

La perfusione cerebrale nella sclerosi multipla

Ilaria Bartolomei

UOC Neurologia IRCCS Bologna, Ospedale Bellaria

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una delle principali cause di disabilità neurologica nei giovani adulti e negli adulti di mezza età e ha quindi un importante impatto socio-economico⁽¹⁾. La maggior parte dei pazienti inizia con un *pattern* di malattia recidivante-remittente in cui le esacerbazioni dei *deficit* neurologici, che generalmente evolvono nel corso di giorni o settimane, sono seguite da periodi di remissione almeno parziale. Molti di loro con il tempo si convertono in una fase secondariamente progressiva caratterizzata da un continuo peggioramento che può anche essere accompagnato da alcune ricadute sovrapposte. Esiste anche una forma primariamente progressiva di SM caratterizzata da una progressione costante della disabilità neurologica sin dall'insorgenza della malattia e in questo caso le recidive possono essere assenti o occasionali⁽²⁾.

Poiché le risposte infiammatorie mediate dalle cellule T contro la

mielina del sistema nervoso centrale sono coinvolte nella formazione delle tipiche lesioni demielinizzanti focali, che costituiscono il substrato patologico per le recidive, la SM è stata tradizionalmente considerata una malattia autoimmune⁽³⁾. Tuttavia, l'auto-antigene deve ancora essere determinato e alcune osservazioni suggeriscono che l'anatomia patologica della SM potrebbe non provenire esclusivamente da un'alterazione della risposta immunitaria primaria. Infatti, a dimostrazione di questo vi sono tre evidenze principali:

- un sottogruppo di lesioni focali della SM può svilupparsi senza una precedente risposta infiammatoria e sembra essere causato da un'oligodendrogliopatia primaria con ampia apoptosi e attivazione microgliale⁽⁴⁾;
- il meccanismo sottostante la degenerazione assonale, che è il fattore chiave nella malattia progressiva e il principale determinante della disabilità a lungo termine nella

SM, rimane poco chiaro e sembra progredire indipendentemente dall'attività infiammatoria⁽⁵⁾;

- una cura definitiva per la SM ancora manca nonostante poche malattie neurologiche abbiano visto tante nuove opzioni terapeutiche emergere negli ultimi 20 anni come ha visto la SM, passando dall'essere una malattia non trattabile all'essere una malattia con una vasta gamma di terapie orali e iniettabili disponibili.

Gli attuali trattamenti che modificano la malattia comprendono interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, fingolimod, dimetil fumarato, natalizumab, alemtuzumab e mitoxantrone. Tutti questi farmaci interferiscono con il sistema immunitario e riducono le ricadute, ma nessuno ha dimostrato di essere utile nella SM progressiva. La neurodegenerazione continua anche a dispetto dei trattamenti che sopprimono profondamente il sistema immunitario, compreso il trattamento di anticorpi monoclonali antileuco-

citari umanizzati (alemtuzumab) e il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche ^(6,7).

Discussione

Fin dalle prime descrizioni della sclerosi multipla fu focalizzata l'attenzione sull'affinità delle cellule infiammatorie e delle lesioni demielinizzanti acute con i vasi sanguigni; nonostante ciò fino a non molto tempo fa tale caratteristica non è stata adeguatamente approfondita ⁽⁸⁾. Recenti studi di *imaging* ponderati sulla perfusione hanno dimostrato che esiste una perfusione cerebrale globalmente ridotta nei soggetti con SM, che è indipendente dalla forma clinica di malattia (forma recidivante-remittente o progressiva) ⁽⁹⁾.

La perfusione cerebrale è definita come il volume di sangue che fluisce attraverso un dato volume di tessuto per unità di tempo. Matematicamente consiste di tre parametri: flusso sanguigno cerebrale (CBF, *cerebral blood flow*), volume sanguigno cerebrale (CBV, *cerebral blood volume*) e tempo medio di transito. La tomografia computerizzata ad emissione singola di fotoni e gli studi di PET hanno dimostrato che il CBF

è diminuito sia nella materia grigia che bianca dei pazienti con SM. Per lungo tempo le misurazioni della perfusione cerebrale con risonanza magnetica non sono state utilizzate a causa della loro complessità, poi negli ultimi decenni il progresso tecnico con immagini e processi più accurati ne ha consentito lo sviluppo ⁽⁹⁾. Usando la risonanza magnetica a suscettibilità dinamica (DSC-MRI), Low *et al.* hanno rilevato un CBF marcatamente ridotto e un tempo di transito medio prolungato nell'intera sostanza bianca apparentemente normale (NAWM, *Normal-Appearing White Matter*) in 17 pazienti con SM-RR rispetto ai 17 individui di controllo ⁽¹⁰⁾.

Adhya *et al.* in seguito hanno studiato lo schema regionale di perfusione nella NAWM in 11 pazienti con SM-RR, in 11 pazienti con SM-PP e in 11 individui di controllo. Hanno rilevato una sostanziale diminuzione di CBF e CBV in tutte le regioni della NAWM nei pazienti con entrambe le forme di SM rispetto ai soggetti di controllo ⁽¹¹⁾.

Ci sono diversi lavori scientifici che segnalano una simile ipoperfusione nella corteccia cerebrale e nella ma-

teria grigia sottocorticale di pazienti con SM. Questa ipoperfusione potrebbe essere causata dagli stessi meccanismi alla base dell'ipoperfusione nella NAWM o potrebbe derivare da una disconnessione tra la corteccia cerebrale e i nuclei subcorticali causata da danni alla sostanza bianca nel centro semiovale. La ridotta perfusione corticale nella SM ha caratteristiche simili a quelle riscontrate nella leucoencefalopatia ischemica cronica ⁽¹²⁾.

Varga *et al.* hanno utilizzato la DSC-MRI per valutare il CBF nella NAWM cerebrale, nel talamo e nel *putamen* in 12 pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS), in 12 pazienti con SM precoce recidivante-remittente (entro 5 anni dai primi sintomi) e in 12 controlli sani. Il CBF era diminuito nella NAWM dei pazienti con CIS e di quelli con SM-RR rispetto ai soggetti di controllo ⁽¹³⁾. Questi risultati suggeriscono che una diminuzione del CBF nella NAWM è già presente nelle primissime fasi della malattia. Rispetto ai pazienti con CIS e ai soggetti sani di controllo, i pazienti con SM-RR hanno avuto anche un CBF significativamente ridotto nel *putamen*,



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.



che potrebbe suggerire un *continuum* di diminuzioni della perfusione del tessuto, a partire dalla sostanza bianca e diffondendo alla materia grigia con il progredire della malattia. Tuttavia, questa è un'ipotesi e deve essere confermata ⁽⁹⁾. I dati sulle misurazioni della perfusione ematica cerebrale durante la formazione della lesione in pazienti con SM-RR indicano che l'aumento della perfusione è un evento precoce nello sviluppo di una placca ⁽¹⁴⁾.

Conclusioni

L'esatta patogenesi della sclerosi multipla (SM) non è completamente nota. Sebbene le risposte autoimmuni abbiano un ruolo importante nello sviluppo di lesioni demielinizzanti

focali tipiche, il meccanismo sottostante alla degenerazione assonale, che è l'altro attore chiave nella patologia della SM e principale determinante della disabilità a lungo termine, rimane poco chiaro e correla parzialmente all'attività della malattia infiammatoria. L'ipoperfusione cerebrale è una delle prime caratteristiche anatomo-patologiche della SM che potrebbe essere più rilevante di quanto si sia pensato finora. Infatti studi di *imaging* ponderati sulla perfusione hanno dimostrato che esiste una diffusa ipoperfusione cerebrale in pazienti con SM, dalle prime espressioni di malattia fino alle fasi più avanzate ⁽¹⁵⁾ ed è presente anche nelle zone senza lesioni infiammatorie come la sostan-

za bianca apparentemente normale (NAWM).

La letteratura scientifica dimostra che l'ipoperfusione cerebrale nella SM è correlata alla formazione di placche infiammatorie, alla degenerazione assonale diffusa, alla disfunzione cognitiva e alla fatica.

La correzione dell'ipoperfusione può quindi essere considerato un nuovo obiettivo terapeutico nella SM: saranno importanti studi clinici ben progettati che valutino l'effetto del ripristino a lungo termine della perfusione cerebrale su questi parametri clinici. Questa correzione può essere una nuova opzione terapeutica da associare ai trattamenti farmacologici immunomodulatori ed immunosoppressori ■

Bibliografia

1. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimi-chael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006;66(11):1696-702.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
3. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):942-55.
4. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009; 66(6):739-53.
5. Wilkins A, Scolding N. Protecting axons in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(8):1013-25.
6. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(3):296-304.
7. Metz I, Lucchinetti CF, Openshaw H, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1254-62.
8. Bester M, Forkert ND, Stellmann JP, et al. Increased perfusion in normal appearing white matter in high inflammatory multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119356.
9. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):657-66.
10. Law M, Saindane AM, Ge Y, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004; 231(3):645-52.
11. Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*. 2006;33(4):1029-35.
12. Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1990;21(12):1694-9.
13. Varga AW, Johnson G, Babb JS, et al. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. 2009;282(1-2):28-33.
14. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain*. 2004;127(Pt 1):111-9.
15. D'haeseleer M, Hostenbach S, Peeters I, et al. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(9):1406-10.