

# Sclerosi multipla e patologia vascolare: una relazione pericolosa

**Caterina Ferri**

*Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara*

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria autoimmune e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale (SNC). L'esordio avviene classicamente in età giovanile e il decorso di malattia è soggetto a numerose influenze da parte di fattori interni ed esterni. Negli ultimi decenni l'avvento di nuovi farmaci modificanti il decorso di malattia (*disease-modifying drugs*, DMDs) ha permesso un miglioramento nella prognosi della SM, con un allungamento della vita media. Ne deriva un aumento della prevalenza di SM nelle fasce d'età più avanzata, oltre i 60 anni, quando è anche maggiore la probabilità di soffrire di comorbidità e in special modo di patologie vascolari, condizioni potenzialmente influenti sulla prognosi di malattia. Allo stesso tempo, è noto un aumento del rischio di complicanze vascolari nei soggetti con SM, dato che fa ipotizzare un ruolo causale della patologia infiammatoria. Per capire meglio il legame reciproco tra patologia vascolare e SM partire-

mo dall'epidemiologia per poi analizzare gli aspetti patogenetici, patologici e le implicazioni prognostiche di una loro associazione. Con patologia vascolare si intende un'ampia varietà di condizioni patologiche che spaziano dall'interessamento subclinico (documentabile tramite studi di *imaging* o indagine istologica) alla patologia manifesta, con particolare riferimento a distretto cranico, cardiovascolare e vascolare periferico.

## Epidemiologia

I primi studi epidemiologici su SM e patologia vascolare risalgono alla metà del secolo scorso, nonostante ciò rimangono ancora degli aspetti poco chiari. Ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete sono condizioni frequenti nella SM, in particolare dopo i 60 anni e negli individui di sesso maschile, tuttavia non è dimostrata una loro maggiore prevalenza in questa categoria di pazienti rispetto alla popolazione generale. Il rischio di *stroke*, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco congestizio e patologia va-

scolare periferica risulta invece più elevato nella popolazione con SM, la quale ha un rischio circa doppio di morire per patologie cardiovascolari<sup>(1)</sup>. Sia l'incidenza che la prevalenza di ictus, indagate mediante studi di coorte e caso-controllo, sono aumentate nella SM: il rischio relativo di *stroke* varia tra 1,28 e 4, a seconda degli studi, è più elevato per l'ictus ischemico, nel primo anno dopo la diagnosi di malattia e per la popolazione giovanile, mentre con il passare degli anni cala, rimanendo comunque superiore a quello della popolazione di confronto<sup>(2-6)</sup>. Un unico studio ha indagato l'incidenza di *stroke* negli anni antecedenti la diagnosi di SM, trovandola ridotta, benché in maniera non significativa<sup>(2)</sup>. Degno di nota è che condizioni predisponenti all'ictus cerebrale come fibrillazione atriale e valvulopatie hanno una prevalenza tendenzialmente ridotta nella SM rispetto alla popolazione generale<sup>(1,3,5)</sup>. Le evidenze a favore di un'associazione tra SM e patologia coronarica sono meno consistenti: globalmente,

l'incidenza di infarto del miocardio e scompenso cardiaco è superiore dopo una diagnosi di SM; il rischio relativo è maggiore per la popolazione più giovane, di sesso femminile e nel primo anno dopo la diagnosi<sup>(2-5)</sup>. Anche il rischio di eventi trombotici venosi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) pare aumentato, soprattutto nel primo anno dopo la diagnosi<sup>(3)</sup>. Nel *follow-up* a lungo termine, però, solo l'incremento del rischio di scompenso cardiaco risulta significativo<sup>(4)</sup>. I risultati di uno studio caso-controllo condotto negli USA suggeriscono, al contrario, una minore incidenza di coronaropatia nei pazienti con SM, i quali sono meno frequentemente ospedalizzati per infarto miocardico rispetto alla popolazione generale<sup>(6)</sup>. Questi dati devono essere considerati con cautela in relazione alle attuali lacune conoscitive inerenti alla patogenesi della SM, alle differenze metodologiche e ai limiti degli studi pubblicati, tra cui la mancata valutazione di possibili fattori confondenti influenti sul rischio vascolare, incluso lo stile di vita. Per spiegare l'aumentato rischio di patologia vascolare nella SM, in particolare di *stroke*, dobbiamo considerare vari aspetti, *in primis* la condivisione di fattori di rischio (Tab. 1): i pazienti con SM sono più frequentemente fumatori, in sovrappeso e meno attivi fisicamente, indipendentemente dal livello di disabilità. In aggiunta, alcuni fattori di rischio per SM quali obesità infantile e adolescenziale, bassi livelli di vitamina D e infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) costituiscono, al tempo stesso, un fattore predisponente per aterosclerosi, coronaropatia e *stroke*. Questo dato implica che SM e patologia vascolare possano condividere meccanismi eziopatogenetici.

I trattamenti per la SM, sia i glucocorticoidi che i DMDs, possono anch'essi

aumentare il rischio cardio- e cerebrovascolare. Infine, dobbiamo tenere in considerazione gli artefatti da *bias* di sorveglianza e da erronea diagnosi di ricaduta infiammatoria come *stroke*, possibile in particolare agli esordi della malattia autoimmune.

### Meccanismi patogenetici

L'ipotesi di un meccanismo patogenetico comune alla patologia infiammatoria e vascolare, già formulata per psoriasi e artrite reumatoide, è stata estesa anche alla SM (Fig.1): i principali meccanismi coinvolti sono infiammazione, disfunzione endo-

teliale, trombofilia, stress ossidativo ed ipoperfusione cerebrale<sup>(7)</sup>. Recenti studi di associazione *genome-wide* hanno contribuito ad avvalorare questa tesi, dimostrando come SM e *stroke* condividano molteplici vie di espressione genica. È noto che l'infiammazione esercita un ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi. Benché non sia stato dimostrato un aumento di aterosclerosi nella SM, quest'ultima pare associata a riduzione dell'area di sezione trasversale dei vasi arteriosi extracranici, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio vascolare, e a riduzione della *complan-*

Maggiore esposizione del paziente con SM a fattori di rischio per patologia vascolare (fumo, inattività fisica, obesità e sovrappeso)
Condivisione di fattori di rischio tra SM e patologia vascolare (obesità infantile, bassi livelli di vitamina D, infezione da EBV)
Condivisione di meccanismi patogenetici
Influenza delle terapie per la SM (glucocorticoidi, DMDs)
Artefatti da <i>bias</i> di sorveglianza o misdiagnosi di ricaduta infiammatoria come patologia vascolare

Tabella 1. Fattori coinvolti nell'aumento del rischio di *stroke* nella popolazione con SM.

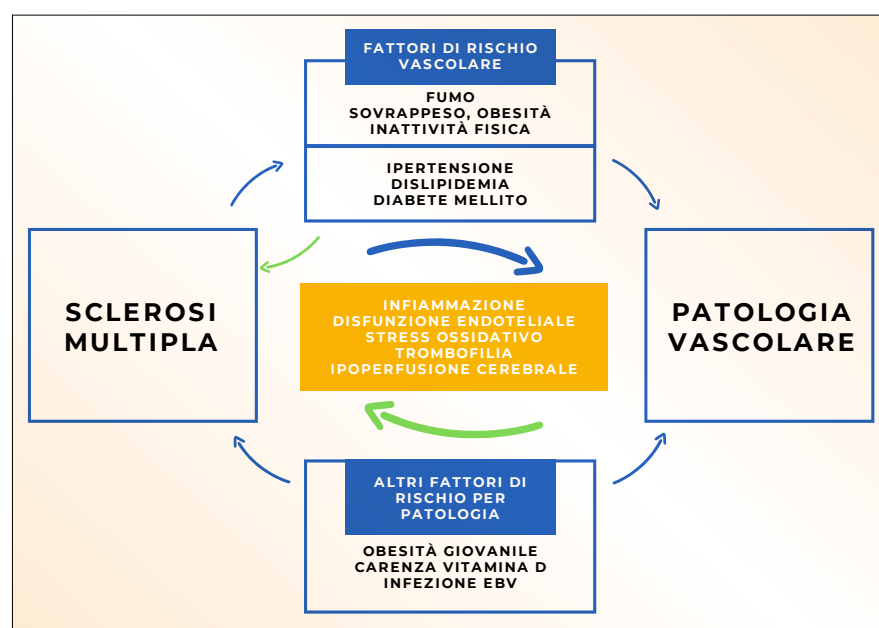


Figura 1. Rappresentazione schematica dell'interazione tra sclerosi multipla e patologia vascolare. Le frecce blu indicano una documentata o ipotetica relazione causale, le frecce verdi indicano un'influenza prognostica. Nel riquadro arancione sono riportati i supposti meccanismi patogenetici comuni.

ce della parete arteriosa nei pazienti giovani, facendo supporre un'azione diretta della patologia infiammatoria sulla parete vasale<sup>(8)</sup>. L'endotelio è essenziale nel mantenimento della funzione della barriera emato-encefalica (BEE); una sua disfunzione può essere conseguente all'attività infiammatoria di malattia, allo stress ossidativo e ad ipossia. Citochine pro-infiammatorie come IFN $\gamma$  sono in grado di ridurre l'espressione delle giunzioni strette e aderenti endoteliali, aumentando la permeabilità della BEE e favorendo l'apoptosi endoteliale. Le cellule endoteliali, in condizioni di stress, liberano un numero elevato di microparticelle: le microparticelle apoptotiche sono state proposte come biomarcatori di attività infiammatoria nella SM e indicatori di risposta terapeutica a IFN $\beta$ -1a. Le microparticelle cellulari possono, al contempo, contribuire alla formazione di microtrombi.

Sembra, pertanto, che la SM si associ ad una condizione di ipercoagulabilità, dipendente anche da iperomocisteminemia, alterazione di fattori coagulativi, attivazione piastrinica e presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, il cui titolo sembra variare dipendentemente dall'attività di malattia, con rialzo delle IgM in corso di ricaduta<sup>(7)</sup>. RMN perfusionale e FDG-PET hanno documentato nella SM aree di ipoperfusione ed ipometabolismo cerebrale, le quali correlano con i livelli di disabilità e con le funzioni cognitive. La riduzione del flusso ematico cerebrale interessa anche la sostanza bianca esente da lesioni ed è già visibile in fase precoce di malattia. Un aumento localizzato del volume e del flusso ematico cerebrale (CBF, *cerebral blood flow*) precede, invece, la formazione delle lesioni ed è antecedente di 3 settimane il danno della BEE evidenziabile tramite RMN<sup>(8)</sup>.

Anche una riduzione del drenaggio venoso cerebrale è stata ipotizzata come concausa della SM; tuttavia, ad oggi non vi sono prove convincenti di un ruolo eziopatogenetico dell'insufficienza venosa cerebro-spinale cronica (CCSVI, *chronic cerebro spinal venous insufficiency*). Altri dati suggeriscono un rallentamento del flusso venoso cerebrale nei pazienti con SM, che potrebbe però essere secondario alla riduzione del CBF<sup>(7)</sup>. Sono dunque numerosi, ma non pienamente compresi, i potenziali punti di convergenza dei processi patogenetici coinvolti nella malattia infiammatoria e vascolare.

### Aspetti patologici

Un recente studio *post-mortem* caso-controllo, mirato alla valutazione della patologia vascolare nella SM, ha documentato che complessivamente il carico vascolare sistemico non differisce tra le due popolazioni; tuttavia, l'ipertrofia ventricolare sinistra è più frequente tra i controlli. A livello cerebrale, invece, non c'è differenza nella prevalenza di ictus ischemico, *microbleeds* ed arteriolosclerosi tra i due gruppi, mentre sono più frequenti nella SM dilatazione degli spazi periarteriolari, deposizione di emoderina e infiammazione periarteriolare<sup>(9)</sup>. Quest'ultima, localizzata anche al di fuori delle placche, può contribuire a causare l'ipoperfusione della sostanza bianca indenne da lesioni, documentata alla RMN.

È interessante notare che i pazienti con SM deceduti ad un'età giovanile ( $\leq 60$  anni) mostrano un minor carico patologico vascolare sistemico, in particolare aterosclerotico, e un maggiore coinvolgimento patologico dei piccoli vasi cerebrali, che nei giovani correla direttamente con il carico lesionale di malattia e il numero di lesioni attive<sup>(9)</sup>. Questi risultati suggeriscono

che la SM acceleri la patologia microvascolare cerebrale, la quale potrebbe spiegare l'associazione tra fattori di rischio vascolare e accumulo irreversibile di disabilità nella patologia.

### Influenza prognostica

Potenzialmente, la patologia vascolare ha impatto su tutte le fasi della SM. In fase precoce può essere causa di un ritardo nella diagnosi e quindi nell'avvio della terapia, dovuto al fatto che i sintomi della malattia infiammatoria o le lesioni documentate alla RMN potrebbero essere ascritti a patologie già diagnosticate. La presenza di comorbidità vascolare può anche influenzare la decisione se avviare o meno una terapia modificante il decorso di malattia, oltre ad associarsi ad un peggior decorso della patologia. I pazienti che soffrono di diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia e cardiopatia ischemica presentano un più rapido accumulo di disabilità con ricorso precoce all'utilizzo di ausili e hanno peggiori *performances* cognitive rispetto ai pazienti senza comorbidità<sup>(10,11)</sup>. L'iperlipidemia è stata associata ad un aumento del tasso di ricadute, l'obesità ad una ridotta risposta terapeutica e una dieta non salutare ad un maggior accumulo di lesioni. Infine, i fattori di rischio vascolare si associano ad un minor volume cerebrale già nelle prime fasi di malattia e ad una più rapida atrofia cerebrale dopo un *follow-up* di 5 anni<sup>(8)</sup>.

### Conclusioni

I pazienti con sclerosi multipla presentano un rischio aumentato di comorbidità vascolare, in particolare di ictus ischemico, rispetto alla popolazione generale, che può essere spiegato considerando i fattori di rischio vascolare cui questi pazienti sono esposti, ma anche la condivisione di

fattori di rischio per patologia. Questi ultimi sottendono l'esistenza di potenziali comuni meccanismi patogenetici, in primo piano infiammazione, disfunzione endoteliale, stress ossidativo ed ipoperfusione cerebrale.

Il recente rilievo di alterazioni periarteriolari extra-lesionali, insieme all'ipoperfusione documentata alla RMN, fa supporre un diffuso interessamento vascolare nella SM, che va oltre le le-

sioni focali. La microangiopatia cerebrale, inoltre, è aumentata nei pazienti deceduti prima dei 60 anni, elemento a favore di un ruolo causale della patologia infiammatoria su quella vascolare. È dunque facile comprendere come la comorbidità e i fattori di rischio vascolare abbiano un impatto prognostico sfavorevole sulla SM favorendo l'accumulo di disabilità, deficit cognitivi e atrofia cerebrale. Al fine di mi-

gliorare la prognosi di malattia, risulta mandatoria per il neurologo una valutazione globale del rischio vascolare per ogni paziente affetto da SM, senza escludere le fasce d'età giovanili. Una migliore comprensione di questa interazione tra SM e patologia vascolare potrà aiutare a chiarire ulteriormente i meccanismi patogenetici di malattia e aprire le porte a potenziali nuove strategie terapeutiche ■

## TAKE HOME MESSAGES

I pazienti con SM hanno un aumento del rischio di patologia cardio- e cerebrovascolare, in particolare di *stroke* ischemico, dopo la diagnosi di malattia

Sclerosi multipla e patologia vascolare condividono meccanismi patogenetici, anche se la loro rilevanza non è completamente compresa

La SM si associa ad alterazioni periarteriolari extra-lesionali indicative di un coinvolgimento vascolare cerebrale diffuso

I pazienti con SM mostrano precocemente alterazioni patologiche dei piccoli vasi cerebrali, che correlano con il carico lesionale infiammatorio

Le comorbidità vascolari hanno un impatto sfavorevole sulla SM, sia sul piano clinico sia neuroradiologico, potenzialmente mediato dalla microangiopatia cerebrale

Il trattamento dei fattori di rischio vascolare nel paziente con SM può contribuire a ridurre il rischio di evoluzione prognostica sfavorevole

Lo studio della patologia vascolare nella SM potrà aiutare a comprendere meglio la patogenesi della malattia infiammatoria e ad identificare potenziali nuove strategie terapeutiche

## Bibliografia

1. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(3):318-31.
2. Thormann A, Magyari M, Koch-Henriksen N, et al. Vascular comorbidities in multiple sclerosis: a nationwide study from Denmark. *J Neurol*. 2016; 263(12):2484-93.
3. Jadidi E, Mohammadi M, Moradi T. High risk of cardiovascular diseases after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(10):1336-40.
4. Christiansen CF, Christensen S, Farkas DK, et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2010; 35(4):267-74.
5. Tseng CH, Huang WS, Lin CL, Chang YJ. Increased risk of ischaemic stroke among patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):500-6.
6. Allen NB, Lichtman JH, Cohen HW, et al. Vascular disease among hospitalized multiple sclerosis patients. *Neuroepidemiology*. 2008;30(4):234-8.
7. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):657-66.
8. Jakimovski D, Topolski M, Genovese AV, et al. Vascular aspects of multiple sclerosis: emphasis on perfusion and cardiovascular comorbidities. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(5):445-58.
9. Geraldès R, Esiri MM, Perera R, et al. Vascular disease and multiple sclerosis: a post-mortem study exploring their relationships. *Brain*. 2020;143(10):2998-3012.
10. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 74(13):1041-7.
11. Reia A, Petruzzo M, Falco F, et al. A retrospective exploratory analysis on cardiovascular risk and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain Sci*. 2021;11(4):502.