [26] J. A. A. Minagar, Blood-Brain Barrier disruption in Multiple Sclerosis, 2003.
- [27] M. Calabrese, Cortical atrophy in relevant in Multiple Sclerosis at clinical onset, 2007.
- [28] C. L. B.F. Gh Popescu, Meningeal and cortical grey matter pathology in Multiple Sclerosis, 2012.
- [29] M. D. Steenwijk, Cortical atrophy patterns in Multiple Sclerosis are non-random and clinically relevant, 2016.

- [30] L. Matza, Multiple Sclerosis relapse: qualitative findings from clinician and patient interviews, 2019.
- [31] S. Batista, Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in Multiple Sclerosis, 2012.
- [32] A. Rae-Grant, Unusual symptoms and Syndromes in Multiple Sclerosis, 2013.
- [33] G. Nakipoglu, Urinary dysfunction in Multiple Sclerosis, 2009.
- [34] J. Lorscheider, Defining secondary progressive Multiple Sclerosis, 2016.
- [35] B. Healy, Smoking and Disease progression in Multiple Sclerosis, 2009.
- [36] J. D. N.D. Chiaravallotti, Cognitive impairment in Multiple Sclerosis, 2008.
- [37] M. Rocca, Long-term disability progression in primary progressive Multiple Sclerosis: a 15 year study, 2017.
- [38] J. Kurtzke, On the origin of EDSS, 2015.
- [39] L. V. A. W. A.M. Lavery, Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials., 2014.
- [40] T. H. F. F. D. M. J.W. Brownlee, Diagnosis of Multiple Sclerosis: progress and challenges, 2017.

- [41] R. H. B. Sharrack, Clinical scales for Multiple Sclerosis, 1996.
- [42] T. V. M. G. X. Y. C. Baseler, The complex relationship between oligoclonal bands, lymphocytes in the cerebrospinal fluid, and immunoglobulin G antibodies in Multiple Sclerosis: indication of serum contribution, 2017.
- [43] A. Petzold, Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in Multiple Sclerosis, 2013.
- [44] F. Lublin, Defining the clinical course of Multiple Sclerosis: the 2013 revisions defining the clinical course of Multiple Sclerosis. The 2013 revisions, 2014.
- [45] A. Thomson, Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, 2018.
- [46] G. Riccitelli, Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting Multiple Sclerosis, 2017.
- [47] C. Saade, Gadolinium and Multiple Sclerosis: vessels, Barriers of the Brain, and Glymphatics, 2018.
- [48] J. M. Gelfand, Multiple Sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis and clinical presentation. Handbook of Clinical Neurology, 2014.
- [49] A. Thompson, Challenge of Progressive Multiple Sclerosis therapy, 2017.

- [50] X. Montalban,ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with Multiple Sclerosis, 2018.
- [51] E. L. Page, Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with Multiple Sclerosis: a randomised, controlled, double-blind, non -inferiority trial., 2015.
- [52] N. U. C. K. D. O. G. O. S. Ozkan, The effect of methylprednisolone treatment on cerebral reactivity in patients with Multiple Sclerosis, 2006.
- [53] J. Ehler, Response to therapeutic plasma exchange ad a rescue treatment in clinically isolated.
- [54] W. Sheremata, Interferon-beta1a reduces plasma CD31+ endothelial microparticles (CD31+EMP) in Multiple Sclerosis, 2006.
- [55] J. Kuhle, Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting Mutiple Sclerosis, 2015.
- [56] F. Lublin, Oral fingolimod in primary progressive Multiple Sclerosis: a phase 3, randomised, double-blind, placebo controlled trial, 2016.
- [57] X. Montalban, Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis, 2017.

- [58] T. S.-H. N. M. G. C. H. W. N. Schwab, Natalizumab - associated PML, 2017.
- [59] E. Havrdova, Effect of Natalizumab on clinical and radiological disease activity in Multiple Sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis study, 2009.
- [60] M. H. M. H. P. C.-T. T. M. C. Confavreux, Rate of pregnancy-related relapse in Multiple Sclerosis, 1998.
- [61] M. L. A. Tsui, Multiple Sclerosis and pregnancy.
- [62] D. C. A. Ghezzi, Pregnancy: a factor influencing the course of Multiple Sclerosis, 1981.
- [63] M. H. M. H. S. Vukusic, For the pregnancy in Multiple Sclerosis group. Pregnancy and Multiple Sclerosis: clinical predictors of post-partum relapse, 2004.
- [64] G. F. M. J. L.M. Nelson, Risk of Multiple Sclerosis exacerbation during pregnancy and breastfeeding, 1988.
- [65] M. U. D. H. M. Koch, Parity and secondary progression in Multiple Sclerosis, 2009.
- [66] G. N. B. U. M.B. D'hooghe, Long term effects of childbirth in MS, 2010.

- [67] B. W. C. G. A. S. D. S. H. T. E. Lu, Disease-modifying drugs for Multiple Sclerosis in pregnancy: a systemic review, 2012.
- [68] S. L. J. Y. C. P. J. H. N.J. Everage, Pregnancy outcomes with delayed-release Dimethyl Fumarate: interim results from an international registry., 2017.
- [69] C. d. A. N. T. M. T. V. de las Heras, Pregnancy in Multiple Sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of pregnancy: a descriptive study in the Spanish population, 2007.
- [70] C. M. K. M. K. Hutchinson, Multiple Sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations, 2012.
- [71] B. W. S. A. A. S. L. D. A. D. S. H. T. E. Lu, A review of safety-related pregnancy data surrounding the oral disease-modifying drugs for Multiple Sclerosis, 2013.
- [72] E. P. A. G. M.P. Amato, Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in Multiple Sclerosis, 2010.
- [73] H. L. M. B. H.J. Salminen, Glatiramer acetate exposure in pregnancy; preliminary safety and birth outcomes, 2010.
- [74] A. H. R. G. K. Hellwig, Pregnancy and Natalizumab: results of an observational

- study in 35 accidental pregnancies during Natalizumab treatment, 2013.
- [75] S. T. R. G. K. H. J. Thone, Treatment of Multiple Sclerosis during pregnancy - safety considerations, 2017.
- [76] M. P. C. Pozzilli, An overview of pregnancy-related issues in patients with Multiple Sclerosis, 2015.
- [77] B. W. C. G. A. S. D. S. H. T. E. Lu, Disease-modifying drugs for Multiple Sclerosis in pregnancy, 2012.
- [78] A. G. M. P. C. L. F. B. P. A. G. M. A. U. G. Novi, Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal, 2017.
- [79] I. Y. M. D. C. G. E. D. T. G. R. B. A. S. S. Alwan, Reproductive decision making after the diagnosis of Multiple Sclerosis, 2015.
- [80] J. B. F. P. J. Y. F. A. Finkelsztejn, What can we really tell women with Multiple Sclerosis regarding pregnancy? A systematic review and meta-analysis of the literature, 2011.
- [81] E. K. G. C. O. A. K. Lubetzky I, Activity of Multiple Sclerosis during pregnancy and puerperium, 1984.