

Fattori di rischio cardiovascolare ed *impairment* cognitivo nella sclerosi multipla

Vincenzo Brescia Morra

Dipartimento di Neuroscienze, Università Federico II, Napoli

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) rappresenta il modello di patologia demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale ed è la causa più comune di disabilità neurologica di origine non traumatica del giovane adulto; una delle sue manifestazioni più comuni è il deterioramento cognitivo conosciuto come *impairment*, che viene valutato quantitativamente mediante specifiche batterie di test neuropsicologici. Tra i fattori di rischio che più influenzano la prognosi della sclerosi multipla e potenzialmente le sue manifestazioni ci sono senza dubbio quelli cardiovascolari. In questa sede abbiamo concentrato la nostra attenzione in particolare sull'impatto che i fattori di rischio cardiovascolare hanno sulle funzioni cognitive nei pazienti affetti da SM.

Abbiamo valutato in un gruppo di pazienti il rischio cardiovascolare mediante il *Framingham score*, mettendolo in relazione con le funzioni cognitive valutate mediante la BICAMS (*Brief International Cogniti-*

ve Assessment for MS), batteria di test neuropsicologici composta di tre parti che vanno a valutare diversi aspetti cognitivi: il punteggio SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*), che valuta la memoria di associazione simbolo/immagini, quello BVMT-R (*Brief Visuo-spatial Memory Test Revised*), che valuta la memoria visuo-spaziale, e il CVLT2 (*California Verbal Learning Test 2*), che valuta l'apprendimento uditivo-verbale; infine, abbiamo valutato il ruolo che i singoli fattori di rischio cardiovascolare hanno sulle *performances* ai test neuropsicologici. È stato condotto uno studio *cross-sectional* presso l'UOS Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Federico II e il Dipartimento di Neuroscienze (NRSO) dell'Università Federico II di Napoli, nel periodo compreso tra gennaio e febbraio 2020, con l'arruolamento di 69 soggetti. I criteri di inclusione sono stati diagnosi di SM e consenso all'esecuzione dei test neuropsicologici BICAMS e alla raccolta dei dati sui fattori rischio cardiovas-

colare per il calcolo del *Framingham score*. Abbiamo escluso dallo studio i pazienti con meno di 18 anni, quelli che partecipavano a *trials* clinici durante il periodo di osservazione, i pazienti dei quali avevamo dati clinici incompleti.

La raccolta dati è consistita nel collezionare da una parte le variabili cardiovascolari, dall'altra quelle cliniche specifiche dei pazienti SM; per quanto riguarda le prime, abbiamo inizialmente valutato la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (livello di pressione arteriosa, abitudine al fumo di sigaretta, diabete, BMI, colesterolo HDL, colesterolo LDL, colesterolo totale, trigliceridi) e successivamente abbiamo calcolato lo *score* di rischio *Framingham* nei soggetti SM utilizzando l'età, il sesso, diabete (sì/no), il fumo (sì/no), la pressione arteriosa sistolica, l'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi, i livelli di colesterolo totale e i livelli di colesterolo HDL.

Per quanto riguarda le variabili cliniche specifiche dei pazienti SM, si è proceduto a calcolare le variabili de-

mografiche e cliniche cioè età, sesso, livello di scolarizzazione, EDSS (*Expanded Disability Status Scale* - scala che valuta la disabilità neurologica nei pazienti SM), durata di malattia e le funzioni cognitive con la BICAMS.

I risultati ottenuti sono stati corretti per età, sesso e anni di scolarizzazione. Il primo importante risultato da segnalare è che il punteggio SDMT risulta essere strettamente associato alla durata della malattia (Coef: -0,38; 95%CI: -0,71, -0,48; $p=0,026$) ed all'EDSS (Coeff: -2,28; 95%CI: -3,75, -0,80; $p=0,003$), mentre non risulta alcuna associazione di quest'ultimo con l'età, il sesso e la scolarizzazione.

Cosa vogliono dire questi numeri? All'aumentare di 1 punto della scala EDSS si è registrato un abbassamento di 2,28 punti al punteggio SDMT e, in aggiunta, lo stesso SDMT è risultato diminuire di 0,38 punti per ogni anno in più di durata di malattia; i valori di p molto piccoli, avendo noi un *cut-off* di 0,005 ci dicono che lo studio è statisticamente significativo. Queste informazioni, per quanto interessanti, non sono nuove in quanto già ampiamente trattate dalla letteratura scientifica negli anni recenti, identificando nel test SDMT un test valido e molto specifico per i pazienti affetti da SM; non è risultata invece alcuna associazione dell'EDSS con l'età, il sesso e la scolarizzazione, né il CVLT né il BVMRT hanno mostrato segni di associazione con alcuna variabile clinica e demografica. Il secondo significativo risultato certifica, invece, l'associazione tra il *Framingham score* ed una delle componenti della BICAMS, il CVLT: ad ogni punto percentuale aggiuntivo dello score di rischio Framingham è associato un punteggio di CVLT più basso di 0,21; il p -value basso spiega che il test è statisticamente significativo.

In merito alla relazione tra le funzioni cognitive e il *Framingham score* e le sue componenti, non è stata individuata alcuna influenza significativa sui punteggi SDMT e BMVRT, mentre è stata individuata un'influenza significativa sul punteggio CVLT da parte del *Framingham score*; in particolare, tra i fattori di rischio cardiovascolare esplorati, sono significativamente associati al CVLT il sesso maschile e il colesterolo; ciò significa che il sesso maschile e gli alti livelli di colesterolo sono associati a punteggi più bassi di CVLT (Coeff=-8,54; 95%CI=-15,51, -1,57; $p=0,017$; e Coeff=-0,11; 95%CI=-0,20, -0,02; $p=0,015$, rispettivamente).

Il dato più interessante è senza dubbio quello che lega il CVLT allo *score Framingham*. Il CVLT è un test della BICAMS che misura le funzioni mnesiche a breve e a lungo termine. In questo caso, è stata individuata un'associazione statisticamente significativa tra un aumentato rischio cardiovascolare globale, misurato con il *Framingham score*, e un punteggio peggiore al CVLT. La conclusione clinica che possiamo trarre è che l'area cerebrale che si occupa dell'aspetto mnesico, quello valutato dal CVLT, risulta essere particolarmente sensibile al danno vascolare; l'interpretazione del CVLT in SM dovrebbe essere quindi modulata anche sulla base del rischio cardiovascolare. Nell'ambito dei fattori di rischio cardiovascolare esplorati, sono significativamente associati al CVLT il sesso maschile e il colesterolo totale.

Diversi limiti potrebbero essere individuati in questo studio: in primo luogo non abbiamo tenuto in considerazione le terapie modificanti il decorso di malattia (DMTs, *disease-modifying therapies*), che nella storia recente hanno cambiato in positivo

la clinica della SM e la sua prognosi; considerare questo aspetto avrebbe forse potuto restituirci dei risultati meglio precisati; in secondo luogo va sottolineato che per la valutazione delle funzioni cognitive si è utilizzata una sola batteria di test neuropsicologici cioè la BICAMS; tenere in considerazione anche altre tipologie di test avrebbe potuto portare ad un *outcome* meglio precisato; infine, bisogna notare come questo non sia stato uno studio longitudinale, dunque i fenomeni descritti e le loro reciproche interazioni non sono stati studiati nel loro andamento nel tempo.

In conclusione, ciò che emerge da tale studio è che le funzioni neuropsicologiche nei pazienti affetti da sclerosi multipla sono influenzate dai fattori di rischio cardiovascolare. Da ciò possiamo derivare che tale influenza si verifica non solo, come è già noto, nei pazienti anziani e con marcate comorbidità cardiovascolari, ma anche nei più giovani e quindi in una classe di soggetti meno compromessa dal punto di vista cardiovascolare ■

Lettere consigliate

- 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.
- Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: past, present and future. *Clin Invest Med.* 2019;42(1):E5-E12.
- Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, et al. The Framingham cardiovascular risk score in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2015;22(8):1176-83.
- Palladino R, Marrie RA, Majeed A, Chataway J. Evaluating the risk of macrovascular events and mortality among people with multiple sclerosis in England. *JAMA Neurol.* 2020;77(7):820-8.