

Sclerosi multipla ad esordio tardivo

Pietro Annovazzi

Centro Sclerosi Multipla, ASST Valle Olona – PO di Gallarate (VA)

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia caratteristicamente ad esordio giovanile, con un picco di insorgenza che si ha nella terza e quarta decade di vita ⁽¹⁾. Quando pensiamo a un paziente tipico lo immaginiamo in età lavorativa, magari con progetti di genitorialità, impegnato nelle attività e con le problematiche dell'affacciarsi alla vita adulta. Tuttavia, anche la gaussiana dell'età di insorgenza della SM, oltre ad avere un picco, ha due code: una costituita dai casi ad insorgenza in età pediatrica, e una da quelli ad insorgenza in età avanzata (*Late-Onset Multiple Sclerosis*, LOMS).

Mentre la SM ad esordio pediatrico è diffusamente studiata e molto si conosce sul decorso iper-infiammatorio di queste forme, la LOMS è meno caratterizzata. Innanzitutto perché, se è facile definire un soggetto in età pediatrica, è più difficile dare una definizione di età avanzata.

La maggior parte degli studi chiamano LOMS una malattia che esordisce dopo i 50 anni, qualcuno oltre 60 anni, e ci sono *reports* di esor-

di oltre gli 80 anni ^(2,3). Rispetto alla SM classica, nella LOMS la maggior prevalenza femminile appare meno spiccata, non pare esservi una familiarità superiore rispetto alla SM e il decorso è molto più frequentemente di tipo progressivo, con un rischio di forma primariamente progressiva di quasi 50 volte superiore ^(4,5). Il fatto che - nella maggior parte dei casi - un nuovo paziente con SM non è un paziente anziano porta spesso, in caso ci si trovi davanti ad un esordio di LOMS, ad errori o per lo meno ad un ritardo nella diagnosi.

Il ritardo nella diagnosi aumenta quante più sono le comorbidità del paziente, in particolare sul versante cerebrovascolare, dal momento che un quadro leucoencefalopatico micro-ischemico può essere difficile da distinguere da uno dovuto a una malattia infiammatoria demielinizante e che, dopo i 60 anni, spesso le due condizioni coesistono ⁽⁶⁾.

Nel valutare la fisiopatologia della LOMS è fondamentale tenere in considerazione il ruolo dell'immunose-

nescenza, cioè la perdita di efficienza del sistema immunitario dovuta all'invecchiamento. Per la LOMS è stato addirittura proposto il concetto di *inflammaging* ⁽⁷⁾ cioè uno stato infiammatorio meno acuto, e di grado più basso. Alla RM vi è una ridotta probabilità di trovare lesioni che prendono contrasto, ma una maggiore frequenza di quelle lesioni dette *smoldering*, che sono indice di una infiammazione cronicizzata. Le cellule della glia da un lato hanno una minore capacità di riparazione del danno, dall'altro conservano comunque la peculiarità di reclutamento degli elementi del sistema immunitario che contribuiscono a creare il danno ⁽⁸⁾.

Le singole lesioni di LOMS non hanno caratteristiche istologiche differenti da quelle della SM classica, tuttavia va considerato che un cervello più anziano inevitabilmente avrà una barriera emato-encefalica più permeabile ⁽⁸⁾, peculiarità che contribuisce anch'essa alla maggiore tendenza all'infiammazione diffusa nel sistema nervoso centrale, in opposizione

ad una infiammazione più focalizzata all'esordio tipico di SM.

Molti Autori concordano sul fatto che la LOMS ha un decorso meno infiammatorio rispetto alla SM classica, ma non per questo la prognosi è migliore. Spesso, infatti, è stato osservato un passaggio più rapido tra i vari *step* della scala EDSS di disabilità, anche se il dato non è stato confermato. Tuttavia, essendo nella LOMS la fase più infiammatoria della patologia in qualche modo amputata, gli anni che il paziente impiega a raggiungere alcune "pietre miliari" dell'EDSS (ad esempio il valore 6: necessità di un appoggio per deambulare) sono in numero inferiore rispetto a quanto accade nei pazienti ad esordio più tipico⁽⁹⁻¹¹⁾.

L'efficacia delle varie terapie per la SM è meno nota nei pazienti ad esordio tardivo, soprattutto perché i criteri di inclusione ed esclusione dei vari *trials* clinici spesso eliminano i casi di LOMS dal reclutamento. Di fatto, da metanalisi di numerosi studi clinici⁽¹²⁾, è noto che i farmaci immunomodulanti ed immunosoppressori hanno un potenziale anti-infiammatorio che diminuisce con l'aumentare dell'età del paziente, e questo è vero

soprattutto per i farmaci ad elevata efficacia, in particolare gli anticorpi monoclonali. A questa considerazione va sommata quella sui maggiori rischi che possono derivare dall'utilizzo di immunosoppressori negli anziani. Con l'aumentare dell'età infatti, per immunosenescenza, vi è un declino nella produzione di cellule T naïve e un declino globale nell'attività T, con il conseguente aumento del rischio di infezioni⁽¹³⁾. Inoltre il paziente più anziano è più a rischio di patologie neoplastiche. Spesso poi il soggetto LOMS ha comorbidità metaboliche e/o cardio- o cerebro-vascolari, ed è un paziente in politerapia, il che complica ulteriormente l'approccio terapeutico e il rapporto rischi/benefici dei farmaci.

Vanno anche considerati, per le singole terapie per SM, dei rischi specifici che aumentano con l'età. Ad esempio la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) sembra aumentare di gravità nei pazienti più anziani⁽¹⁴⁾, le riattivazioni di *herpes simplex virus* (HSV) e *varicella-zoster virus* (VZV) sono più frequenti con l'aumentare dell'età, così come il carcinoma basocellulare e le alterazioni

maculari. Infine, non va trascurato il rischio cardio- e cerebro-vascolare, da considerare per tutte quelle terapie che provocano variazioni della pressione arteriosa.

Un'ultima considerazione va fatta riguardo alle vaccinazioni; esistono numerose evidenze di come le risposte vaccinali negli anziani siano ridotte; l'entità di questa riduzione è stata chiarita in una metanalisi del 2012, riguardo alla vaccinazione anti-influenzale, che ha mostrato una risposta circa dimezzata nei soggetti *over 65* rispetto agli *under 65*⁽¹⁵⁾.

In una fase sanitaria come la presente, con l'emergenza coronavirus ancora viva e drammaticamente rilevante, le potenzialità vaccinali sono una delle priorità nella gestione di qualunque paziente, a maggior ragione del paziente anziano, che queste potenzialità le ha ridotte di per sé.

Alla luce di quanto detto sopra, è quindi logico nei casi di LOMS, a meno che non si tratti di forme eccezionalmente iperacute, adottare una maggiore prudenza nelle scelte terapeutiche rispetto ai casi di SM ad esordio tipico. Nel valutare il rapporto benefici/rischi, vanno infatti tenute in considerazione le caratteristiche me-

IT/NOV/0719/0002 - 03/07/2019

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 44 44 22 (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®.

Da sempre ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebinfo®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.

MERCK

no strettamente infiammatorie della patologia, la minore risposta ai trattamenti e la maggiore presenza o probabilità di comorbidità. Se indicato, ritengo sia da preferire un immunomodulante rispetto ad un immunosoppressore.

In conclusione, nella sclerosi multipla ad esordio tardivo (LOMS) si assiste più concretamente a quella transi-

zione da un'infiammazione più acuta a una più subdola e cronica, che si apprezza nella seconda fase della SM ad esordio classico. Nel valutare il paziente LOMS vanno considerati attentamente il ruolo dell'immunosenescenza e i rischi legati all'età riguardo a infezioni, malignità, comorbidità e terapie concomitanti. Per questo il paziente anziano con SM è un pazien-

te più delicato, e non deve essere un paziente reietto. Proprio la maggior presenza di sintomi irreversibili e la concomitanza di plurime condizioni patologiche rendono la persona con LOMS un paziente ad un più elevato livello di complessità, per il quale è fondamentale la gestione accurata della terapia sintomatica e la presa in carico multidisciplinare ■

Bibliografia

1. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-42.
2. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2004;25 Suppl 4:S350-5.
3. Foster E, Tsang BK, Skibina O, et al. Case report of multiple sclerosis diagnosis in an 82-year old male. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):413-5.
4. Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, et al. Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(10):779-81.
5. Song J, Westerlind H, McKay KA, et al. Familial risk of early- and late-onset multiple sclerosis: a Swedish nationwide study. *J Neurol*. 2019;266(2):481-6.
6. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology*. 2009;72(2):117-24.
7. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018;40:17-35.
8. Bar-Or A, Antel JP. Central nervous system inflammation across the age span. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(3):381-7.
9. Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):168-71.
10. Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S, et al. Is time to reach EDSS 6.0 faster in patients with late-onset versus young-onset multiple sclerosis? *PLoS One*. 2016;11(11):e0165846.
11. Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006;67(6):954-9.
12. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*. 2017;8:577.
13. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007;120(4):435-46.
14. Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44.
15. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine*. 2006;24(8):1159-69.