

# Un potenziale unico trattamento per la "sindrome da spasticità-plus"

**Lorenzo Capone**

Centro Sclerosi Multipla, "Ospedale degli Infermi di Biella"

## La spasticità

La spasticità è un comune sintomo neurologico, potenzialmente molto invalidante, dovuto ad una lesione a carico dei primi neuroni di moto, cioè quelle cellule nervose che dalle aree della corteccia cerebrale deputate al movimento trasmettono l'impulso nervoso destinato alla contrazione muscolare, fino ai vari livelli del midollo spinale.

Il termine spasticità deriva dalla parola greca *spasmos*, che significa letteralmente crampo/spasmo e designa un disturbo motorio che consiste in un abnorme aumento del tono muscolare involontario, in genere accompagnato anche da un *deficit* di forza muscolare. È di frequente riscontro, in particolare, nelle forme progressive di sclerosi multipla (SM), nell'ictus cerebrale, nelle paralisi cerebrali infantili, nelle mieliti e nelle lesioni midollari traumatiche.

È un sintomo che riguarda oltre 3/4 delle persone affette da SM e molto spesso si associa a debolezza muscolare. Nella malattia, gli arti inferiori

sono più colpiti dalla spasticità e alla rigidità di vario grado, determinata dall'aumento del tono muscolare, si possono poi associare spasmi e contratture, cioè contrazioni involontarie spesso dolorose, clono, vale a dire l'innescare in alcune posizioni di movimenti di flessione ed estensione involontari ripetitivi, a carico di alcune articolazioni, e infine marcate limitazioni nella destrezza motoria degli arti superiori, così come della marcia. In alcuni casi l'aumentata rigidità muscolare in estensione a carico dei quadricipiti può essere un vantaggio ai fini della capacità di mantenersi in piedi e deambulare, perché supplisce in parte alla debolezza muscolare. Le conseguenze di un persistente aumento del tono muscolare sono le modificazioni istologiche del tessuto muscolare, con possibilità di accorciamento dello stesso, nonché le retrazioni tendinee, che possono rendere molto problematici i movimenti<sup>(1)</sup>.

La diagnosi della spasticità è essenzialmente clinica, cioè si fonda prevalentemente sulla visita medica da

parte dello specialista neurologo che, attraverso varie manovre, valuta lo stato del tono muscolare. Il grado e la severità dell'aumentato tono muscolare si valutano poi attraverso alcune scale, come l'*Ashworth Scale* che prevede l'esame della resistenza del muscolo all'allungamento passivo e la *Numerical Rating Scale* (NRS), una scala di valutazione soggettiva del dolore. L'impatto della spasticità sul cammino può essere stimato con test quali il *Timed 25-Foot Walk* (T25-FW), mentre l'impatto sulla destrezza motoria, a carico degli arti superiori, può essere valutato con il *Nine Hole Peg Test* (9-HPT)<sup>(2)</sup>.

Il trattamento della spasticità si prefigge come obiettivo il miglioramento della funzione degli arti e la riduzione del dolore, oltre il facilitare l'igiene personale. Le terapie disponibili possono essere suddivise in farmacoterapie orali, farmacoterapie somministrate tramite altre vie (intramuscolari, intratecali) e approcci chirurgici. Sono pochi gli studi clinici adeguatamente realizzati che han-

no verificato l'efficacia delle terapie per la spasticità nella SM, anche perché spesso questo sintomo è descritto in modo vago e quindi diventa difficile confrontare i risultati dei diversi studi. Nel complesso, tra i farmaci disponibili per il trattamento della spasticità, la sostanza più usata e su cui esistono più dati è il baclofen, che produce i suoi effetti attivando i recettori dell'acido  $\gamma$ -amino-butirrico B (GABA B)<sup>(3)</sup>.

### La sindrome da spasticità-plus

Un gruppo di ricercatori spagnoli ha recentemente proposto di ampliare il concetto di spasticità, sostenendo che l'aumento del tono muscolare della spasticità si possa correlare a sintomi quali crampi, dolore, disturbi del sonno, disfunzioni vescicali, affaticamento e tremore. Hanno quindi proposto l'introduzione del concetto nuovo di sindrome da spasticità-plus, ipotizzando un quadro unificato per la gestione di tutta quella sintomatologia

che, interferendo con il movimento articolare passivo, compromette il controllo volontario dei movimenti. Un buon numero di disturbi della SM, così, potrebbe avere una patofisiologia di fondo comune con l'abnorme aumento del tono muscolare involontario, indotto dalla spasticità<sup>(4)</sup>.

In particolare, tra la sintomatologia correlata alla spasticità, ci si deve soffermare sui disturbi delle basse vie urinarie, lamentati a causa della natura progressiva della SM da quasi tutti i pazienti, entro 10 anni dall'esordio della malattia. Essi sono causati dalle lesioni demielinizzanti a carico del nevrasso: placche a carico della sostanza bianca subcorticale, del tronco encefalico e nella sostanza bianca del midollo spinale possono compromettere l'integrità delle vie nervose nel controllo delle funzioni delle basse vie urinarie. La figura 1 illustra l'anatomia funzionale della minzione.

Le alterazioni delle funzioni delle basse vie urinarie (BVU) nelle persone con SM hanno un impatto negati-

vo rilevante sulla loro qualità di vita. I pazienti presentano problemi di ritenzione o di svuotamento vescicale. I sintomi di ritenzione comprendono urgenza urinaria, aumento della frequenza diurna, nicturia (frequenza notturna) e incontinenza, mentre quelli di svuotamento vescicale includono esitazione urinaria, flusso debole e interrotto, tenesmo, doppio svuotamento e sensazione di vescica incompleta dopo svuotamento. La frequenza dei sintomi delle basse vie urinarie in diverse casistiche SM è riportata nella tabella 1.

Se sopraggiungono infezioni, ai sintomi elencati si aggiungono bruciore a urinare, dolore all'addome o alla schiena, febbre e peggioramento della spasticità. I disturbi delle vie urinarie sono più frequenti nei malati con forme progressive, con durata maggiore di malattia e nelle femmine. La gravità dei sintomi del controllo vescicale è correlata alla disabilità neurologica, misurata mediante l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Un punteggio

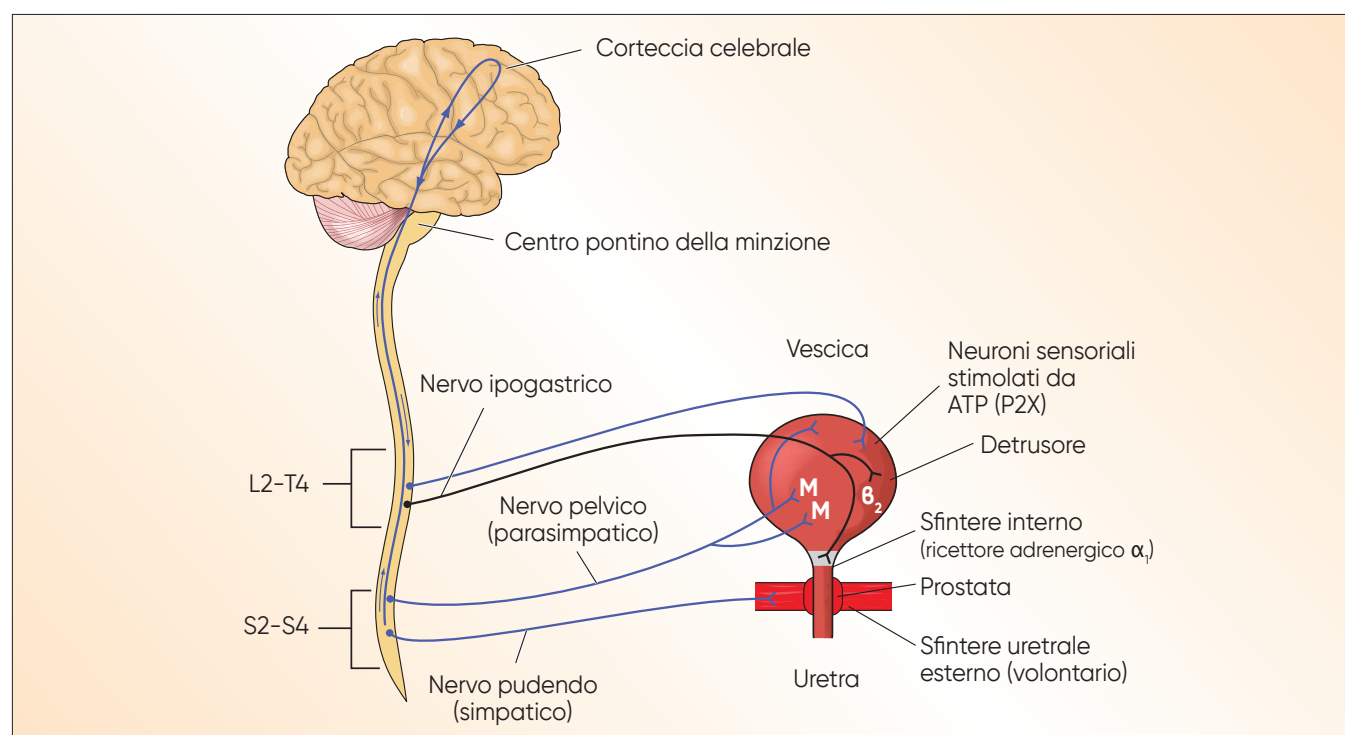


Figura 1. Anatomia funzionale della minzione.

STUDIO	N. PAZIENTI	URGENZA	FREQUENZA	INCONTINENZA	ESITAZIONE	RITENZIONE
Miller et al.	321	60	50	36	33	2
Bradley et al.	90	86	60		28	20
Hennessey et al.	191	71	76	19	48	
Borello-France et al.	133	61	71	83		
Ukkonen et al.	24	83	54	75	58	
Quarto et al.	107	61	83	32		
Haggiag et al.	109	44	17		9	13*
Khalaf et al.	1047	646				635*

Modificato da Aharony et al. 2017. BVU=basse vie urinarie. \*Sensazione di svuotamento incompleto

**Tabella 1.** Frequenza dei sintomi urinari delle BVU in pazienti con sclerosi multipla.

EDSS elevato è associato a parametri urodinamici sfavorevoli che aumentano il rischio di danno del tratto urinario superiore<sup>(5,6)</sup>.

Nella pratica clinica i numerosi e variegati sintomi associati alla SM necessitano in genere di una gestione complessa tramite varie terapie, ognuna con possibili interazioni farmacologiche e tutte con potenziali effetti collaterali, che spesso esacerbano altri sintomi.

Gli studiosi che hanno proposto l'ampliamento del concetto di spasticità, ipotizzando la sindrome da spasticità-plus, hanno preso in considerazione un buon numero di *trials* clinici e studi osservazionali da cui è emerso che l'uso della cannabis medica, un farmaco sintomatico, indicato nel trattamento della spasticità, può essere utile anche ad alleviare e migliorare altre manifestazioni della malattia demielinizzante, in qualche modo collegate ad essa<sup>(4)</sup>.

### Case report

Si riporta il caso di una donna di 35 anni che secondo i criteri di McDonald, dall'età di 25 anni, soffre di SM recidivante-remittente (SM-RR) e as-

sume una modesta dose di tiroxina per una tiroidite di Hashimoto. La madre della paziente, che pure presentava una forma di SM, anche lei con problemi di distiroidismo, morì all'età di 55 anni per complicazioni della malattia demielinizzante.

L'insorgenza della malattia risale al 2010, a seguito di un episodio di parestesia, a tipo formicolio al piede sinistro. Nel 2015, dopo 5 anni di stabilizzazione clinica e radiologica della malattia, con l'uso trisettimanale di IFNβ-1a 44 mcg, la paziente interrompeva autonomamente la terapia per il desiderio di una gravidanza. Successivamente, a distanza di 15 mesi dall'interruzione della terapia, la paziente diede alla luce una bambina (allattata al seno). Non riprese subito dopo il parto, come consigliato dal suo medico di fiducia, la terapia specifica per la SM. Nel marzo 2017, pertanto, ebbe una ricaduta clinica e radiologica della patologia, trattata con steroidi per via endovenosa, seguita da ripresa della precedente terapia con IFNβ-1a, che ha stabilizzato la malattia fino ad oggi.

A seguito della ricaduta la paziente presentava, come esiti neurologici-

ci, una leggera para-paresi spastica che non ne aveva compromesso la deambulazione, disturbi del sonno causati da dolorosi spasmi notturni e, in particolare, una grave disfunzione vescicale con incontinenza da urgenza, associata ad alta frequenza di minzione e nicturia. Per cercare di migliorare la sintomatologia lamentata, la paziente aveva assunto nel tempo baclofen (25 mg/die), presto interrotto per debolezza, e tizanidina (2 mg/die), sospesa per ipotensione ortostatica.

Non ha tratto beneficio poi dall'uso di gabapentin 400 mg 3 cps/die e successivamente da carbamazepina 200 mg a rilascio modificato (2 cps/die), sospesa per l'insorgenza di capogiri e peggioramento dell'andatura, diventata di tipo atassico. La donna poi aveva assunto ossibutinina per i disordini vescicali e un blando ipnoinducente per cercare di regolarizzare il sonno. Negli anni, infine, aveva tratto un non significativo miglioramento dei disturbi da un programma di riabilitazione.

A febbraio 2019 si concordò con la paziente, dopo opportuna autorizzazione, di trattare la spasticità e i sintomi ad essa collegati con nabiximols, una formulazione spray per mucosa ora-

	PRIMA DI NABIXIMOLS	DOPO NABIXIMOLS
<b>SEVERITÀ DELLA SPASTICITÀ</b>		
<i>Modified Ashworth scale</i>	2	1
<i>Numerical rating scale (NRS)</i>	7	5
<b>SINTOMI COLLEGATI ALLA SPASTICITÀ</b>		
Incidenti di incontinenza urinaria	5	1
<i>Overactive Bladder Symptom Score</i>	7	4
Dolore	No	No
Spasmi notturni dolorosi	3	1
Risvegli notturni	4	1
Qualità di vita (QoL)	EuroQol 5D-QoL=7	EuroQol 5D-QoL=4

**Tabella 2.** Decorso della spasticità e dei disordini ad essa collegati.

le di delta-9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo (THC:CBD), a una dose media di 6 spruzzi/die. Oltre una riduzione da 7 a 5 nel punteggio della *numerical rating scale*, relativo alla spasticità, la paziente ha riportato un miglioramento dei sintomi collegati alla spasticità, in particolare una riduzione della frequenza nelle minzioni, gli incidenti di incontinenza urinaria passati da 5 a 1 per notte, una riduzione degli spasmi dolorosi notturni (da 3 a 1) e una migliore e più regolare qualità del sonno, per cui i risvegli notturni sono passati da 4 a 1.

La tabella 2 riporta dettagliatamente il decorso dei disturbi legati alla spasticità nella paziente, prima e dopo l'inizio del trattamento con cannabis medica.

### Fisiopatologia della sindrome da spasticità-plus

Una sindrome in medicina è classicamente definita come una combinazione di segni e/o sintomi che formano un quadro clinico distinto indicativo di una particolare malattia o distur-

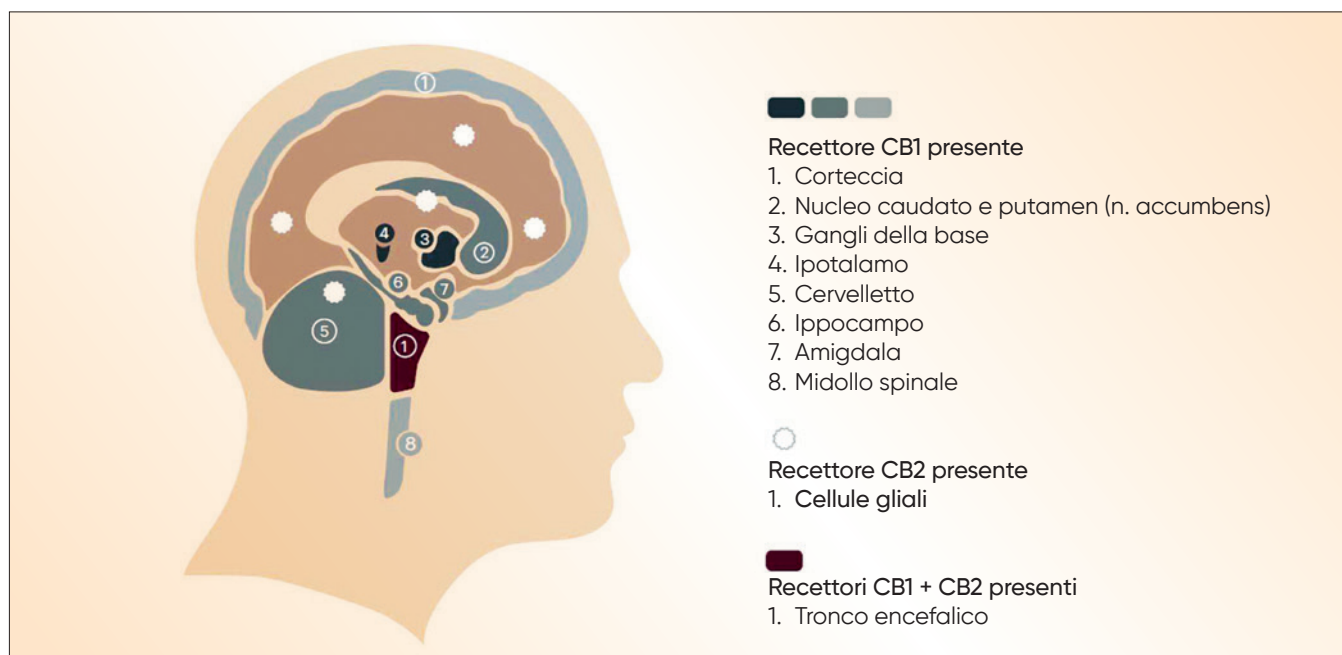
bo. Generalmente, essi hanno una fisiopatologia comune o rispondono ad una terapia, anche se le manifestazioni cliniche possono essere varie<sup>(7)</sup>.

La SM è gravata da una grande varietà di sintomi, imprevedibili ed estremamente variabili inter-individualmente e nella singola persona, determinati dal danno, durante il decorso della malattia, delle più svariate aree del sistema nervoso centrale.

Il caso clinico presentato dimostra un possibile beneficio terapeutico del nabiximols nella SM, non solo sulla spasticità, ma anche su sintomi ad essa collegati, come i disturbi urinari, scarsamente influenzati da altri trattamenti farmacologici. Sorprendentemente, l'obiettivo di migliorare la qualità di vita della paziente è stato raggiunto, senza particolari effetti collaterali, anche perché questa formulazione di cannabis medica permette di personalizzare il dosaggio, permettendo all'individuo di trovare la migliore dose costo-beneficio. Le disfunzioni della vescica e, nel caso descritto, i disturbi da incontinenza urinaria, la frequenza delle minzio-

ni diurne, gli incidenti della nicturia sono stati alleviati dal farmaco, come dimostrato dal significativo miglioramento del punteggio dei sintomi della vescica iperattiva (OABSS, *overactive bladder symptom score*) passato da 7 a 4, prima e dopo l'inizio del trattamento. Infine, la qualità del sonno della paziente ne ha tratto giovamento.

Il nostro organismo produce normalmente sostanze simili ai cannabinoidi, gli "endocannabinoidi" e diffusamente esistono recettori che "riconoscono" questi principi, sia a livello del sistema nervoso centrale sia a livello delle cellule del sistema immunitario, come i linfociti e i macrofagi. I cannabinoidi interagiscono con due differenti recettori, CB1 e CB2, distribuiti in maniera differente nel corpo umano. I recettori CB1 sono sostanzialmente concentrati nel sistema nervoso centrale, mentre i recettori CB2 lo sono principalmente nelle cellule del sistema immunitario. Un consistente accumulo di recettori si ritrova poi proprio nel tronco cerebrale, dove funzioni/sintomi importanti, che si alterano nei malati di SM, quali spasticità, sonno,



**Figura 2.** Distribuzione dei recettori CB1 e CB2 nel sistema nervoso centrale.

vescica e dolore, sono mediati. La figura 2 illustra la distribuzione del sistema endocannabinoide nel sistema nervoso centrale.

I recettori CB1 e CB2 sono fisiologicamente attivati dagli endocannabinoidi endogeni, cioè dei ligandi derivati da acidi grassi, in particolare dall'anandamide, un derivato dell'acido arachidonico prodotto dal corpo umano, con effetti simili a quelli del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Il THC è generalmente considerato il capostipite dei cannabinoidi, non l'unico principio, quello su cui sono state effettuate più ricerche. Tra gli altri vale la pena in particolare ricordare il cannabidiolo (CBD), una sostanza senza azione psicoattiva, priva cioè di effetti sul cervello, ma tuttavia in grado di modulare l'azione del THC a livello cerebrale, prolungandone la durata d'azione e limitandone gli effetti collaterali. Il CBD attenua, quindi, l'effetto euforico del TCH e ne aumenta l'effetto rilassante, ma soprattutto ne riduce gli effetti nocivi. Il meccanismo alla base dell'associazione TCH:CBD del nabiximols sarebbe una riduzione

generalizzata del tono muscolare di diversi distretti dell'organismo, considerando la duplicità tipologica dei recettori per i cannabinoidi<sup>(8,9)</sup>. In particolare, per le basse vie urinarie, si può presumere che l'azione dello spray di questa formulazione di cannabis sia alla base del miglioramento della disfunzione nella muscolatura liscia della vescica<sup>(10)</sup>. Va sottolineato, tuttavia, che una recente *review* non supporta gli stessi benefici con altre associazioni di cannabinoidi, estratti di cannabinoidi orali e il solo THC<sup>(11)</sup>. Diversi studi, con numeri ancora limitati, hanno aperto una promettente area di ricerca, avendo evidenziato che l'uso della formulazione in spray di THC:CBD è in grado di alleviare, oltre la spasticità muscolare, comune in particolare nelle forme progressive di SM, altri sintomi invalidanti che si presentano nella malattia demielinizante, quali spasmi, crampi, disturbi dell'andatura, regolazione del sonno, le disfunzioni vescicali diurne e notturne quali la frequenza delle minzioni, l'*urge incontinence*, la nicturia, i disturbi sessuali, la percezione del do-

lore e il tremore. La sola terapia con cannabis medica, attraverso la sua azione sui recettori CB1 e CB2, può semplificare il trattamento di questa ampia gamma di sintomi di contorno della spasticità, uno dei bisogni più insoddisfatti nella cura della SM. Il trattamento di queste manifestazioni della malattia può altrimenti risultare particolarmente complesso perché i pochi farmaci disponibili, spesso usati in politerapia, possono determinare con i loro effetti avversi, la comparsa di ulteriori problemi che pesano sul paziente.

I ricercatori propongono il concetto di sindrome da spasticità-plus una promettente ipotesi di lavoro, che dovrà essere confermata e sostenuta da nuovi studi in futuro, aprendo la strada ad una nuova area di ricerca su cui investire nell'ambito delle terapie sintomatiche per la SM. Una possibile critica e limitazione di questa ipotesi è rappresentata dal fatto di non sapere se tale concetto possa trovare applicazione in altre patologie cerebrali, in particolare nella spasticità esito di disturbi del circolo cerebrale<sup>(4,12,13)</sup> ■

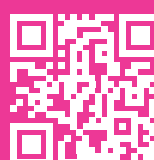
## Bibliografia

1. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis—clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand.* 2014;129(3):154–62.
2. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil.* 2005; 27(1-2):7-18.
3. Comi G, Solari A, Leocani L, et al; Italian Consensus Group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020; 27(3):445–53.
4. Fernández Ó, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, et al. The broad concept of "Spasticity-Plus Syndrome" in multiple sclerosis: a possible new concept in the management of multiple sclerosis symptoms. *Front Neurol.* 2020;11:152.
5. Aharony SM, Lam O, Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(1-2):61–4.
6. Seddone S, Marturano M, Bientinesi R, et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *NeuroUrol Urodyn.* 2021; 40(6):1500–8.
7. The British Medical Association. *Illustrated Medical Dictionary.* London: Dorling Kindersley (2002). pp. 177–536.
8. Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzień M, et al. A guide to targeting the endo-cannabinoid system in drug design. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2778.
9. Baker D, Pryce G, Jackson SJ, et al. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2012;1(2):64–75.
10. Maniscalco GT, Aponte R, Bruzzese D, et al. THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder: a pilot prospective study. *Neurol Sci.* 2018;39(1):97–102.
11. Nielsen S, Germanos R, Weier M, et al. The use of cannabis and cannabinoids in treating symptoms of multiple sclerosis: a systematic review of reviews. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(2):8.
12. Fernández O. Advances in the management of MS spasticity: recent observational studies. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:12–4.
13. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, et al. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(11):1349–59.



## REALIZZARE IL SOGNO DI UNA FAMIGLIA È POSSIBILE, ANCHE CON LA SCLEROSI MULTIPLA

Storie di vita vera, interviste a neurologi, ginecologi e psicologi e un magazine che affronta il mondo della gravidanza e della genitorialità con parole semplici: tutto questo è **"Genitori si può, anche con la Sclerosi Multipla"**.



[genitoriconsclerosimultipla.it](http://genitoriconsclerosimultipla.it)

f @GenitoriSiPuoAncheConSM

ig @genitorisipuoanchecons

#SMsecondome