

# Comorbidità della sclerosi multipla

**Filippo Martinelli Boneschi**

*Università di Milano; UO Neurologia e Centro Sclerosi Multipla Ospedale Maggiore, Policlinico di Milano*

## Introduzione

La comorbidità è definita come la presenza di una malattia aggiuntiva che coesista in un individuo con la patologia di studio (nel nostro caso, la sclerosi multipla - SM) e che non sia una complicanza della patologia di studio. La relazione può essere di 2 tipi:

- 1) relazione causale diretta, determinata da fattori di rischio condivisi e comuni;
- 2) associazione secondaria (ad esempio, aumento del rischio di patologie cardiovascolari o di infezioni in persone con SM che presentino una ridotta mobilità causata dalle limitazioni di movimento secondarie alla malattia).

Nel presente articolo rispondiamo ai seguenti 3 quesiti clinici:

## C'è un rischio aumentato di avere altre malattie autoimmuni in chi ha la sclerosi multipla?

Vi è comorbidità fra SM e la grande parte delle malattie autoimmuni. La causa di questa comorbidità è, almeno in parte, spiegata dai risultati degli studi di genetica, che hanno scoperto che esiste una predisposizione genetica generale a sviluppare malattie autoimmuni anche diverse fra loro e con *target* di organi diversi fra loro. Infatti, circa un quinto delle varianti trovate associate alla SM negli studi di associazione su tutto il genoma si sovrapponeva a quelle di un'altra malattia autoimmune<sup>(1)</sup>. In particolare, il 9,1% delle varianti associate alla SM è associata al rischio di sviluppare la malattia infiammatoria intestinale, includente la malattia di Crohn e la rettocolite ulcerosa, il 4,5% con la celiachia e l'artrite reumatoide, il 2,7% con la tiroidite autoimmune e lo 0,9% con la psoriasi<sup>(1)</sup>.

Un lavoro di revisione della letteratura ha mostrato come nel medesimo

soggetto le comorbidità più frequenti con la sclerosi multipla siano la psoriasi (7,7%) e le malattie tiroidee (6,4%) seguite dalla malattia infiammatoria intestinale ed altre patologie autoimmuni più rare come l'uveite ed il pemfigoide bolloso, rara malattia della pelle che determina nei pazienti anziani lesioni bollose generalizzate e pruriginose<sup>(2)</sup>.

Per quanto riguarda la psoriasi, l'esordio della malattia precede la SM nel 78% dei casi.

Aggiungo un lavoro del mio gruppo che ha mostrato che circa un terzo delle persone con sclerosi multipla hanno almeno un familiare con una diagnosi di malattia autoimmune, fra le quali le più frequenti erano la tiroidite autoimmune, la psoriasi e l'artrite reumatoide<sup>(3)</sup>.

Uno studio di popolazione effettuato in Danimarca ha mostrato un rischio di diabete di tipo 1 in chi ha la sclerosi multipla di 3 volte superiore a quello della popolazione sana<sup>(4)</sup>. Altre comorbidità autoimmuni sono rappre-

sentate dalla bronchite asmatica, la sindrome di Sjögren, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico e la dermatite atopica.

### C'è un rischio aumentato di avere altre malattie non autoimmuni in chi ha la sclerosi multipla?

Divido questo secondo quesito in relazione alle patologie di interesse.

- **Patologie vascolari:** un ampio studio di coorte inglese ha confrontato i dati relativi a 12.200 persone con SM con i dati di 73.000 controlli sani, evidenziando che le persone con SM avevano il 28% di rischio in più di sviluppare una sindrome coronarica acuta, il 59% in più di rischio di ictus ed il 32% di rischio in più di una patologia vascolare <sup>(5)</sup>. Queste patologie sono in comorbidità con patologie metaboliche tipicamente aumentate come frequenza nella SM quali il diabete, l'ipertensione e la dislipidemia <sup>(6)</sup>. Da segnalare anche che 2 lavori mostrano un aumento del rischio di ictus nel primo anno di diagnosi di SM confrontato con gli anni successivi, a suggerire l'importanza di un monitoraggio routinario per condizioni di comorbidità precocemente nel corso della malattia <sup>(7,8)</sup>. Infine, pazienti anemici hanno un maggiore rischio di sviluppare la SM <sup>(9)</sup> o di avere ricadute di malattia <sup>(10)</sup>.

- **Tumori:** una *review* ha mostrato un aumento di rischio di meningioma e tumori del tratto urinario insieme ad una riduzione del rischio di tumori di pancreas, ovaio, prostata e testicolo in chi ha la SM <sup>(11)</sup>. Un più recente lavoro svedese basato su registri nazionali ha mostrato un rischio di tumore in pazienti con SM sovrapponibile a quello della popolazione generale, senza trovare evidenza di un aumento di rischio

nei pazienti trattati con rituximab o natalizumab ma con un aumento con significatività *borderline* di rischio di tumore nei pazienti in terapia con fingolimod <sup>(12)</sup>. Uno studio norvegese, al contrario, ha mostrato un aumento del 14% del rischio di sviluppo di tumore nei pazienti SM rispetto alla popolazione generale con un rischio aumentato del 66% di tumori delle vie respiratorie, del 51% di tumori delle vie urinarie e del 52% di tumori del sistema nervoso centrale <sup>(13)</sup>. Essendoci dunque dati discordanti, è particolarmente importante studiare l'incidenza dei tumori in pazienti seguiti con lunghi tempi di *follow-up* distinguendo fra pazienti in terapia o meno con farmaci modificanti il decorso di malattia per capirne l'eventuale rischio tumorale.

- **Patologie psichiatriche:** una revisione sistematica ha mostrato una prevalenza molto elevata di patologie psichiatriche quali la depressione (23,7% di frequenza nei pazienti con SM), l'ansia (21,9% di frequenza) e il disturbo bipolare (5,8% di frequenza) <sup>(14)</sup>. L'ansia e la depressione sono considerati da alcuni come sintomi della SM, ed è in generale difficile distinguere gli effetti diretti della malattia sul tono dell'umore. Questi dati sono stati confermati da studi su diverse popolazioni, rispettivamente in Canada, Danimarca e Svezia, usando dati sanitari di popolazione o registri di malattia che hanno tutti confermato un aumento di rischio, in particolare di depressione, nelle persone con SM rispetto alla popolazione generale (incremento di rischio di 1,77, 1,4 e 1,9, rispettivamente, nei tre studi). In generale, un dato di rilievo è che uno stile di vita più sano si accompagna ad un minore rischio e ad una minore severità

di depressione <sup>(15)</sup>. Fra l'altro, la SM e la depressione condividono numerosi sintomi quali la fatica, la difficoltà a concentrarsi e disturbi del sonno complicando ulteriormente il riscontro e la diagnosi di depressione in corso di SM.

- **Altre comorbidità:** ci sono evidenze di aumento di rischio di soffrire di dolori alla schiena (riportati dolori dal 36,2% dei partecipanti ad uno studio) <sup>(16)</sup>, di emicrania (riportato un rischio doppio in chi ha la SM rispetto alla popolazione generale) <sup>(17)</sup>, di malattie polmonari croniche e di disturbi del sonno che fra l'altro possono peggiorare i disturbi cognitivi nei pazienti con SM.

### Chi ha comorbidità per malattie autoimmuni o non, oltre alla sclerosi multipla, ha un decorso di malattia più severo?

Uno studio di popolazione danese ha mostrato dei ritardi nel processo di diagnosi nelle persone con SM che avevano comorbidità <sup>(18)</sup>. Uno studio canadese su 10.698 pazienti con SM ha mostrato una minore probabilità di iniziare una terapia in caso di comorbidità con patologie quali malattie cardiovascolari o ansia <sup>(19)</sup>.

La presenza di comorbidità con patologie cardiovascolari o tumori, a tale riguardo, può anche essere una controindicazione nella scelta di iniziare alcuni farmaci. Inoltre, l'inizio di un farmaco modificante il decorso di malattia può favorire l'insorgenza di una patologia in comorbidità, motivo per il quale risultano di particolare importanza gli studi registrativi di sicurezza, anche chiamati di fase IV, come monitoraggio di insorgenza di patologie in comorbidità durante trattamenti farmacologici.

In aggiunta, ci sono numerose evidenze che patologie in comorbidità

con la SM quali il diabete, l'ipertensione o la malattia cronica ostruttiva polmonare siano associate ad una più rapida progressione di malattia<sup>(19)</sup>. A queste aggiungiamo l'artrite reumatoide, che aumenta il rischio di 3 volte di avere ricadute di malattia, e l'anemia, di 2 volte, oltre alla depressione.

Un altro lavoro ha mostrato come un più alto numero di comorbidità sia associato ad una peggiore qualità di vita e ad un aumento della disabilità<sup>(16)</sup>. Anche studi di RM hanno eviden-

ziato degli *outcome* più severi di neurodegenerazione e demielinizzazione in pazienti in comorbidità con malattie autoimmuni quali la psoriasi, malattie autoimmuni tiroidee e diabete di tipo 2<sup>(20)</sup>. La comorbidità, infine, è anche associata ad un aumento della mortalità.

Uno studio ha mostrato che le persone con SM con coesistente patologia psichiatrica, cerebrovascolare, cardiovascolare, polmonare, diabete, cancro o malattia di Parkinson avevano un aumento della mortalità<sup>(18)</sup>.

## Conclusioni

I dati mostrati in questo articolo evidenziano che il rischio di avere altre patologie, autoimmuni e non autoimmuni, è significativamente aumentato nelle persone con SM, e che la presenza di comorbidità si associa ad un decorso più aggressivo di malattia, ad un ritardo di inizio della terapia, ad una peggiore qualità di vita e ad un maggior rischio di mortalità. Tutti motivi che indicano l'importanza di controllare la presenza di altre patologie in chi ha la sclerosi multipla ■

## Bibliografia

1. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45(11):1353-60.
2. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):282-93.
3. Esposito F, Guaschino C, Sorosina M, et al. Impact of MS genetic loci on familial aggregation, clinical phenotype, and disease prediction. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4):e129.
4. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: a Danish population-based cohort study. *Arch Neurol.* 2006;63(7):1001-4.
5. 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.
6. 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.
7. Roshanifefat H, Bahmanyar S, Hillert J, et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk - Swedish cohort study. *Eur J Neurol.* 2014;21(11):1353-e88.
8. 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.
9. Koudriavtseva T, Renna R, Plantone D, et al. Association between anemia and multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):233-7.
10. Tettey P, Siejka D, Simpson S Jr, et al. Frequency of comorbidities and their association with clinical disability and relapse in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2016;46(2):106-13.
11. Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cancer in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(3):294-304.
12. Alping P, Askling J, Burman J, et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2020;87(5):688-99.
13. Grytten N, Myhr KM, Celius EG, et al. Risk of cancer among multiple sclerosis patients, siblings, and population controls: a prospective cohort study. *Mult Scler.* 2020;26(12):1569-80.
14. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2015;21(3):305-17.
15. Gascoyne CR, Simpson S Jr, Chen J, et al. Modifiable factors associated with depression and anxiety in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;140(3):204-11.
16. Marck CH, Neate SL, Taylor KL, et al. Prevalence of comorbidities, overweight and obesity in an international sample of people with multiple sclerosis and associations with modifiable lifestyle factors. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0148573.
17. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, et al. Meta-analysis of the relationship between multiple sclerosis and migraine. *PLoS One.* 2012;7(9):e45295.
18. Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, et al. Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology.* 2017;89(16):1668-75.
19. Laroni A, Signori A, Maniscalco GT, et al; iMUST group. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: a real-life multicenter study. *Neurology.* 2017;89(22):2222-9.
20. Zivadinov R, Raj B, Ramanathan M, et al. Autoimmune comorbidities are associated with brain injury in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(6):1010-6.