

Comorbidità in sclerosi multipla

Antonio Cortese

Dipartimento di Neuroscienze umane, "Sapienza" Università di Roma

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale a verosimile patogenesi autoimmunitaria.

Il danno alla mielina porta ad anomalie della conduzione, mentre il danno assonale è correlato alla perdita di funzione. I pazienti affetti da SM possono manifestare una varietà di sintomi in accordo all'area danneggiata, tra cui paralisi, spasticità, fatica, atassia, deficit cognitivo, alterazione delle sensibilità ed anomalie del controllo sfinterico. La SM, la cui insorgenza si verifica tipicamente durante la prima età adulta, è la malattia neurologica più comune sotto i 30 anni ed è la principale causa di disabilità non traumatica nei giovani adulti ⁽¹⁾. Tra i diversi fattori in grado di influenzare il decorso di malattia vengono annoverati il sintomo e l'età di esordio, il sesso, il tasso di ricaduta nei primi anni di malattia e la presenza di comorbidità associate ^(2,3).

Con il termine di comorbidità si intendono le patologie a decorso croni-

co associate alla SM. I quadri clinici che coinvolgono altri apparati o sistemi che sono sintomo della patologia, come ad esempio la vescica neurologica, vanno intesi come complicanze e non come comorbidità. Talvolta la distinzione tra patologia associata e complicanza non è però facile. Ad esempio, la depressione può essere da un lato correlata a cambiamenti microstrutturali in specifiche aree cerebrali legati alla SM, ma d'altro canto fattori psico-sociali non correlati direttamente ad essa possono incidere autonomamente rendendo tale condizione indipendente; talvolta, infatti, la depressione precede di anni l'esordio di malattia.

Prevalenza delle comorbidità in SM

La stima della prevalenza delle comorbidità in corso di SM varia ampiamente da studio a studio, a seconda del numero e tipo di patologie considerate e soprattutto in relazione alle caratteristiche della popolazione in esame ⁽³⁾. Una recente analisi sistematica ha evidenziato che le comorbidità

si presentano con relativa frequenza nei pazienti affetti da SM (Tab. 1).

Le patologie più frequentemente associate sono la depressione (23,7%), l'ansia (21,9%), l'ipertensione (18,6%), l'iperlipidemia (10,9%) e le patologie croniche polmonari (10,0%). Per ciò che concerne le patologie a carattere autoimmunitario le più frequenti sarebbero la psoriasi (7,7%) e le patologie tiroidee (6,4%). Molti degli studi da cui queste stime di meta-analisi sono state derivate hanno inoltre comparato i tassi di prevalenza con quelli della popolazione generale.

Globalmente i risultati sono inconsistenti, ma suggeriscono che i meningiomi, i tumori del tratto urinario, le malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI), la sindrome del colon irritabile, l'epilessia, la depressione, l'ansia, il disturbo bipolare, la cataratta precoce e la sindrome delle gambe senza riposo, siano effettivamente più frequenti nel paziente SM rispetto alla popolazione generale ⁽³⁾.

Tuttavia tutti questi studi hanno l'importante limite di essere basati su una scarsa popolazione, che tra l'altro qua-

si sempre apparteneva al Nord America o all'Europa occidentale; pertanto il quadro non è assolutamente generalizzabile a tutta la popolazione di pazienti affetti da SM. Effettivamente solo alcuni Autori hanno indagato popolazioni di pazienti che raggiungevano un livello sufficiente di potenza

statistica ⁽³⁾. Tra questi, uno studio caso-controllo ha individuato come tra le patologie allergiche o autoimmunitarie le più frequentemente associate a SM siano la dermatite atopica (3,3%), l'asma (2,8%), l'uveite (1,3%) e le MICI (0,8%); la prevalenza di queste ultime due era, rispettivamente, 3 e 1,7

volte più alta nei pazienti SM rispetto ai controlli ⁽⁴⁾. Ancora, nei pazienti del registro NARCOMS ⁽⁵⁾ era presente all'esordio di SM almeno una comorbidità fisica nel 24% dei casi (più frequentemente ipertensione, patologie croniche polmonari e iperlipidemia) e psichiatrica nell'8,4%; a distanza mediamente di 7 anni, al momento della diagnosi, la prevalenza di comorbidità fisica o psichiatrica era aumentata, rispettivamente, al 35 e 18% dei casi. La prevalenza di uveite alla diagnosi (1,3%) o di MICI (1,6%) era simile rispetto allo studio precedente. Infine, uno studio canadese ⁽⁶⁾ ha evidenziato come le patologie associate più frequenti al momento della diagnosi fossero la depressione (19,1%), l'ipertensione (15,2%), le patologie croniche polmonari (12,1%) e l'ansia (11,1%). Tutte le comorbidità individuate erano più frequenti nei pazienti SM rispetto ai controlli (ad eccezione dell'iperlipidemia) e queste differenze erano presenti già 5 anni prima della diagnosi di SM. Il momento di insorgenza di eventuali comorbidità dopo la diagnosi di SM non è stato esaminato in maniera sistematica; sembrerebbe però, non sorprendentemente, che le patologie fisiche aumentino di prevalenza con l'aumentare dell'età del paziente (in particolare per diabete mellito, ipertensione, iperlipidemia ⁽⁷⁾, cardiopatia ischemica ⁽⁸⁾, fibromialgia ⁽⁹⁾ e sindrome del colon irritabile ⁽¹⁰⁾. Tale incremento non è stato d'altro canto osservato nel caso di comorbidità a carattere psichiatrico ⁽¹¹⁾. Globalmente tali dati individuano che, con relativa frequenza, almeno una comorbidità sarebbe presente al momento della diagnosi di SM e, in particolare, come l'ansia e la depressione andrebbero indagate con relativa priorità sia alla diagnosi, sia durante il decorso di malattia ⁽¹²⁾.

COMORBIDITÀ	STIMA MEDIA DI PREVALENZA DA META-ANALISI (%)
Abuso alcolico	14,8
Ansia	21,9
Asma	7,46
Autoimmunità	
- Spondilite anchilosante	1,78
- Diabete di tipo I	0,02
- MICI	0,78
- <i>Miastenia gravis</i>	0,20
- Psoriasi	7,74
- Artrite reumatoide	2,92
LES	2,90
Tireopatie	6,44
Disturbo bipolare	5,83
Cancro	
- Tutti i tipi	2,23
- Mammella	2,01
- Tiroide	0,48
- Vulva	0,67
- Pelle	0,48
- Mieloma multiplo	0,97
Aritmia cardiaca	4,5
Patologie croniche polmonari	10,0
Insufficienza cardiaca	1,8
Depressione	23,7
Diabete di tipo II	8,57
Epilessia	3,09
Fibromialgia	6,82
Patologie gastrointestinali	
- Sindrome del colon irritabile	12,2
- Epatite virale	3,45
Iperlipidemia	10,9
Ipertensione	18,6
Cardiopatia ischemica	2,50
Arteropatia periferica	2,40
Psicosi	4,3
Ictus (qualunque tipo)	3,28

Tabella 1. Prevalenza delle comorbidità in SM [adattato da Marrie RA et al. *Mult Scler* 2015. ⁽³⁾].

Effetti delle comorbidità sulla SM

L'effetto delle comorbidità sulla SM varia dal ritardo diagnostico di malattia, ai cambiamenti del quadro di risonanza magnetica, all'aumento del tasso di ricadute, della disabilità e della mortalità e alla ridotta qualità di vita⁽¹²⁾. Non da meno le patologie associate incrementano l'impegno sanitario ed il tasso di ospedalizzazione⁽¹²⁾.

Ritardo nella diagnosi di SM: la presenza di patologie vascolari, autoimmuni, muscolo-scheletriche, gastrointestinali, oculistiche e psichiatriche si è dimostrata associata ad un ritardo nella diagnosi di SM, soprattutto nei pazienti sotto i 25 anni, con un *range* temporale che va dai 4.5 anni per le patologie gastrointestinali fino a 10.3 anni per le patologie oculistiche⁽¹³⁾. In accordo con tale ritardo, nella stessa popolazione di pazienti è stato dimostrato un aumento del rischio di disabilità severa proporzionale al numero di patologie concomitanti alla diagnosi.

Tasso di ricaduta: uno studio ha dimostrato un rischio 2.6 volte maggiore di ricaduta di SM nei pazienti con almeno 3 malattie concomitanti rispetto a quelli senza alcuna comorbidità associata⁽¹⁴⁾.

Quadro di RM: una particolare attenzione va posta ai pazienti in cui concomita un quadro di emicrania o di ipertensione arteriosa per la possibile presenza di lesioni cerebrali di origine non infiammatoria. Chiaramente, la possibile presenza di modifiche del quadro radiologico non correlata a SM, come in questi casi, è talvolta tale da porre il clinico dinanzi a difficoltà in merito al monitoraggio terapeutico. Diversamente, la presenza di franca dislipidemia, ma anche isolati elevati livelli di colesterolo totale, LDL o trigliceridi è stata correlata con un

maggiore carico lesionale infiammatorio, un maggiore numero di lesioni captanti gadolino ed un maggiore grado di atrofia cerebrale, dimostrando un probabile effetto diretto sulla malattia⁽¹⁵⁾.

Grado di disabilità: diversi studi trasversali hanno dimostrato come la presenza di comorbidità condizioni negativamente la disabilità nella SM. Ad esempio, una correlazione negativa con le misure di funzione motoria e deambulazione è stata riscontrata con l'insulino-resistenza e con un alto indice di rischio cardiovascolare⁽¹⁶⁾. Ciononostante la natura trasversale di questi studi e lo scarso numero del campione limitano l'attendibilità del dato. Negli studi longitudinali è stato evidenziato però come, effettivamente, le patologie associate sarebbero in grado di accelerare l'accumulo di disabilità. In un recente studio, ad esempio, è stato dimostrato come le comorbidità cardiovascolari (diabete, ipertensione, cardiopatia ischemica e arteropatia periferica) siano associate ad un maggiore rischio di disabilità motoria⁽¹⁷⁾. Ancora, in uno studio australiano la presenza di dislipidemia è stata correlata con il rischio di un maggiore punteggio di EDSS⁽¹⁸⁾.

Infine, al pari di quelle fisiche, anche la presenza di comorbidità a carattere psichiatrico si associa ad un maggiore rischio di progressione di disabilità⁽¹⁹⁾. È doveroso sottolineare come le patologie associate potrebbero incidere anche in termini di valutazione clinica erronea della disabilità legata alla sola SM e relativa progressione.

Qualità di vita: è stato ampiamente dimostrato come l'ansia e la depressione ma anche le patologie associate a carattere fisico siano in grado di ridurre diversi aspetti della qualità della vita. L'impatto delle prime sarebbe

maggiore, mentre le comorbidità fisiche avrebbero solo un minimo impatto diretto, agendo principalmente in modo indiretto e inducendo anch'esse a loro volta ansia, depressione e fatica. **Sopravvivenza:** la sopravvivenza media dei pazienti affetti da SM è migliorata nel tempo; ad oggi comunque resta inferiore a quella della popolazione sana di circa 5-7 anni.

La presenza di comorbidità riduce ulteriormente la sopravvivenza non semplicemente con effetto additivo⁽²⁰⁾. La presenza concomitante di depressione, diabete o cardiopatia ischemica è stata individuata come fattore associato ad un rischio maggiore di mortalità nei pazienti SM, senza peraltro conferire un maggior rischio rispetto alla popolazione di controllo (effetto puramente additivo). Al contrario, la mortalità per cause infettive o respiratorie è stata individuata come specificatamente più alta nei pazienti SM rispetto ai sani. Ad ogni modo, appare chiaro come la prevenzione, la diagnosi precoce ed il trattamento delle patologie concomitanti migliorino la sopravvivenza del paziente affetto da SM.

Trattamento della SM con comorbidità

Tutti i diversi *trial* clinici di valutazione delle terapie per la SM tipicamente escludono i pazienti con comorbidità, limitando quindi la nostra conoscenza in merito alla sicurezza e all'efficacia delle terapie in queste tipologie di pazienti. Ciononostante, gli studi osservazionali suggeriscono come effettivamente la presenza di patologie associate influenzi la scelta terapeutica. Ad esempio è stato dimostrato come all'incremento del numero di comorbidità associate corrisponda una ridotta probabilità di iniziare un trattamento per SM⁽²¹⁾. Sorprendentemente, però, la scelta della terapia non

era influenzata dal tipo di comorbidità, pur essendo nota la diversa influenza che i diversi farmaci operano su altre patologie. Ad esempio, nei *trial* registrati dell'IFN β -1b furono registrati alcuni casi di sospensione della terapia per la comparsa di instabilità emotiva e tentato suicidio; successivamente però fu dimostrato come l'IFN β non aumentava il rischio di depressione. Il trattamento con Fingolimod o Teriflunomide, d'altro canto, può indurre lo sviluppo di ipertensione secondaria. Inoltre, alcune terapie per la SM possono favorire la comparsa di autoimmunità secondaria. Ad esempio la terapia con IFN β o con Alemtuzumab è stata associata ad un maggiore rischio di autoimmunità tiroidea; il secondo è inoltre in grado di indurre, in casi molto rari, la comparsa di porpo-

ra trombocitopenica o nefropatia. Infine anche la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di un farmaco possono essere influenzate dalla presenza di comorbidità associate a SM. L'emicrania, ad esempio, è dimostrata essere fattore in grado di ridurre la tollerabilità alla terapia con IFN β , il quale conduce ad un peggioramento della frequenza e dell'intensità degli attacchi cefalalgici. Ancora, il diabete aumenta la probabilità di edema maculare in corso di terapia con Fingolimod. Nel complesso i dati in merito allo spettro delle diverse comorbidità associate a SM appaiono relativamente eterogenei, spesso non conclusivi e talora discordanti, soprattutto, al di là dei dati di prevalenza, in merito ai possibili effetti sul decorso di malattia. È auspicabile che la ricerca sia in grado in futuro di

colmare le importanti lacune sulla nostra conoscenza della reale epidemiologia delle comorbidità nella SM ⁽³⁾. Appare però chiaro, dai dati esaminati, come le comorbidità possano effettivamente avere un effetto biologico diretto sulla SM, forse inducendo un'accelerata neurodegenerazione, una remielinizzazione meno efficiente o un incremento dell'attivazione immunitaria periferica ⁽¹²⁾. Per concludere, la nostra comprensione della complessità e dello spettro delle comorbidità in corso di SM è decisamente migliorata nel corso degli anni ed appare ormai chiaro come il monitoraggio ed il trattamento delle comorbidità, supportati da un'equipe multidisciplinare, siano un processo fondamentale per migliorare gli *outcomes* del paziente affetto da SM ■

Bibliografia

1. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(12 Suppl 6): S3-7.
2. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91.
3. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015;21(3):263-81.
4. Langer-Gould A, Albers KB, Van Den Eeden SK, Nelson LM. Autoimmune disease prior to the diagnosis of multiple sclerosis: a population-based study. *Mult Scler*. 2010;16(7):855-61.
5. Marrie RA, Horwitz RI, Cutter G, et al. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(2):135-41.
6. Marrie RA, Patten SB, Tremlett H, et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2016 Mar 9. pii: 10.1212/WNL.0000000000002481.
7. Marrie RA, Yu BN, Leung S, Elliott L, et al. Rising prevalence of vascular comorbidities in MS: validation of administrative definitions for diabetes, hypertension, hyperlipidemia. *Mult Scler*. 2012;18(9):1310-9.
8. Marrie RA, Fisk J, Tremlett H, et al. Differing trends in the incidence of vascular comorbidity in MS and the general population. *Neurol Clin Pract*. 2016;6(2):120-128.
9. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The incidence and prevalence of fibromyalgia are higher in multiple sclerosis than the general population: a population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):162-7.
10. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. *Neuroepidemiology*. 2013;40(2):85-92.
11. Marrie RA, Fisk JD, Tremlett H, et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS versus the general population. *Neurology*. 2015;85(22):1972-9.
12. Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patients care. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):375-382.
13. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009;72(2):117-24.
14. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148573.
15. Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Mahfooz N, et al. Serum lipid profiles are associated with disability and MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2011;8:127.
16. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1176-83.
17. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-7.
18. Tettey P, Simpson S Jr, Taylor B, et al. An adverse lipid profile is associated with disability and progression in disability, in people with MS. *Mult Scler*. 2014;20(13):1737-44.
19. Tinghög P, Björkenstam C, Carstensen J, et al. Co-morbidities increase the risk of disability pension among MS patients: a population-based nationwide cohort study. *BMC Neurol*. 2014;14:117.
20. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(3):240-7.
21. Zhang T, Tremlett H, Leung S, et al. Examining the effects of comorbidities on disease-modifying therapy use in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(14):1287-95.