

Sclerosi multipla ad alta attività

Antonio Cortese

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale San Filippo Neri, Roma

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale a verosimile patogenesi autoimmunitaria. La SM, la cui insorgenza si verifica tipicamente durante la prima età adulta, è la malattia neurologica più comune sotto i 30 anni, colpisce più di 2 milioni di persone ed è la principale causa di disabilità non traumatica nei giovani adulti ⁽¹⁾.

Esistono diversi fenotipi clinici di malattia: la forma recidivante-remittente (SM-RR), la forma primariamente progressiva (SM-PP) e la forma secondariamente progressiva (SM-SP) ⁽²⁾.

La forma più frequente (circa l'80% dei casi) è la SM-RR, caratterizzata dalla presenza recidivante di ricadute definite come sintomi neurologici di nuova insorgenza della durata di almeno 24 ore in assenza di febbre o episodi infettivi. Il fenotipo SM-RR può, dopo un decorso medio di circa 10-20 anni, esitare in un fenotipo

secondariamente progressivo, caratterizzato dal peggioramento continuo della disabilità (circa il 15% dei casi). Nel restante 5% dei casi la SM è caratterizzata da aspetti di peggioramento graduale delle condizioni cliniche sin dall'inizio (forma SM-PP). Il trattamento delle forme SM-RR è basato sull'utilizzo di diverse molecole con diversi meccanismi d'azione (*Disease-Modifying Drugs*, DMDs), classificabili in base al profilo di sicurezza in due gruppi. I DMDs di prima linea sono mediamente meno efficaci ma più sicuri (IFN β -1a, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato).

I farmaci di seconda linea d'altro canto sono più efficaci ma caratterizzati da un profilo di sicurezza meno favorevole (fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina). Infine, esiste solo un farmaco, il siponimod (in fase di commercializzazione) approvato per il trattamento delle forme SM-SP, ma con uno scarso profilo di efficacia nel ridurre la

progressione della disabilità.

Gli studi di storia naturale della malattia hanno dimostrato come un alto tasso di attività nei primi anni di malattia favorisca la transizione a forma SM-SP più rapidamente e più velocemente ⁽³⁻⁵⁾. Inoltre, diversi Autori hanno dimostrato come l'introduzione precoce della terapia sia in grado di ridurre il rischio di progressione ⁽⁶⁾. Appare quindi chiaro come sia necessario ottimizzare il trattamento del paziente SM-RR il più precocemente possibile ⁽⁷⁾.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi algoritmi di trattamento per le forme SM-RR. Quello maggiormente utilizzato è costituito dalla cosiddetta terapia di *escalation* basata su DMDs di prima linea, e solo all'evidenza di scarsa efficacia clinico-radiologica vengono utilizzati DMDs di seconda linea ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Il 4-15% delle forme SM-RR sono caratterizzate, tuttavia, dalla presenza di un alto tasso di ricadute sin dalle fasi iniziali, un più rapido accu-

mulo di disabilità, deficit cognitivo e rischio di conversione a SM-SP. Queste forme sono attualmente definite SM ad alta attività (*Highly Active MS*, HAMS), in passato anche definite come forme di SM “aggressiva”. Il termine di SM “maligna”, anch’esso utilizzato in passato per indicare queste forme di SM-RR, andrebbe tuttavia riservato alle varianti fulminanti caratterizzate da un deterioramento così rapido e progressivo sin dall’inizio, tali da apparire pressoché monofasiche potendo condurre a morte in un breve periodo di tempo (ad esempio, la variante Marburg)⁽¹¹⁾. Le forme maligne probabilmente rappresentano un fenotipo estremo di HAMS. Ad oggi non esiste un consenso sulla definizione di HAMS e tantomeno sull’algoritmo ideale di trattamento.

Una definizione proposta recentemente⁽¹²⁾ prevede che la HAMS sia un particolare fenotipo di SM-RR caratterizzata da almeno una delle seguenti caratteristiche:

- 1) punteggio alla scala di disabilità EDSS di almeno 4,0 a 5 anni dall’esordio della patologia;
- 2) scarsa risposta ad almeno un DMD effettuato per almeno un anno di terapia, non a causa di scarsa tollerabilità;
- 3) *breakthrough disease*, definita dopo almeno un anno di terapia da:
 - a. ricadute multiple (almeno 2) con recupero clinico incompleto;
 - b. un minimo di due RM che evidenzino in T2 almeno una nuova lesione (o un incremento dimensionale di una lesione già presente), o almeno una lesione attiva in T1 post-contrasto.

Come descritto, la definizione di HAMS è basata fondamentalmente sull’osservazione retrospettiva di almeno un anno di storia di malattia, tuttavia diversi fattori prognostici possono essere valutati sin dall’esordio di una forma SM-RR per definire il rischio che si tratti di una variante

HAMS^(12,13) (Tab. 1).

È importante riuscire a riconoscere precocemente una forma di HAMS, in quanto è certo che le ricadute dei primi due anni di malattia influenzano il rischio di conversione a forma SM-SP e che l’impatto delle ricadute dopo il terzo anno di malattia sarebbe minore⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Durante il decorso di malattia, effettivamente, esiste una cosiddetta finestra di opportunità di trattamento corrispondente all’attività infiammatoria di malattia. Questa finestra corrisponde alla durata della SM-RR e inizia dopo la prima *relapse* e si chiude al momento dell’instaurarsi dei meccanismi neurodegenerativi che caratterizzano la SM-SP⁽¹⁷⁾.

Nelle forme HAMS, purtroppo, questa finestra temporale è molto più breve. Appare importante, quindi, dovere incidere rapidamente e precocemente sull’attività di malattia.

Ad oggi non esiste un consenso in merito al trattamento delle HAMS che, comunque, secondo il classico

Demografici	Clinici				Radiologici	
	Severità della ricaduta	Tipo di ricaduta	Frequenza delle ricadute	Decorso di malattia	All’esordio	Al follow-up
Sesso maschile						
Età all’esordio >40 anni	Incremento EDSS di almeno 1 punto; Incremento punteggio di un FS di almeno 2 punti; Incremento punteggio di almeno due FS di almeno 1 punto	Multifocale	Almeno 2 l’anno	Rapido accumulo di disabilità	Alto carico lesionale in T2	Nuove lesioni in T2
Razza afro-americana	Necessità di utilizzo di steroide	Recupero incompleto	Breve intervallo		Alto numero di lesioni attive	Nuove lesioni attive
Razza latino-americana	Necessità di ospedalizzazione	Ricaduta con coinvolgimento piramidale, cerebellare, sfinterico o cognitivo				

Tabella 1. Fattori di rischio per HAMS (adattata da Ref. 12).

atteggiamento di *escalation* possono, purché precocemente riconosciute, essere trattate con farmaci di seconda linea ad alto profilo d'efficacia e con schemi di trattamento continuo (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab), tuttavia con il rischio di ripresa dell'alta attività di malattia al momento dell'eventuale sospensione (18,19). Pertanto, alcuni Autori hanno suggerito come sarebbe di maggiore impatto sul decorso di HAMS l'utilizzo precoce di approcci terapeutici in grado di provocare un *reset* del sistema immunitario verso un'attività tollerante per gli antigeni *self*, potendo poi successivamente instaurare una terapia di mantenimento con farmaci immunomodulanti di prima linea, caratteristici invece delle fasi precoci di trattamento secondo il modello di *escalation*.

Infatti, recentemente, è stato proposto uno schema di trattamento cosiddetto di induzione (*induction therapy*) (20) basato sull'utilizzo precoce e per breve tempo di potenti farmaci immunosoppressivi in grado di influenzare l'assetto del sistema immunitario nel lungo termine. I protocolli terapeutici di induzione includono:

- 1) alemtuzumab;
- 2) cladribina;
- 3) mitoxantrone;
- 4) ciclofosfamide;
- 5) trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (aHSC, *autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation*).

Tuttavia, l'utilizzo di un trattamento di questo tipo è gravato da una maggiore difficoltà di gestione degli effetti di tossicità farmacologica, spesso

permanenti. Pertanto appare cruciale l'identificazione del paziente con HAMS, per il quale, viste le caratteristiche di gravità di malattia, il bilancio rischio/beneficio è a favore di quest'ultimo. Ad oggi non esiste un chiaro algoritmo di induzione per i pazienti affetti da HAMS. Nella figura 1 viene descritto l'algoritmo terapeutico proposto da Freedman *et al.* (12). Come è descritto nello schema, in caso di HAMS (fallimento di almeno un DMD di prima o seconda linea dopo almeno un anno di trattamento o anche in caso di paziente *naïve* con alta probabilità di essere un caso di HAMS sulla base dei fattori prognostici descritti nella tabella 1) il primo trattamento indicato è alemtuzumab. Se quest'ultimo è in grado di mantenere una bassa attività di malattia durante i primi due anni di tratta-

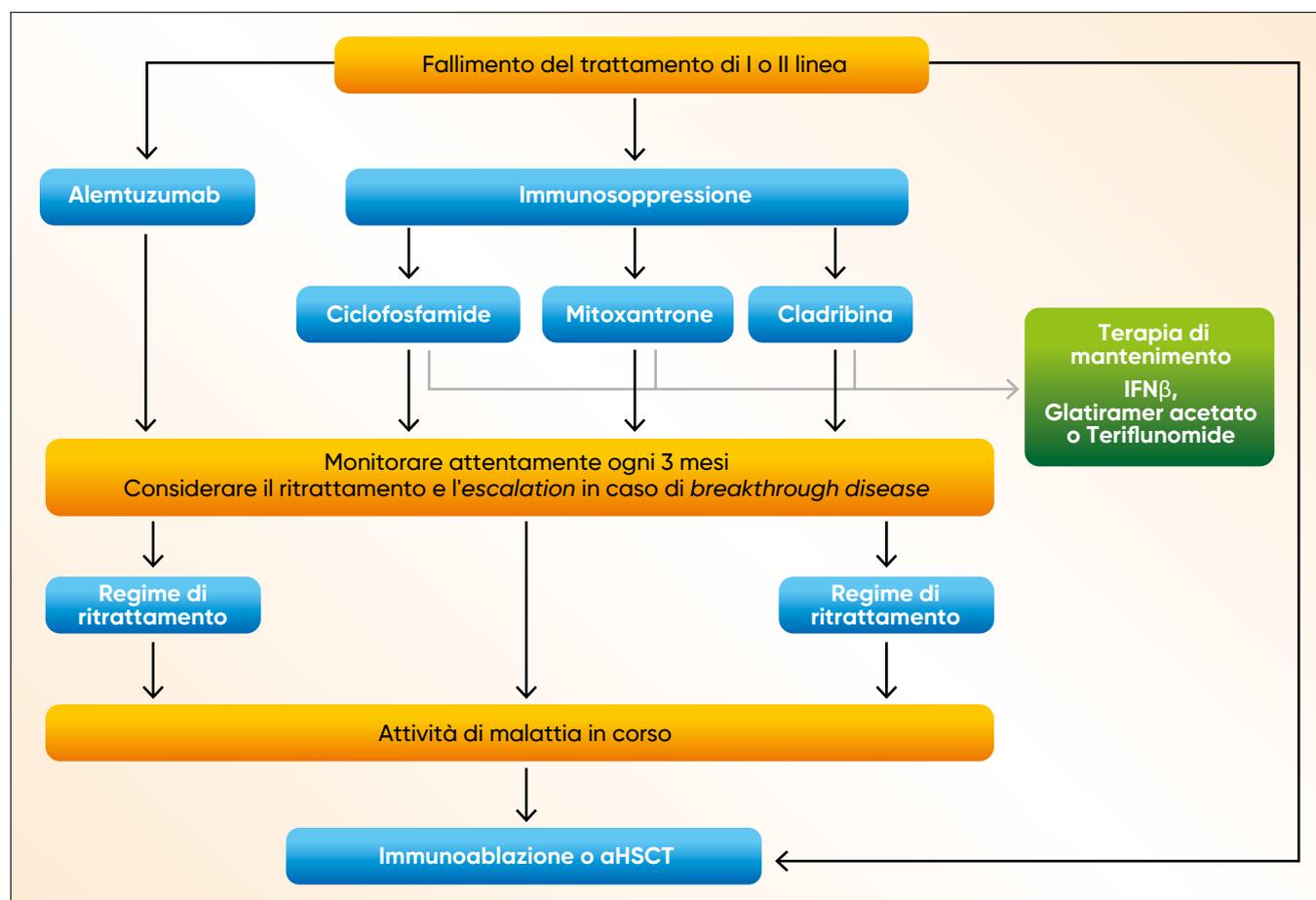


Figura 1. Algoritmo di trattamento per HAMS (da Ref.12).

mento, allora è possibile ritrattare il paziente con ulteriori cicli di terapia a partire dal terzo anno.

Al contrario, in caso di alta attività di malattia nonostante alemtuzumab, è indicato approcciare mediante aHSCT. In caso di mancata disponibilità di quest'ultimo è indicato il tentativo con un'altra terapia induttiva come cladribina, ciclofosfamide o mitoxantrone. Al contrario, dopo terapia induttiva, in caso di buona remissione dell'attività di malattia è auspicabile il mantenimento con un

farmaco immunomodulante di prima linea. Al fine di valutare la risposta al trattamento nei pazienti con HAMS, è importante effettuare un monitoraggio frequente al fine di individuare rapidamente l'eventuale fallimento della terapia. Non esiste un consenso in merito alla frequenza di monitoraggio; tuttavia una valutazione clinica e radiologica, rispettivamente, ogni 3 e 6 mesi appaiono ragionevoli. In conclusione, la diagnosi precoce di HAMS è essenziale in quanto il paziente affetto da questa

tipologia di SM-RR è ad alto rischio di precoce accumulo di disabilità e, soprattutto, di rapida conversione a forma secondariamente progressiva. Purtroppo, la HAMS tende ad essere refrattaria ai comuni schemi di trattamento con DMDs di prima linea utilizzabili nelle SM-RR classiche. Pertanto appare essenziale l'utilizzo di un modello di rapida *escalation* a farmaci di seconda linea con approccio in cronico o forse, ancora meglio, con un approccio di *induction* con farmaci ablativi ■

Bibliografia

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 378(2):169-80.
2. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
3. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003;126(Pt 4):770-82.
4. Ebers GC. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J Neurol.* 2005; 252 Suppl 3:iii15-iii20.
5. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain.* 1989;112(pt 6):1419-28.
6. Trojano M, Pellegrini F, Fuijani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61(4):300-6.
7. Freedman MS. Multiple sclerosis therapeutic strategies: use second-line agents as first-line agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract.* 2011;1(1):66-68.
8. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS: Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013;40(3):307-23.
9. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al; International Working Group for Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol.* 2006;13(1):61-71.
10. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2):225-40.
11. Nunes JC, Radbruch H, Walz R, et al. The most fulminant course of the Marburg variant of multiple sclerosis-autopsy findings. *Mult Scler.* 2015; 21(4):485-7.
12. Freedman MS, Rush CA. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2016; 22(3):761-84.
13. Menon S, Shirani A, Zhao Y, et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(11):1192-8.
14. Rush CA, Maclean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(7):379-89.
15. Scott TF, Schramke CJ. Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later. *J Neurol Sci.* 2010;292(1-2):52-6.
16. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133(Pt 7):1914-29.
17. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):147-55.
18. Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, et al. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol.* 2012;69(2):262-4.
19. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(22):1858-65.
20. Edan G, Le Page E. Induction therapy for patients with multiple sclerosis: Why? When? How? *CNS Drugs.* 2013; 27(6):403-9.