

# Profilo funzionale, autonomia e partecipazione in pazienti in terapia con farmaci modificanti il decorso di malattia di seconda linea: osservazioni e monitoraggio

**Loredana Sabattini**

UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla, IRCCS-ISNB Istituto delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria Azienda USL, Bologna

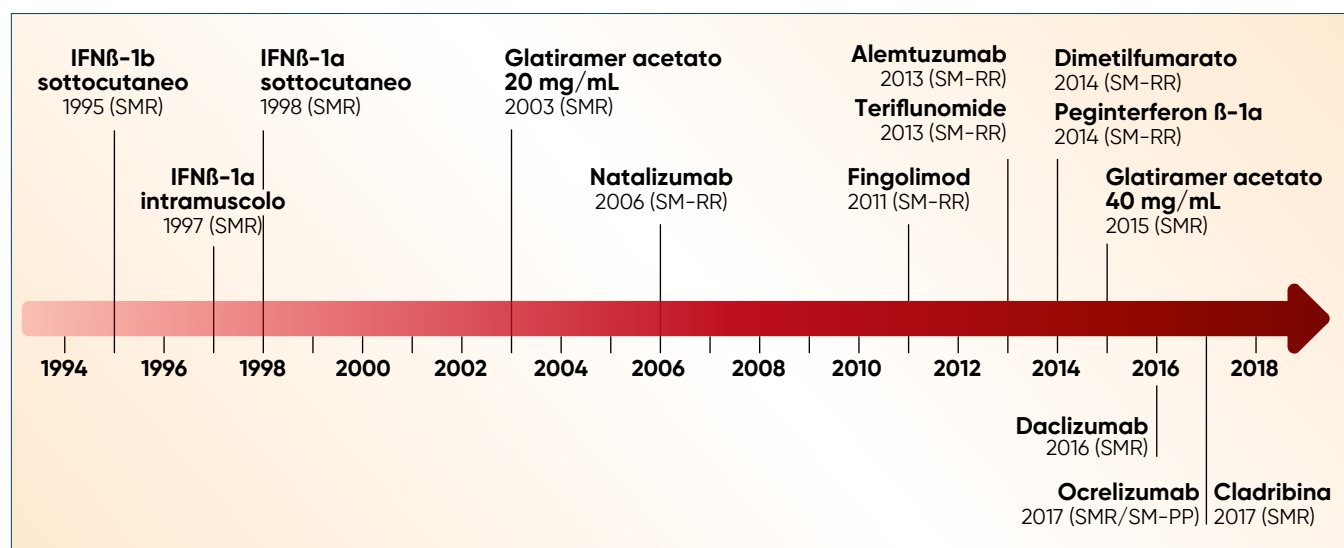
## Introduzione

Gli ultimi vent'anni hanno visto l'affermarsi dei farmaci di prima e seconda linea che hanno lo scopo di modificare il decorso e l'evoluzione della malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*) (Fig. 1). I DMDs sono risultati molto efficaci nel controllo del decorso della malattia, in quanto in grado di ridurre la frequenza di nuovi sintomi neurologici nelle for-

me recidivanti, di ridurre la progressione e l'accumulo di disabilità.

Il concetto di disabilità è ampio e non può prescindere da considerazioni che riguardano la vita del paziente. Le scale di valutazione maggiormente utilizzate, come ad esempio la scala di invalidità espansa (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS), misurano il grado di disabilità quantificata in base alla capaci-

tà di deambulare, alla somma dei punteggi relativi a sistemi funzionali (funzione piramidale, cerebellare, tronco-encefalica, sensitivo, sfinteriale, visivo, mentale) ma non la ripercussione che la malattia ha sull'attività funzionale nelle attività di vita quotidiana (ADL, *Activity Daily Living*), né alla percezione di qualità di vita da parte del paziente stesso.



**Figura 1.** Time-line dei DMDs: come riportato in figura, gli ultimi vent'anni hanno visto l'affermarsi di numerose opzioni terapeutiche con farmaci modificanti il decorso (*Disease Modifying Drugs*, DMDs).

È da queste considerazioni che nasce l'esigenza di aggiungere, in un'osservazione longitudinale del paziente, inserito in una sequenza di controlli seriatati nel tempo, il monitoraggio degli indici funzionali ai vari *follow-up* al fine di valutare la limitazione della persona nello svolgimento delle attività di vita quotidiana, l'impatto della fatica, la partecipazione sociale.

Integrare la valutazione neurologica con indici di *outcome* funzionale arricchisce la conoscenza su ogni singolo aspetto, tenendo conto anche che la malattia, in ogni singolo caso, evolve secondo il suo profilo di aggressività, e anche in base alle proposte terapeutiche (DMDs) riabilitative, educazionali (progetto riabilitativo-sociale coerente).

Con queste premesse abbiamo osservato i pazienti in trattamento con i DMDs di II linea, sottoponendoli ad una valutazione funzionale strutturata nel tempo, confrontandola con l'andamento della malattia, l'aderenza alla terapia, la stabilità clinica. Partendo dalla valutazione neurologica, si è cercato di indagare il comportamento motorio, psicologico e delle autonomie e le ripercussioni in ambito di partecipazione.

In questa osservazione, della durata di un anno, si è posta inoltre attenzione all'identificazione di un parametro maggiormente sensibile alle variazioni funzionali.

Molte sono le evidenze dell'utilità e della centralità dell'approccio multidisciplinare nel paziente con SM. L'*équipe* deve tenere in considerazione aspetti motori, sensitivi, cognitivi, sfinterici, psicologici, fin dalle prime fasi di malattia. La riabilitazione gioca un ruolo primario nell'*outcome* di questa malattia e va da sé che dalla valutazione funzio-

nale scaturisce il progetto riabilitativo plausibile e specifico.

I benefici di un programma riabilitativo motorio mirato, laddove indicato, possono essere registrati con un miglioramento delle capacità aerobiche, di deambulazione, forza, fatica e quindi agiscono, indirettamente, sul miglioramento della qualità della vita, sulle funzioni cognitive e sui disturbi dell'umore. Il fine del processo riabilitativo è il raggiungimento di una maggiore autonomia nei diversi ambiti, arginando per quanto possibile il deficit funzionale, responsabile della disabilità cronica e delle limitazioni nell'attività sociale.

Nella Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF), l'OMS definisce le funzioni corporee come le funzioni fisiologiche dei sistemi corporei (incluse le funzioni psicologiche); quindi il funzionamento di un individuo in un dominio specifico è dato da un'interazione fra la condizione di salute e i fattori ambientali e personali.

L'ICF organizza le informazioni in tre dimensioni (Fig. 2):

- **Funzioni e struttura del corpo:** funzioni fisiologiche e le parti anatomiche
- **Attività:** esecuzione di un compito da parte di un individuo
- **Partecipazione:** opportunità sociali di un individuo, condizionate dalla presenza di barriere.

Secondo questa classificazione, le disabilità e il funzionamento sono il risultato di interazioni tra lo stato di salute e i fattori di contesto (ambientali e personali).

È importante, quindi, mantenere alto il funzionamento globale del malato di SM per ridurre al minimo il grado di disabilità, agendo, laddove non si riesca a modificare il sintomo, sul contesto ambientale e sociale, promuovendo la funzione fisica e cognitiva, le attività, la partecipazione e modificando i fattori ambientali con un programma di cura farmacologico e riabilitativo che possa essere misurato.

Per indirizzare gli obiettivi terapeutici farmacologici e riabilitativi, bisogna rendere il dato funzionale oggettivo tramite l'utilizzo di sca-

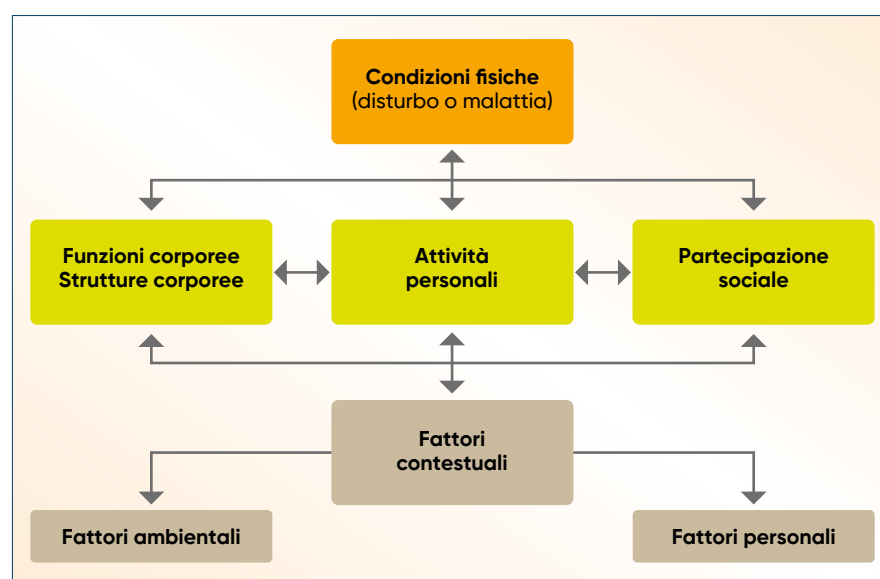


Figura 2. ICF: Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute.

le di valutazione multidimensionali che rispettino caratteristiche di obiettività, attendibilità, semplicità, ripetibilità, e validità.

La scala di disabilità a cui si fa riferimento nella SM è l'EDSS, che serve per rilevare globalmente il grado di deficit. A seconda del punteggio, si possono distinguere tre gruppi di pazienti:

- EDSS <3: paziente con disabilità minima o nulla;
- EDSS >3-<6,5: aggravamento funzionale e consolidamento del deficit presente; diviene necessario l'utilizzo di ausili per poter mantenere l'autonomia motoria e la partecipazione sociale;
- EDSS >7-<9,5: la compromissione funzionale diviene ancora più evidente, con perdita del cammino autonomo e, progressivamente, perdita dell'autosufficienza.

L'EDSS è poco sensibile al funzionamento globale dell'individuo, ai singoli aspetti motori e psicologici e ai cambiamenti indotti dalla riabilitazione. È necessaria, quindi, una valutazione globale del paziente che tenga in considerazione il cammino, l'abilità manuale, le funzioni cognitive, la fatica e la qualità di vita.

## Materiali e metodi

Abbiamo valutato 22 pazienti con diagnosi di sclerosi multipla, seguiti dall'UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla dell'IRCSS "Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna", al momento dell'inizio della terapia di seconda linea con i seguenti farmaci: alemtuzumab (8 pazienti - 36,4%), rituximab (1 paziente - 4,6%), natalizumab (10 pazienti

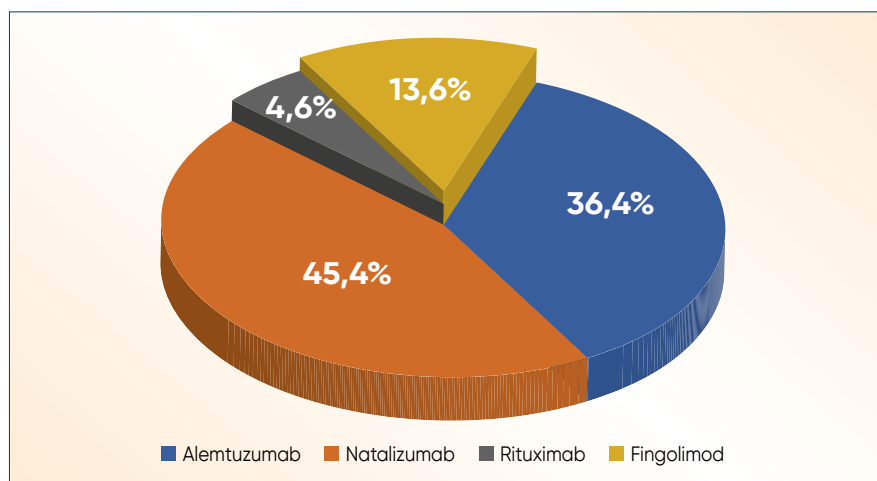


Figura 3. Distribuzione dei pazienti per singolo farmaco.

- 45,4%) e fingolimod (3 pazienti - 13,6%) (Fig. 3).

I pazienti sono stati osservati per 1 anno e le valutazioni funzionali, cominciate prima dell'inizio della terapia, sono state ripetute ogni 3 mesi. I criteri di inclusione erano i seguenti: pazienti candidati alla terapia di II linea; pazienti clinicamente stabili al momento della valutazione; pazienti con conservata capacità di deambulazione autonoma o con ausili. I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti in terapia steroidea; pazienti con deficit cognitivi gravi; pazienti con sindromi psichiatriche di grado rilevante; pazienti con comorbidità importanti; pazienti con perdita definitiva della capacità di deambulare.

## Caratteristiche demografiche del campione

I partecipanti allo studio sono stati 12 femmine e 10 maschi. Nella figura 4 (A-D) sono riportate le caratteristiche di età, sesso, tipologia dei sintomi all'esordio e durata di malattia, suddivisi per terapia adottata. L'età media della popolazione dei pazienti coinvolti nel nostro studio è stata di 35,8 anni (range: 21-57 anni), la durata media di malattia di 10,6 anni (range: 1-19 anni).

## Il criterio temporale è l'aspetto cardine della valutazione funzionale

Ad ogni controllo (T0; T1; T2; T3; T4, T5) è stata eseguita la valutazione funzionale con la somministrazione delle seguenti scale: *Timed 25-Foot Walk Test* (T25FWT), *Test posturale*, *Nine-Hole Peg Test* (9HPT) e le scale autosomministrate (PROMs, *Patient Reported Outcome Measures*): *MFIS* (*Modifies Fatigue Impact Scale*), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Life Satisfaction Index* (LSI), *IADL Scale* (*Instrumental Activities Daily Living*).

I PROMs si sono dimostrati strumenti idonei per valorizzare la percezione che il paziente stesso ha della propria malattia, e sembrano in grado di predirne l'*outcome*.

In questa sede verrà descritto solo il test posturale, test clinico a più prove. Il test posturale valuta la coordinazione e l'equilibrio in piedi, in varie posture e la tenuta temporale di tali posture. Questo test clinico, non ancora validato, è in grado di fornire informazioni quantitative sui deficit dell'equilibrio; si compone di 24 prove, eseguite in stazione eretta, in 4 posture differenti, con tenuta da un minimo di 3 secondi ad un massimo di 30 secondi. I singo-

| PAZIENTE              | ETÀ | SESSO | ESORDIO CLINICO                         | DATA DIAGNOSI |
|-----------------------|-----|-------|-----------------------------------------|---------------|
| <b>A. Alemtuzumab</b> |     |       |                                         |               |
| 1A                    | 34  | F     | 2003, Sensitivi                         | 2008          |
| 2A                    | 42  | F     | 2004, Diplopia disturbi dell'equilibrio | 2006          |
| 3A                    | 26  | M     | 2011, Sensitivi                         | 2013          |
| 4A                    | 34  | M     | 2004, Norb                              | 2005          |
| 5A                    | 21  | M     | 2014, Norb                              | 2014          |
| 6A                    | 42  | F     | 1999 Norb                               | 1999          |
| 7A                    | 42  | F     | 2004 Norb                               | 2015          |
| 8A                    | 32  | F     | 2010 Norb                               | 2010          |
| <b>B. Rituximab</b>   |     |       |                                         |               |
| 1R                    | 57  | F     | 1999, Vertigine, disequilibrio          | 2004          |
| <b>C. Fingolimod</b>  |     |       |                                         |               |
| 1F                    | 41  | F     | 2004, Sensitivo-motorio                 | 2006          |
| 2F                    | 33  | M     | 2008, Sensitivo                         | 2013          |
| 3F                    | 40  | F     | 2011, Emisindrome sensitiva             | 2017          |
| <b>D. Natalizumab</b> |     |       |                                         |               |
| 1N                    | 30  | F     | 2013 Lhermitte                          | 2015          |
| 2N                    | 49  | M     | 2014 Ipostenia + sensitivi AAll         | 2016          |
| 3N                    | 41  | M     | 2004 Parestesie AAll                    | 2005          |
| 4N                    | 23  | M     | 2017 Sensitivo                          | 2017          |
| 5N                    | 28  | F     | 2009, Ipoestesie volto, disturbo marcia | 2014          |
| 6N                    | 34  | M     | 2004 Lhermitte                          | 2009          |
| 7N                    | 36  | F     | 2005 Vertigini                          | 2010          |
| 8N                    | 29  | M     | 2013, Sensitivi                         | 2013          |
| 9N                    | 42  | M     | 1999, Vertigini                         | 1999          |
| 10N                   | 35  | F     | 2010 Ipostenia + deficit coordinazione  | 2017          |

**Figura 4.** Valutazioni effettuate sul paziente a seconda della terapia adottata.

li valori in secondi, sommati, determinano lo *score* totale che dovrebbe essere, in un soggetto sano, di 720 secondi (ovvero 30 secondi moltiplicati per le 24 prove).

Le posture analizzate, in sequenza, sono: la stazione eretta libera, la stazione eretta con piedi uniti e braccia conserte, la stazione in *tandem* destro posteriore, ovvero con il piede destro posto dietro al sinistro, rispettivamente con punta e tallone a contatto, e la stazione in *tandem* sinistro posteriore.

Tutte le prove sono state ripropo-

ste in 3 modalità diverse: ad occhi aperti, ad occhi chiusi e sul tappetino propriocettivo. Partendo dal presupposto che i pazienti affetti da SM presentano frequentemente sia una riduzione della capacità di mantenere una postura, sia una ridotta risposta alle variazioni posturali alle perturbazioni, sia deficit della propriocettività, le sequenze proposte monitorano proprio tali fattori. Passando, infatti, dall'esecuzione della prova ad occhi aperti a quella ad occhi chiusi o riducendo la base d'appoggio con la prova a *tandem*, si

riduce la capacità di mantenere fisso il baricentro, esacerbando un deficit di equilibrio che nelle prove precedenti può non emergere. Anche il passaggio ad una base d'appoggio instabile, come il tappetino, aumenta le sollecitazioni a livello dei propriocettori e slantizza il disordine subclinico ad esso correlato.

Il vantaggio ulteriore di questo test a tempo consiste nella possibilità di annotare tutti i compensi messi in atto dal singolo paziente nell'esecuzione delle varie prove, mentre il limite oggettivo è rappresentato dalla

variabilità intraoperatore.

I *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs) sono letteralmente gli “esiti riferiti dal paziente” ed esprimono la percezione del paziente relativa all’impatto della malattia sulla salute, nelle sue varie componenti, fisica, mentale e sociale. Tali test sono di particolare interesse perché valorizzano la percezione del disturbo da parte del paziente e contribuiscono ai contenuti della prognosi funzionale.

Si è deciso di consegnare le scale al paziente, istruendolo alla compilazione che è avvenuta in separata sede; al proprio domicilio, i pazienti hanno compilato le seguenti scale:

- **MFIS:** scala numerica a 21 *items* costituita da 3 sottoscale (fisica, cognitiva, sociale); la fatica è un sintomo altamente invalidante e condizionante tutti gli aspetti della vita quotidiana.
- **BDI:** questionario di autovalutazione, composto da 13 gruppi di frasi, che permette di misurare la gravità della depressione in pazienti adulti e adolescenti con più di 13 anni di età. Si tratta di un test molto diffuso, che garantisce una buona stima del tono dell’umore. Il punteggio ottenuto può variare da 0 a 39. Se il totale è tra 10 e 19, si è di fronte ad una depressione lieve; se è compreso tra 20 e 29, si tratta di depressione moderata; superiore a 30, riflette una condizione di depressione severa.
- **LSI:** scala di autovalutazione, composta da 20 *items*, che misura la percezione, da parte del malato, della qualità della propria vita. Il punteggio varia tra 0 e 40; un punteggio elevato si correla con una buona percezione della qualità della vita. Risulta uno strumento facilmente applicabile e di grande

importanza per l’aspetto che rileva. La malattia, infatti, può avere un effetto molto negativo sulla qualità della vita del paziente, incidendo sia sul piano psicologico sia sociale. In un confronto tra sani e malati, è emerso che la percezione della qualità della vita è più bassa in questi ultimi. Ovviamente sono diverse le caratteristiche che contribuiscono a questa percezione.

- **IADL:** scala che misura la capacità di svolgere attività strumentali della vita quotidiana ed è, quindi, uno strumento per valutare l’autonomia del paziente. Attribuisce 8 punti a chi è completamente autonomo, mentre 0 punti si riferiscono alla totale dipendenza da altri. Il controllo sano prevede un punteggio pari a 8/8 se è una femmina, mentre per un uomo rientra nel *range* di normalità anche un punteggio superiore a 5/8.

## Risultati

Tutti i pazienti reclutati si sono sottoposti con regolarità alle valutazioni funzionali previste nei singoli *follow-up*. Il numero maggiore di

pazienti li abbiamo avuti al T3 e al T6 e pertanto la nostra osservazione ha privilegiato questi 2 *follow-up*. Al momento del reclutamento, la popolazione presentava un EDSS medio di 3,5 (0-6,5) e suddividendo la popolazione in 2 blocchi, a bassa o lieve disabilità (EDSS >3,5) o disabilità moderata-grave (EDSS <6), nei diversi gruppi farmacologici a confronto si è ottenuta la distribuzione descritta nella figura 5.

All’inizio dell’osservazione, 16 dei 22 pazienti (72,7%) deambulavano senza ausilio, 4 pazienti (18,2%) necessitavano di un appoggio unilaterale, 2 pazienti (9,1%) di un appoggio bilaterale. Esaminando le singole scale in modo più specifico nei singoli *follow-up*, si rileva quanto segue (Fig. 6): al controllo a 3 mesi in 16 pazienti su 22 (73%) si osserva una stabilità dell’EDSS; dei restanti 6 pazienti (27%), 5 sono migliorati (22,7%) e 1 (4,55%) è peggiorato di 2 punti. Se si passa all’osservazione dell’AI, anche qui la maggioranza dei reclutati ha mostrato una stabilità (20 su 22, ovvero il 90,9%); 1 paziente (4,55%) è migliorato di 1

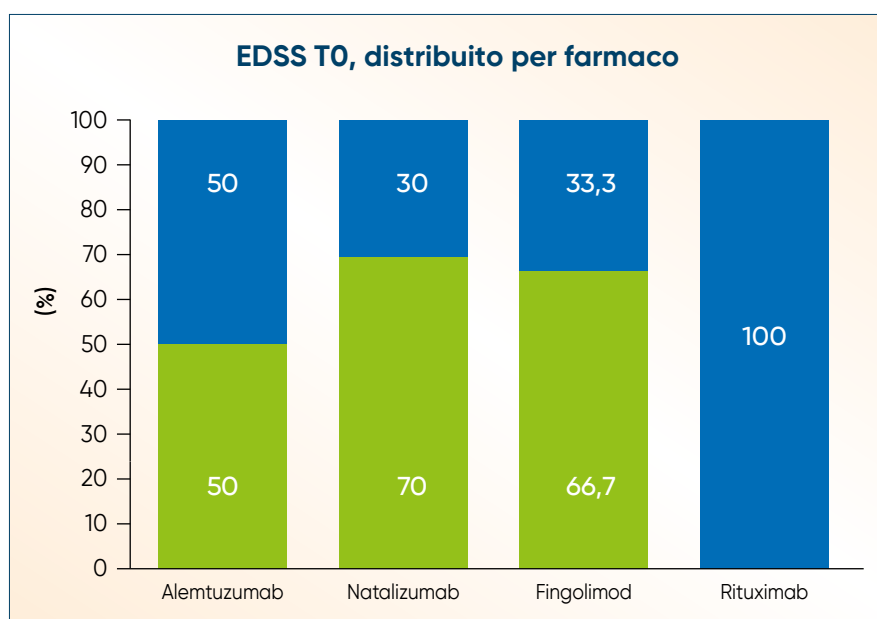


Figura 5. Distribuzione dell’EDSS (0-3,5 o 4-6,5) nei singoli gruppi farmacologici in esame.

|                | T3 - (22 PAZIENTI) |       |       | T6 - (16 PAZIENTI) |       |       |               | T9 - (11 PAZIENTI) |       |       |             |
|----------------|--------------------|-------|-------|--------------------|-------|-------|---------------|--------------------|-------|-------|-------------|
|                | M (%)              | S (%) | P (%) | M (%)              | S (%) | P (%) | Altri = 27,3% | M (%)              | S (%) | P (%) | Altri = 50% |
| EDSS           | 22,7               | 73    | 4,5   | 18,2               | 54,5  | 0     |               | 9,1                | 41    | 0     |             |
| AI             | 4,5                | 91    | 4,5   | 9,1                | 63,6  | 0     |               | 4,5                | 45,5  | 0     |             |
| Test posturale | 31,8               | 41    | 27,3  | 40,9               | 22,7  | 9,1   |               | 36,4               | 9,1   | 4,5   |             |
| T25FWT         | 27                 | 50    | 23    | 36,4               | 13,6  | 22,7  |               | 18,2               | 9,1   | 22,7  |             |
| MFIS Tot       | 41                 | 45,4  | 13,6  | 36,4               | 13,6  | 22,7  |               | 22,7               | 0     | 27,3  |             |
| MFIS Fis       | 41                 | 45,4  | 4,5   | 31,8               | 13,6  | 27,3  |               | 27,3               | 0     | 22,7  |             |
| MFIS Cog       | 31,8               | 45,4  | 22,7  | 41                 | 13,6  | 36,4  |               | 18,2               | 9,1   | 22,7  |             |
| MFIS Ps        | 22,7               | 54,5  | 22,7  | 31,8               | 22,7  | 36,3  |               | 18,2               | 18,2  | 13,6  |             |
| LSI            | 22,7               | 68,2  | 9,1   | 27,3               | 40,9  | 9,1   |               | 22,7               | 18,2  | 9,1   |             |
| BDI            | 13,6               | 68,2  | 18,2  | 27,3               | 41    | 4,5   |               | 27,3               | 13,6  | 9,1   |             |
| IADL           | 9,1                | 86,4  | 4,5   | 9,1                | 63,6  | 0     |               | 0                  | 45,4  | 4,5   |             |

M%: percentuale di pazienti migliorati; S%: percentuale di pazienti stabili; P%: percentuale di pazienti con peggioramento; Altri%: percentuale di pazienti la cui valutazione deve essere completata.

**Figura 6.** Andamento delle scale analizzate ai vari follow-up.

punto e 1 paziente (4,55%) è peggiorato di 1 punto.

Per quanto concerne il test posturale, il dato di stabilità è stato confermato da 9 pazienti su 22 (41%); dei restanti 13 (59%), in 6 (27,3%) si è assistito ad un peggioramento, comunque inferiore ai 100 secondi (su un totale di 720), negli altri 7 (31,85%) si è assistito ad un miglioramento, che per 3 pazienti si assesta a valori superiori ai 100 secondi. Analizzando il *Timed 25-Foot Walk Test*, la situazione di stabilità è stata confermata in 11 pazienti su 22 (il 50%), nell'altro 50% si è assistito ad un peggioramento di 5 pazienti e ad un miglioramento di 6.

L'MFIS totale mostra che 10 pazienti (45,4%) hanno riportato dati sovrapponibili al T0, 9 sono migliorati (41%) e 3 pazienti (13,6%) sono peggiorati. Tale dato è stato riconfermato anche dall'osservazione della sottoscala della fatica fisica, mentre

quella cognitiva e quella psichica si discostano maggiormente da questi risultati. In tali scale, infatti, rispettivamente, 10 (45,4%) e 12 pazienti (il 54,5%) sono rimasti stabili, ma 5 pazienti sono peggiorati in entrambe (il 22,73%) e, rispettivamente, 7 (31,8%) e 5 (22,7%) quelli che sono migliorati. La LSI ha confermato ulteriormente il dato di stabilità, riscontrabile in 15 pazienti (68,2%); in questa scala si è evidenziato un miglioramento in 5 pazienti (22,75%) ed un peggioramento in 2 (9,09%).

Anche la BDI, scala che riflette il tono dell'umore, segue quanto detto in precedenza, mostrando stabilità in 15 pazienti (68,2%), peggioramento in 2 e miglioramento in 3, di cui in un caso sostanziale.

Questo *trend* di stabilità viene, inoltre, riportato dalla IADL, con 19 pazienti rimasti costanti (86,4%), 1 (4,55%) che è peggiorato di un punto e 2 (9,09%) che sono migliorati.

Al controllo a 6 mesi, l'analisi è stata condotta su 16 dei 22 pazienti totali. Dopo 6 mesi dall'inizio della terapia, i valori funzionali medi ottenuti sono risultati i seguenti: iniziando la nostra analisi dall'EDSS, possiamo osservare che al T6, 12 pazienti (il 54,5%) sono rimasti stabili e gli altri 4 (18,2%) hanno presentato un miglioramento, per quanto riguarda la disabilità neurologica. L'andamento dell'AI sembra confermare quanto emerso dall'analisi dei risultati sulla scala di Kurtzke, mostrando stabilità in 14 pazienti (63,6%) e un miglioramento in 2 (9,09%).

Proseguendo l'analisi, il test posturale ha confermato il *trend* in stabilità e miglioramento già osservato al T3; infatti 5 pazienti sono rimasti stabili (22,7%), 2 hanno presentato un peggioramento (9,09%), comunque inferiore ai 70 secondi, mentre 9 sono migliorati (40,95%) e in un caso la variazione è risultata conside-



revoles, arrivando ad un guadagno di 329,8 secondi in un paziente in cui, ai tempi precedenti, non era possibile effettuare la valutazione.

Il T25FWT, al T6, si può considerare quasi sovrapponibile al T3, mostrando stabilità in 3 pazienti (il 13,6%), peggioramento in 5 pazienti (22,7%) e miglioramento in 8 (36,4%).

Dallo studio della scala della fatica totale, è emerso che in 3 pazienti (13,6%) la situazione è rimasta stabile rispetto all'inizio della terapia, in 5 pazienti (22,7%) si è registrato un peggioramento e in 8 pazienti (ovvero il 50% della popolazione in studio al T6) un miglioramento. Se quanto appena descritto vale per la situazione generale, passando all'analisi delle singole sottoscale, si può notare che, come già in precedenza, la fatica fisica rispecchia quella totale, con 6 pazienti peggiorati, 3 stabili e 7 migliorati; tali risultati, quindi, seguono l'andamento che era già emerso dalla precedente analisi. Molto diversa, invece, è la situazione sul piano cognitivo e psichico che, se al T3 non seguiva il *trend* in stabilità e miglioramento dell'MFIS totale, al T6 le due scale si allineano maggiormente con l'andamento della fatica totale; infatti, sul piano cognitivo, 4 pazienti sono peggiorati (36,4%), 3 sono risultati stabili (13,6%), ma 9 (41%) sono migliorati; sul piano psichico 4 pazienti sono peggiorati (36,3%), 5 sono risultati stabili (22,7%) e 7 sono migliorati (31,8%). I risultati della LSI al T6 confermano il quadro di stabilità e miglioramento che era già stato definito al T3. In questa fase dell'osservazione, 2 sono i pazienti che sono peggiorati (9,09%), 9 sono rimasti stabili (40,9%) e 6 sono migliorati (27,3%) e, tra questi, si è assistito ad un miglioramento significativo di un pa-

ziente, pari a 10 punti.

Anche i risultati che sottendono all'analisi dei dati della scala del tono dell'umore (BDI) hanno riportato stabilità in 9 pazienti, peggioramento lieve in 1 paziente e miglioramento in 6, di cui due molto significativi, in quanto si è assistito ad un guadagno di 12 e 22 punti; questo, tradotto sulla scala BDI, significa che i due pazienti hanno registrato punteggi più bassi, che riflettono un miglior tono dell'umore. Dai dati emersi fino ad ora, si può parlare di un quadro di sostanziale stabilità e miglioramento, che si riflette anche sulla scala che misura le abilità strumentali (IADL), riportando dati di stabilità in 14 pazienti (63,6%), e di miglioramento in 2 (9,09%).

Al T9 si è conferma l'andamento di stabilità e miglioramento osservato nei precedenti *follow-up*. L'EDSS si è mantenuta stabile in 9 pazienti su 11 (il 41% del 50% dei pazienti arrivati ai 9 mesi) e negli altri due casi il punteggio è risultato migliorato.

Possiamo considerare praticamente sovrapponibile il quadro dell'AI, con 10 pazienti stabili (45,5%) e 1 migliorato (4,5%). Come avevamo già osservato per il T6, i risultati del T25FWT sono praticamente sovrapponibili ai precedenti *follow-up*, mostrando una condizione di stabilità in 2 pazienti (9,09%), un peggioramento in 5 pazienti (22,7%) di cui uno significativo, con perdita di 5,4 secondi nella velocità del cammino; 4 invece sono i pazienti migliorati (18,2%), di cui uno sensibilmente, con un guadagno di 7,6 secondi.

Dati molto positivi, invece, derivano dall'analisi dell'andamento del test posturale; degli 11 pazienti valutati al T9, solo uno (4,5%) ha mostrato un peggioramento lieve (perdita di 5 secondi), 2 (9,09%) pazienti so-

no rimasti stabili, mentre i restanti 8 (36,4%) sono migliorati, di cui 2 in maniera evidente, con un guadagno netto rispetto al T0 di 416 e 479,2 secondi; tali pazienti confermano il *trend* di miglioramento personale che era già stato osservato al T6.

## Discussione

I dati raccolti nei 12 mesi di osservazione hanno evidenziato un bilancio clinico e funzionale sostanzialmente positivo. Arricchendo la valutazione abbiamo potuto osservare l'efficacia del trattamento anche su altri sistemi; i pazienti hanno migliorato il mantenimento della stazione eretta, dell'equilibrio e aumentato la loro riserva funzionale, grazie al controllo del sintomo fatica. In ultima analisi, si può affermare che i farmaci sono efficaci anche nel migliorare la qualità della vita dei pazienti, agendo sui sistemi precedentemente descritti. Gli indici funzionali e di autonomia hanno mostrato un maggiore movimento dal 6° mese in poi, evidenziando una latenza maggiore di risposta rispetto agli indici motori in senso stretto, secondariamente al fatto che la percezione soggettiva del miglioramento necessita di tempi maggiori per essere consapevolizzata.

La nostra casistica ha rimarcato l'importanza di una valutazione longitudinale nel tempo, per cogliere eventuali quadri di peggioramento, miglioramento o di stabilità, da ritenere comunque un buon obiettivo, se si considera il carattere di progressione della malattia. L'EDSS, da sola, non è in grado di registrare in maniera sensibile le variazioni riportate durante la malattia dal paziente SM che è un paziente complesso, in cui si embricano diverse problematiche.

All'interno del nostro campione, abbiamo estratto, a scopo esemplificativo, il decorso funzionale di alcuni pazienti (Figg. 7-9). Il paziente numero 4 (Fig. 7) ha concluso il *follow-up* dei 12 mesi, dimostrando una significativa variazione del comportamento funzionale, associata ad una riduzione di 2,5 punti all'EDSS.

La terapia farmacologica ha modificato il suo profilo funzionale e di EDSS, come dimostrato dal test posturale, in cui il paziente è passato dal non essere in grado di eseguirlo, alla possibilità di mantenere le posture per 416 secondi. Il risultato totalizzato, seppur di tipo patologico, va letto in un'ottica di miglioramento importante delle capacità del paziente sia nel raggiungimento della stazione eretta, sia nel mantenimento dell'equilibrio. L'osservazione dell'andamento del T25FWT al *follow-up* conferma il miglioramento del paziente, acquisendo maggior sicurezza nel cammino seppur assistito, la scala della fatica diminuisce sensibilmente e vi è un miglioramento significativo della LSI.

Se il caso precedentemente descritto ha mostrato un miglioramento sensibile su tutte le scale, riportato anche dall'EDSS, in altri casi, il valore dell'EDSS si è mantenuto stabile, nonostante le altre scale registrassero cambiamenti significativi.

La paziente numero 6 (Fig. 8), ha presentato un andamento funzionale peggiore, nonostante la stabilità dell'EDSS (rimasta costante a 6,5). Osservare esclusivamente l'EDSS, si potrebbe erroneamente pensare ad una fase di stabilità funzionale di tale paziente.

Il caso sottolinea l'importanza di un'osservazione multifunzionale, che valuti il paziente a tutto ton-

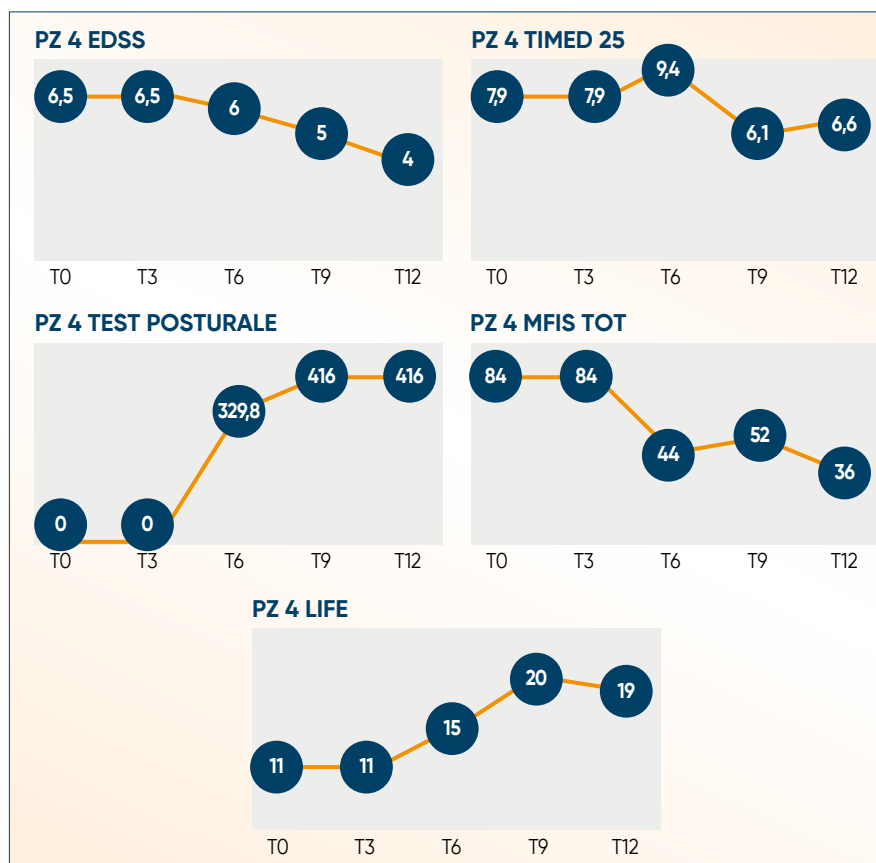


Figura 7. Rappresentazione grafica dell'andamento funzionale del paziente 4 in 12 mesi sulle scale EDSS, T25FWT, MFIS, Test posturale e LSI.

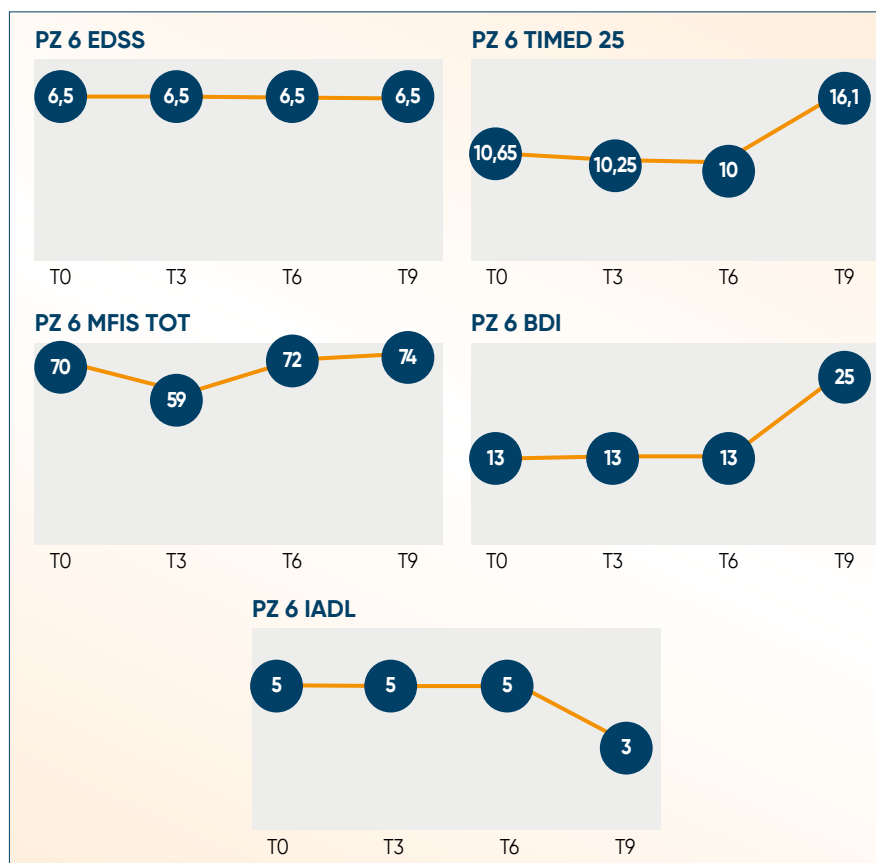


Figura 8. Rappresentazione grafica dell'andamento funzionale della paziente n.6.



do. In questa paziente, al di là del peggioramento del test del cammino, comunque sempre svolto con appoggio bilaterale (deambulatore 4r), è importante osservare le conseguenze della situazione clinica su due ambiti: il peggioramento del quadro psicologico e un aumento della componente depressiva, e la riduzione dell'autonomia nell'abilità strumentale (IADL), dimostrata dalla perdita di 2 punti su tale scala, e la stabilizzazione della scala della fatica in peggioramento.

L'EDSS è rimasta stabile anche nella paziente numero 16 (Fig. 9) che, nelle osservazioni eseguite fino al *follow-up* dei 9 mesi, ha dimostrato un miglioramento su tutte le scale. La paziente ha acquisito velocità nella deambulazione ed è passata da una condizione di impossibilità nell'eseguire il Test posturale ad un punteggio di 479 secondi che, seppur patologico, dimostra un sensibile miglioramento della forza degli arti inferiori e dell'equilibrio. In questa paziente è decisamente migliorata anche l'autonomia motoria, come riportato dai valori del T25FWT. Le variazioni registrate all'MFIS sono da ritenere comunque delle oscillazioni nell'ambito del fisiologico.

I casi clinici appena discussi evidenziano la necessità di utilizzare non un solo test, ma un *set* di scale di valutazione per cogliere correttamente l'andamento globale del malato.

Pertanto, leggendo i risultati ottenuti, si è cercato di definire quali scale fossero più sensibili a registrare le variazioni funzionali, tra quelle che valutano l'ambito motorio e quelle dedicate alla percezione del singolo paziente sulla propria condizione clinica.

Da una prima analisi effettuata a 3 mesi, sembra che sia maggiore il nu-

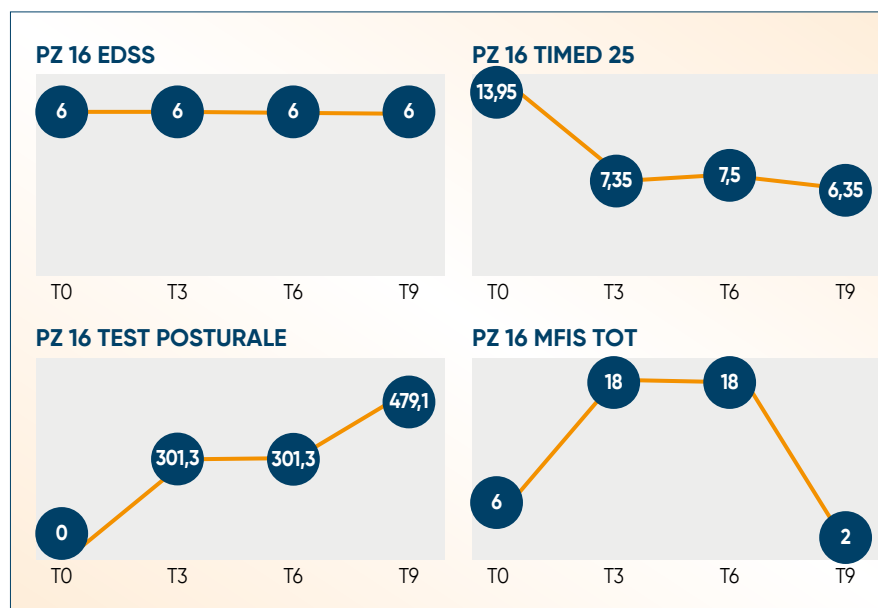


Figura 9. Rappresentazione grafica del profilo funzionale della paziente n.16.

mero di pazienti che riflettono una stabilità ed un miglioramento del quadro funzionale globale rispetto alla condizione precedente l'inizio della terapia. Le scale in cui si avvertono maggiormente questo *trend* positivo sono prevalentemente l'EDSS, l'AI, il Test posturale.

La percezione soggettiva del miglioramento, impattante sulla qualità della vita, tono dell'umore e fatica cognitiva e psichica, necessita, invece, di più tempo per poter essere espressa. Questo dato viene ulteriormente avvalorato da quanto si desume dal *follow-up* a 6 mesi, dove si possono delineare gli andamenti delle singole scale.

Il Test posturale è il test che ha registrato più sensibilmente tutte le variazioni sin dall'inizio delle osservazioni, rafforzandosi ulteriormente a 6 mesi.

Per quanto concerne l'MFIS, si può notare che la parte che registra la fatica fisica è migliorata dall'inizio e si è mantenuta stabile, mentre le parti psichica e cognitiva hanno impiegato più tempo per migliorare.

La stessa situazione è riscontrabile per la qualità della vita, la cui corre-

lazione con un miglioramento funzionale globale si rende evidente dopo 6 mesi dall'inizio dell'osservazione e della terapia.

## Conclusioni

Questi primi risultati ci serviranno per indirizzare le analisi successive, restando consapevoli che il limite di tale studio consiste nella scarsa numerosità del campione.

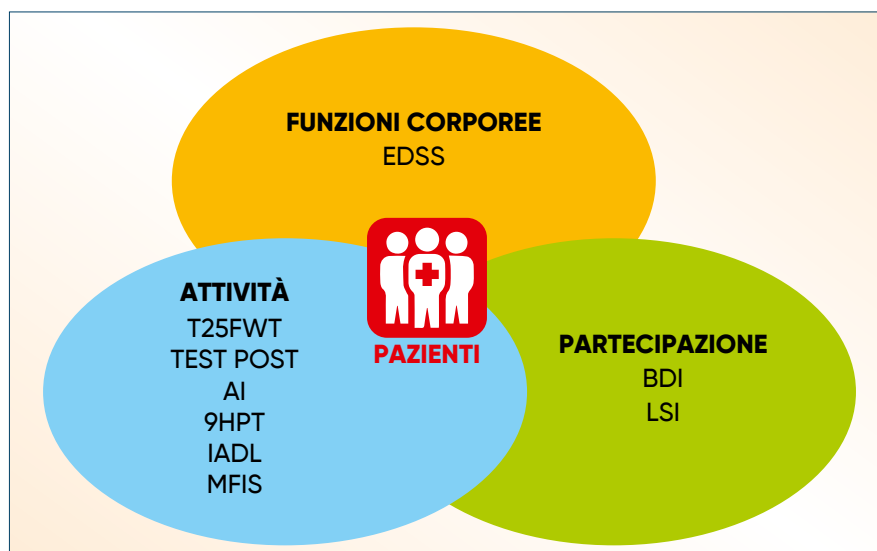
La terapia di seconda linea si è mostrata efficace nel controllare il grado di disabilità, l'equilibrio e sintomi quali la fatica e la percezione della qualità di vita.

I dati dello studio, inoltre, ci confermano l'importanza di un monitoraggio multifunzionale nei pazienti in terapia con DMDs e arricchendo il progetto di cura e rendendolo coerente con le scelte riabilitative. Per descrivere l'evoluzione clinica, quindi, è utile un'analisi che tenga conto di tutti i sistemi coinvolti nel corso della malattia.

È necessario, infatti, riuscire a leggere il paziente secondo i parametri dell'ICF e quindi in base alla Struttura corporea, all'Attività e alla Partecipazione (Fig. 10). L'utilità di una

valutazione multifunzionale risiede proprio nella possibilità di avere dati sullo stato reale della condizione motoria del nostro paziente, sulla fatica, sulla qualità della vita, sul benessere percepito. I risultati di tale valutazione, inoltre, forniscono estrapolazioni utili in ambito riabilitativo, laddove si colga un divario tra il comportamento neurologico e quello funzionale.

Tale divario può tradursi nello svolgimento di un progetto riabilitativo multidimensionale. Interpretando questi dati alla luce dell'ICF possiamo definire, per ogni singolo paziente o per sottogruppi di pazienti, il maggiore o minore impatto del contesto clinico e funzionale sulla partecipazione sociale; se alla fine del monitoraggio saremo stati in grado di registrare un miglioramento delle funzioni corporee, dell'attività e della partecipazione sociale,



**Figura 10.** Lettura delle scale di valutazione secondo il modello dell'ICF: Il paziente viene posto al centro della gestione clinica, farmacologica e riabilitativa. Lo scopo di una presa in carico globale risiede nella possibilità di cercare, partendo dalla valutazione neurologica delle funzioni corporee, le ripercussioni sulle attività e sulla partecipazione sociale, secondo il modello della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF).

allora, in quel caso, significherà che siamo riusciti ad ottenere una lettura globale del paziente.

È quindi indispensabile valutare i risultati di una terapia alla luce di

indici che non riguardino solo il processo di cura (farmacologico, riabilitativo, sintomatico), ma anche la ricaduta nei diversi ambiti di vita del paziente ■

## Lettere consigliate

- AISM. Barometro della Sclerosi Multipla, 2019.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-99.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol*. 2007;61(6):504-13.
- Aschoff JC, Conrad B, Kornhuber HH. Acquired pendular nystagmus with oscillopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(5):570-7.
- Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354-96.
- Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66308.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
- Comi G, Amato MP, Bertolotto A, et al. The heritage of glatiramer acetate and its use in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*. 2016;1:6.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-56.
- European Multiple Sclerosis Platform. Recommendation on Rehabilitation Services for Persons with Multiple Sclerosis in Europe. Henze T, editor. 2012. Available online: <https://www.eurims.org/News/recommendations-on-rehabilitation-services-for-persons-with-multiple-sclerosis-in-europe.html>.
- International Conference on Primary Health Care (1978: Alma-Ata, USSR), World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF). (1978). Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978/jointly sponsored by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. World Health Organization. Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39228OMS>.
- OMS. ICF. Classificazione Internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute. Versione breve. © 2001 World Health Organization. Geneva, Switzerland.