



6



26



29



33

Editoriale 5

PARLIAMONE

Tra noi
L'innovazione della bellezza 6

PRIMO PIANO

Incontri
Umberto Borellini 10

Mercato
Aspettative elevate 14

Marketing
Obiettivi chiari 20

Comunicazione
Ricette di successo 24

Professione
Un consiglio sul contorno occhi 26

Aggiornamento
Trattamenti contro le macchie 29

Convegni
Sinergie green 33

Ecm
La sclerosi multipla 36

Diritto
La bolla farmaceutica 45

Fisco
Le ultime sul trust 55

RUBRICHE

Spigolature 61

Belle farmacie 62

Consigli per le vendite 65

Farmacisti di carta 72

Direzione, Redazione, Marketing
via Spadolini, 7 - 20141 Milano
Tel.: 02.88184.1
Fax: 02.88184.302
www.puntoeffe.it
Reg. Trib. di Milano n. 40 - 14/1/2000
ROC n. 23531 (Registro operatori comunicazione)

Editore
EDRA LSWR S.p.A.

Direzione editoriale
Ismaele Passoni, Giorgio Albonetti

Direttore responsabile
Laura Benfenati - l.benfenati@lswr.it

Redazione
Giuseppe Tandoi - g.tandoi@lswr.it

Collaboratori
Mariasandra Aicardi, Elena Bottazzi, Piero Biagio Carrieri, Elisa Da Vinci, Laura Giordani, Giuliano Guandalini, Laura Iacovone, Bruno Riccardo Nicoloso, Giuseppe Orefice, Elena Penazzi, Marcello Tarabusi, Giovanni Trombetta

Direzione commerciale
Sergio Cirimbelli - s.cirimbelli@lswr.it - Tel. 02.88184.299

Traffico
Donatella Tardini (Responsabile)
d.tardini@lswr.it - Tel. 02.88184.292
Ilaria Tandoi - i.tandoi@lswr.it - Tel. 02.88184.294

Abbonamenti
Tel. 02.88184.317 - Fax: 02.93664.151 - abbonamenti@lswr.it

Grafica e Immagine
Emanuela Contieri - e.contieri@lswr.it

Produzione
Walter Castiglione - w.castiglione@lswr.it - Tel. 02.88184.222

Immagini
Fotolia, Thinkstock.
I diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori

Foto di copertina
Fabrizio Smisci

Stampa
Deaprinting - Officine Grafiche Novara 1901 S.p.A.
c.so della Vittoria 91 - 28100 Novara

Prezzo di una copia euro 0,70.
A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n° 633 e del DPR 28/12/72. Il pagamento dell'IVA è compreso nel prezzo di vendita. I dati relativi agli abbonati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs del 30 giugno 2003 n.196, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare e cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo a: EDRA LSWR S.p.A, Responsabile dati, Via Spadolini n. 7 - 20141 Milano.

CSST CERTIFICAZIONE EDITORIALE SPECIALIZZATA E TECNICA

A member of IFAB International Federation of Audit Bureaus of Circulation

Testata volontariamente sottoposta a certificazione di tiratura e diffusione in conformità al Regolamento CSST Certificazione Editoria Specializzata e Tecnica

Per il periodo **1/1/2013-31/12/2013**
Periodicità: Quindicinale
Tiratura media: 15.011
Diffusione media: 14.707
Certificato CSST n. 2013-2424 del 25/02/2014
Società di Revisione: Metodo

Sclerosi Multipla: sintomatologia clinica e differenti decorsi della malattia

ABSTRACT

Vengono illustrati in questo modulo i sintomi più comuni della Sclerosi Multipla, sia nella fase di esordio sia durante il periodo di stabilizzazione e sono altresì elencate le varie forme di malattia in relazione al decorso. Oltre ai disturbi motori e sensitivi, viene dato risalto alla presenza di deficit cognitivi che possono manifestarsi anche nelle prime fasi di malattia

Pietro Biagio Carrieri¹, Giuseppe Orefice¹

Dipartimento di Neuroscienze,
scienze riproduttive e odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

SEGNI E SINTOMI

La Sclerosi Multipla (SM) determina l'insorgenza di un'ampia varietà di segni e sintomi clinici, in quanto le lesioni demielinizzanti tipiche della malattia, le cosiddette placche, possono colpire differenti aree dell'encefalo, del midollo spinale o i nervi ottici. A seconda della sua localizzazione, una placca può causare un deficit motorio o sensitivo a carico di un arto, oppure una diplopia, oppure un disturbo della coordinazione motoria, anche se nessun segno o sintomo può essere considerato patognomonico della malattia. Nella *tabella 2* e nella *figura 1* sono riportate le aree del Sistema Nervoso Centrale (SNC) maggiormente coinvolte e la relativa sintomatologia.

Frequenza percentuale dei sintomi e segni di esordio della SM

Deficit motorio	34,1% - 40%
Neurite ottica	22% - 31,7%
Turbe sensitive	21% - 48,3%
Tronco-encefalo	17% - 22,6%

Tabella 1

In 2/3 dei casi i sintomi si presentano isolati nelle prime fasi della malattia e alcuni di questi sintomi hanno una frequenza maggiore rispetto ad altri, specie all'esordio (*tabella 1*). In circa il 70 per cento dei soggetti la sintomatologia si manifesta in modo acuto, mentre nei restanti casi i sintomi assumono un andamento lentamente progressivo. La maggior parte degli studi attribuisce ai **disturbi motori, visivi e sensitivi**, con prevalenza per questi ultimi, la modalità più comune di esordio della malattia.

SINTOMATOLOGIA DI ESORDIO

L'età di esordio più comune è tra i 18 e i 45 anni, anche se sono presenti forme precoci, nell'infanzia e nell'adolescenza, oppure tardive, oltre i 45 anni di età.

La maggior parte dei pazienti che svilupperanno una SM, clinicamente definita (SMCD), presenta, come modalità di esordio, un disturbo neurologico acuto o subacuto, della durata di almeno ventiquattro ore, compatibile con una lesione demielinizzante di una specifica area del SNC. Sono descritte di seguito le aree del SNC più frequentemente colpite con i relativi sintomi.

Disturbi motori

La frequenza di un deficit motorio, da lesione della via piramidale (*box nella pagina a fianco*) in corso di SM, è molto elevata. Il disturbo motorio si può manifestare con ipostenia a entrambi gli arti inferiori (**paraparesi**), oppure

Sintomi e segni principali della SM

Sistema interessato	Sintomatologia
Nervo ottico	Neurite ottica retrobulbare
Via motoria	Deficit di forza degli arti; spasticità
Vie sensitive	Disturbi soggettivi e oggettivi delle sensibilità; segno di Lhermitte; atassia sensitiva
Cervelletto e vie cerebellari	Atassia, nistagmo, parola scandita
Tronco-encefalo (FLM)*	Oftalmoplegia internucleare
Vie vegetative	Disfunzioni sfinteriche e sessuali
Corteccia cerebrale	Deficit cognitivi

*FLM: Fascicolo Longitudinale Mediale

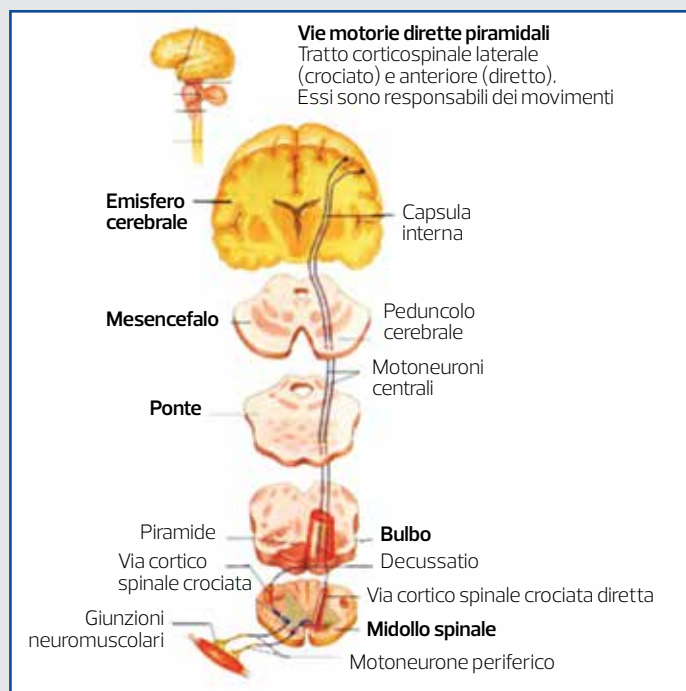
Tabella 2

SNC: VIE MOTORIE CORTICO-SPINALI O SISTEMA PIRAMIDALE

Gli impulsi motori somatici, inviati dall'area motoria del cervello, raggiungono le strutture periferiche attraverso due differenti neuroni di moto: il **primo**, detto anche primo motoneurone di moto o motoneurone centrale, e il **secondo**, detto secondo motoneurone o motoneurone periferico.

Il motoneurone centrale, sia a livello del tronco-encefalo sia a livello del midollo spinale, si mette in contatto con il motoneurone periferico e, in questo modo, gli impulsi provenienti dall'area motoria raggiungono la periferia e, in particolare, la muscolatura volontaria determinandone la contrazione.

Nello specifico, l'insieme degli assoni che prendono origine dal motoneurone centrale, collocato nella corteccia motoria dell'encefalo, costituiscono la **via piramidale** che si incrocia in massima parte (circa l'85 per cento) nel bulbo formando il **fascio piramidale crociato**. Questo spiega perché gli emisferi cerebrali controllano il lato opposto del nostro corpo. Solo una piccola parte delle vie piramidali, corrispondente a circa il 15 per cento, resta dallo stesso lato, costituendo il **fascio piramidale diretto** (figura sotto)



Principali segni e sintomi della Sclerosi Multipla

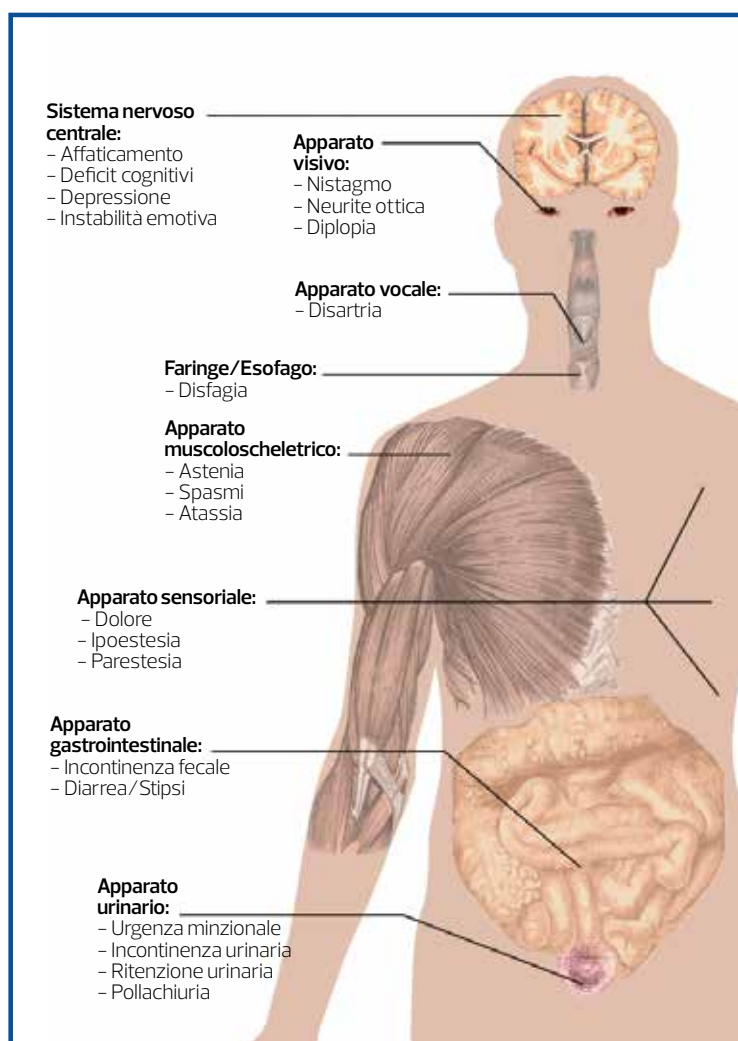


Figura 1

agli arti di uno stesso lato (**emiparesi**) o più raramente a un solo arto (**monoparesi**). I disturbi motori sono particolarmente evidenti nelle forme progressive di SM: la comparsa di una **paraparesi spastica progressiva** è la modalità di esordio più comune della forma primaria progressiva. All'esame obiettivo neurologico si rilevano riflessi tendinei molto vivaci, clono del piede e segno di Babinski. Talora compare precocemente anche spasticità che diventa più frequente nella fase di stabilizzazione della malattia.

Disturbi sensitivi

Sono molto frequenti sin dall'esordio della malattia, ma variabili nella loro presentazione. Sono causati da un interessamento della via spino-talamica, dei cordoni posteriori del midollo spinale o delle zone di ingresso delle radici posteriori dei nervi spinali. Possono essere sia di tipo **soggettivo** (parestesie sotto forma di formicolio o di sensazione di intorpidimento di un arto, oppure di costrizione a cintura o di corsetto nella regione toraco-addominale), sia di tipo **oggettivo** come ipoestesia tattile, disestesie, deficit della sensibilità profonda con riduzione della sensibilità vibratoria specie degli arti inferiori.

Il **segno di Lhermitte** consiste in una sensazione di scossa elettrica che si propaga lungo il rachide fino agli arti inferiori, indotta dai movimenti di flessione del capo. Questo sintomo, legato al coinvolgimento dei cordoni posteriori del midollo cervicale, è abbastanza frequente in corso di SM, anche se non è specifico per questa affezione, potendosi riscontrare in altre patologie che coinvolgono il midollo cervicale.

Neurite ottica retrobulbare (NOR)

È una delle modalità di esordio più frequente. Si manifesta con una riduzione dell'acuità visiva riferita come sensazione di nebbia, associata spesso a dolori nei movimenti dei globi oculari, specie verso l'alto. Il deficit visivo può essere particolarmente grave fino all'**amaurosi** completa. L'esame del fondo oculare è per lo più normale; può essere invece alterata la percezione dei colori con una discromatopsia dell'asse verde-rosso. All'esame del campo visivo si riscontra uno scotoma centrale o paracentrale. Dopo circa 3-4 settimane, il 50 per cento dei pazienti va incontro a recupero completo dell'acuità visiva, mentre nel restante 50 per cento c'è un notevole miglioramento. Una alterazione del potenziale evocato visivo, con aumento della sua latenza, si può riscontrare anche in caso di guarigione clinica completa. Il reperto oftalmoscopico di pallore temporale della papilla è invece un esito tardivo della malattia. Il numero di soggetti con NOR che svilupperanno una SM è molto variabile nelle diverse casistiche. È del 30 per cento dopo cinque anni, in studi condotti negli Usa, mentre in Australia è del 40 per cento dopo una media di tredici anni di malattia. In Italia il tasso di conversione è del 13 per cento dopo due anni, del 30 dopo quattro e giunge quasi al 50 dopo dieci (Ghezzi et al., 2000).

Interessamento del tronco-encefalo

Un sintomo di più frequente riscontro è costituito dalla **diplopia**: si può realizzare per interessamento dei nervi oculomotori (III, IV e, più frequentemente, VI) oppure per un danno a carico del fascicolo longitudinale mediale (FLM) con oftalmoplegia internucleare (*figura 2*).

Una **nevralgia del trigemino** può verificarsi nell'1-2 per cento dei casi e può associarsi a un disturbo obiettivo della sensibilità nel territorio d'innervazione del nervo trigemino. La comparsa in un soggetto di giovane età di una nevralgia trigeminale deve far sospettare una SM. Il **VII nervo cranico** (nervo facciale) può essere invece interessato da una paralisi periferica, mentre la comparsa di vertigini e di ipoacusia è espressione di un danno a carico dell'VIII nervo cranico (nervo acustico) (*figura 2*).

Mielite trasversa

Rappresenta una modalità più rara di esordio rispetto alla neurite ottica. Si manifesta con paraparesi o paraplegia simmetrica o asimmetrica, parestesie, perdita della sensibilità profonda alle estremità inferiori, oppure deficit sensitivo con livello **metamerico** in relazione alla sede della lesione a carico del midollo spinale (*figura 3*). Possono essere presenti anche disfunzioni sfinteriche e segno di Babinski bilaterale. Spesso i disturbi sono di lieve entità con prevalenza dei sintomi sensitivi.

Disturbi cerebellari

L'interessamento del cervelletto o dei peduncoli cerebellari è un disturbo molto frequente sia all'esordio sia nell'ulteriore decorso della malattia. Si manifesta con atassia statica e dinamica (andatura atassica cerebellare), dismetria, tremore intenzionale, nistagmo e disartria. La classica **triade di**

Base encefalo con l'origine dei nervi cranici

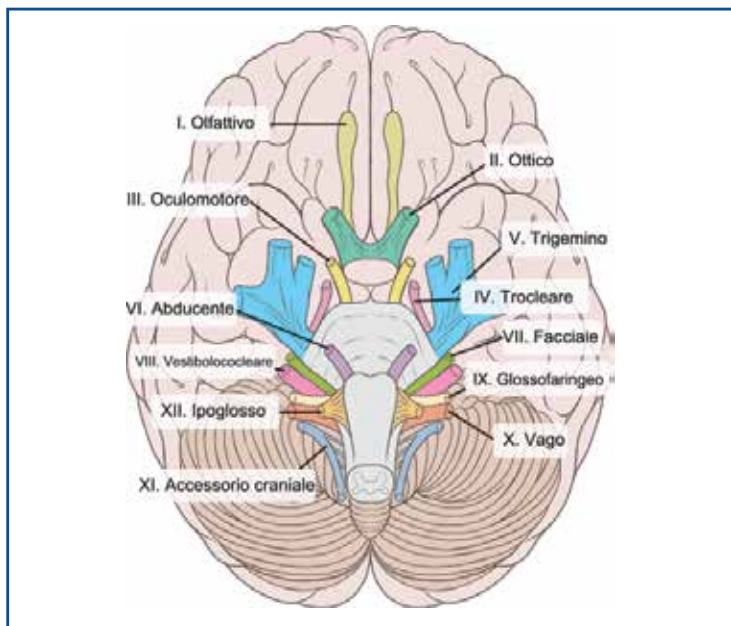


Figura 2

Charcot (uno dei primi autori a descrivere la malattia), caratterizzata da tremore intenzionale, parola scandita e nistagmo, è espressione di un danno cerebellare e si può osservare nelle fasi avanzate della malattia. Per il frequente e contemporaneo coinvolgimento in fase avanzata anche del sistema piramidale è comune riscontrare nei soggetti con SM un'andatura atasso-spastica.

Disturbi sfinterici e sessuali

La disfunzione vescicale si verifica in circa il 75 per cento dei pazienti durante il corso della malattia e può essere permanente in circa il 50 per cento dei casi. La minzione imperiosa (urgenza minzionale) è il disturbo sfinterico di più frequente riscontro, presente, a volte, anche in fase di esordio. Essa è causata da una **iperreflessia** del **muscolo detrusore** per perdita dell'inibizione centrale sui centri midollari, oppure da **dissinergia sfinterico-vescicale**. Durante la malattia possono anche comparire nicturia, pollachiuria, ritenzione urinaria e incontinenza. Oltre al danno funzionale, questi disturbi espongono il paziente al rischio di infezioni ripetute delle vie urinarie e col progredire della patologia anche il controllo vescicale peggiora. **A livello intestinale** è molto frequente la stipsi, mentre rara è l'incontinenza fecale. In circa il 40 per cento dei pazienti con SM si riscontrano disturbi dell'erezione, mentre nella donna sono più frequenti l'anorgasmia e la ridotta sensibilità dell'area perineale. Una diminuzione della libido è frequente in ambo i sessi.

Disturbi cognitivi

Un declino cognitivo è stato riscontrato nel 40-70 per cento dei pazienti sia in fase di esordio della malattia sia in fase tardiva (Chiaravallotti e DeLuca, 2008). Le funzioni cognitive maggiormente compromesse sono l'attenzione, la memoria a lungo termine, la velocità di elaborazione delle informazioni, le funzioni visuo-spaziali e quelle esecutive. I deficit cognitivi sono più spesso

associati alla evoluzione clinica e alla gravità della malattia. Nelle forme di SM **recidivante-remittente (RR)**, vi è una minore compromissione cognitiva rispetto alle forme progressive.

Nel 10-20 per cento dei pazienti si può riscontrare una franca demenza sottocorticale. Sono stati anche descritti casi di SM a espressione puramente cognitiva, senza segni neurologici focali. Diversi studi hanno correlato i disturbi cognitivi a vari parametri encefalici come la perdita assonale, il volume cerebrale, il carico lesionale o alterazioni della sostanza bianca apparentemente normale.

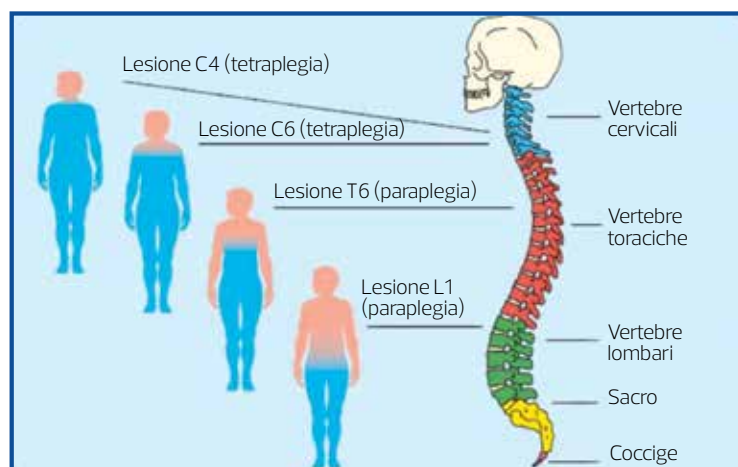
Disturbi psichici

La depressione del tono dell'umore è segnalata in circa il 60 per cento dei pazienti con SM. Essa si può riscontrare sia in fase iniziale di malattia sia in fase avanzata. Nel primo caso si tratta il più delle volte di una forma reattiva, mentre nel secondo caso essa è correlata a una disconnessione tra le aree corticali e sottocorticali causate da placche a carico della sostanza bianca frontale e parietale. Anche il **disturbo bipolare** è frequente nei pazienti con SM e, a volte, può precedere l'esordio della malattia. L'euforia descritta nella SM è caratterizzata da una sensazione di ottimismo che contrasta con il grado di disabilità: è più frequente nelle fasi avanzate della malattia ed è correlabile alle lesioni del lobo frontale e/o dei nuclei della base.

Disturbi parossistici

Possono essere di natura motoria, sensoriale o visiva di breve durata, con tendenza a ripetersi in modo stereotipato. Sono presenti in una percentuale oscillante tra il 4 e il 17 per cento dei pazienti con SM e sono causati da una diffusione efastica dello stimolo tra assoni adiacenti demielinizzati. Possono consistere in spasmi tonici, in parestesie, in nevralgia del trigemino, o in sensazioni dolorose o urenti. **Crisi epilettiche** sia di tipo focale che generalizzate possono riscontrarsi nell'1-8 per cento dei casi e sono correlate alla presenza di placche a livello corticale.

Differenti livelli lesionali con indicazione della sintomatologia motoria e sensitiva conseguente



Fonte: Carrieri et al., in press - Ed. Mediserve, Napoli-Milano

Figura 3

Fatica

Sintomo noto anche come astenia o *fatigue*, è presente in percentuale del 75-90 per cento dei pazienti con SM e può comparire in qualunque fase della malattia. La fatica può essere definita come una sensazione soggettiva di eccessiva stanchezza o di mancanza di energia fisica e/o mentale, non in relazione all'attività fisica espletata o al livello di disabilità, ma in grado di interferire in maniera significativa con le attività della vita quotidiana, sia fisiche sia mentali. Può essere presente anche quando il paziente è a riposo, è esacerbata dal caldo e a sua volta può causare un aggravamento degli altri sintomi. La sua patogenesi è ancora sconosciuta, anche se viene ipotizzato un alterato controllo neurologico dell'attivazione muscolare.

SEGNI E SINTOMI NELLA FASE DI STABILIZZAZIONE DELLA MALATTIA

Dopo l'esordio, la SM può manifestarsi con differenti decorsi clinici come illustrato nel paragrafo seguente.

Per quanto riguarda invece le differenti strutture del SNC interessate, si può identificare, in metà circa dei pazienti, un quadro clinico, che potremmo definire di tipo misto o generalizzato, con segni di compromissione dei nervi ottici, del tronco encefalico, del cervelletto e del midollo spinale, soprattutto a carico dei cordoni posteriori e dei fasci piramidali.

Il secondo quadro più comune, riscontrabile in una percentuale che va dal 30 al 40 per cento dei casi, è la forma spinale, caratterizzata da deficit motori, spasticità e alterazioni della sensibilità profonda agli arti inferiori.

Un altro 5 per cento di casi presenta una forma cerebellare o ponte-bulbo-cerebellare, con atassia e disartria.

Una delle più comuni manifestazioni cliniche della SM, specie nella forma progressiva, è la **paraparesi spastica**, contraddistinta da compromissione più o meno grave della forza a carico degli arti inferiori, accompagnata da spasticità. Un sintomo molto frequente in questa fase di malattia è infatti proprio la **spasticità** che può essere presente sino all'84 per cento dei soggetti affetti (Rizzo et al, 2004). È più comune nei muscoli degli arti inferiori ed ha un effetto negativo sulla deambulazione. La spasticità è legata all'interessamento del **primo neurone di moto** ed è contraddistinta da una resistenza opposta all'allungamento muscolare in condizione di rilassamento. È accompagnata da vivacità dei riflessi tendinei, ipostenia, dolore, cloni, spasmi e la sua presenza può favorire la comparsa di ulcere da compressione.

DISTURBI COGNITIVI NELLA SM

È soprattutto nella fase di stabilizzazione della SM che possono manifestarsi o aggravarsi i deficit cognitivi, con ampia variabilità tra un individuo e l'altro. I deficit cognitivi non sarebbero correlati né alla presenza di disabilità fisica, misurata tramite la **scala EDSS** (*Expanded Disability Status Scale*), che misura il grado di disabilità, né alla durata di malattia. L'eventuale sviluppo di disfunzioni cognitive è probabilmente legato a fattori individuali e alla localizzazione delle lesioni (Rogers e Panegyres, 2007). La presenza di una compromissione cognitiva può essere dimostrata in tutte le forme di SM, sia *relapsing-remitting* sia *progressive*, e in tutte le fasi, sia in quelle più precoci sia in quelle più avanzate (Langdon 2011). Recenti evidenze hanno documentato la presenza di disfunzioni cognitive in un consistente numero di pazienti già all'esordio della malattia o nelle sue primissime fasi e perfino in soggetti con una sindrome clinicamente isolata, con percentuali variabili tra il 27 e il 45 per cento (Amato et al, 2010).

I disturbi della sfera cognitiva possono influenzare negativamente tutti gli aspetti della vita quotidiana tra cui la possibilità di costruire una famiglia, la vita sociale, l'opportunità di trovare e mantenere un impiego, la capacità di sottoporsi in maniera efficace alle terapie farmacologiche e/o riabilitative. Tutti questi fattori possono, nel complesso, incidere pesantemente sulla qualità della vita (Rogers e Panegyres, 2007).

I processi cognitivi più frequentemente interessati nel corso della SM sono:

- ◆ la *memoria a lungo termine*, intesa come la capacità di apprendere nuove informazioni e di richiamarle in un secondo momento. Le funzioni mnestiche sono le più coinvolte nella SM, potendo essere alterate nel 40-60 per cento dei pazienti (Rao et al., 1991). Il richiamo delle informazioni è particolarmente difficoltoso nei soggetti affetti da questa malattia.

- ◆ Il *processing speed*, ovvero la velocità nel ritenere e manipolare nuove informazioni. La sua riduzione sembra essere una delle più importanti caratteristiche del profilo neuropsicologico dei soggetti affetti da SM.

- ◆ Le *funzioni esecutive*, ovvero l'insieme di abilità cognitive richieste per comportamenti complessi e finalizzati a uno scopo, come la capacità di programmare, di prevedere gli esiti di un comportamento, di organizzazione delle abilità. Le funzioni esecutive sono coinvolte anche nell'astrazione e nella fluenza verbale. Drew et al (2008) hanno dimostrato la presenza di tali deficit nel 17 per cento dei soggetti affetti.

Processi cognitivi non coinvolti risultano, al contrario, la ripetizione e le abilità verbali semplici, come la denominazione e la comprensione. Il deficit cognitivo globale con lo sviluppo di una vera e propria demenza è invece più raro nella SM (Chiaravalloti e De Luca 2008). Più di recente, anche con l'ausilio di particolari tecniche di RM, è stato dimostrato l'interessamento della sostanza grigia in corso di SM, oltre a una correlazione tra danno a carico della sostanza grigia, compromissione cognitiva e disabilità fisica (Messina e Patti, 2014).

DECORSO CLINICO

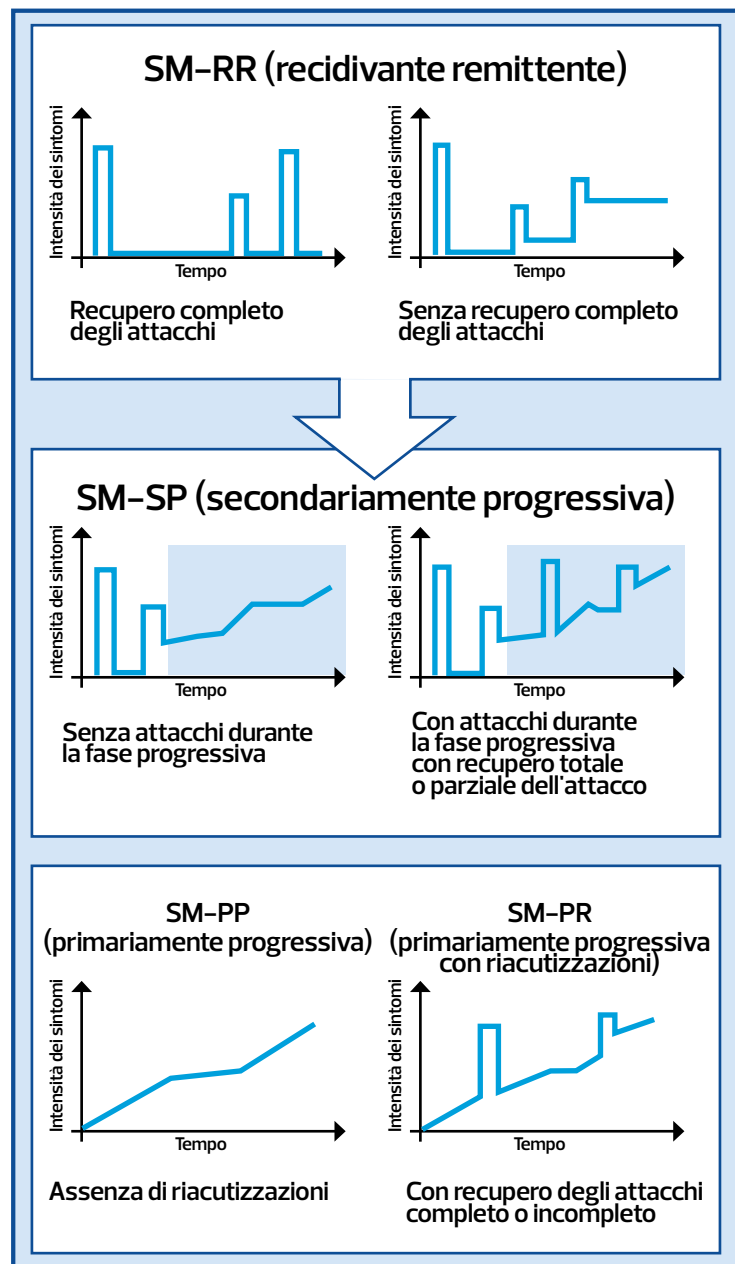
La fenomenologia clinica della SM è caratterizzata da due elementi fondamentali: la **ricaduta** (in inglese **relapse**) e la **progressione**. Per ricaduta s'intende la comparsa di nuovi sintomi neurologici, oppure la ricomparsa di un sintomo in precedenza regredito, oppure il peggioramento di quelli già esistenti, della durata di almeno 24 ore, non correlabile ad altra patologia. Per progressione s'intende, invece, un peggioramento lento e graduale del quadro clinico.

Sebbene il decorso clinico della SM sia molto variabile, è possibile classificare l'andamento della malattia nelle seguenti forme (figura 4):

- ◆ SM recidivante-remittente o *relapsing-remitting* (SM-RR),
- ◆ SM secondariamente progressiva (SM-SP),
- ◆ SM primariamente progressiva (SM-PP),
- ◆ SM progressiva con ricadute (SM-PR),
- ◆ SM benigna.

Forma SM-RR: è la forma clinica più frequente e interessa il 65-80 per cento dei pazienti, caratterizzata all'inizio da **ricadute** cliniche (dette anche attacchi o recidive) e da successive **remissioni**. La sintomatologia neurologica si può risolvere completamente, specie nelle fasi iniziali della malattia, o parzialmente, nell'arco di alcune settimane. Le successive ricadute si verificano a intervalli irregolari e non vi è progressione di malattia nell'intervallo tra le ricadute. La durata dei periodi intercritici è molto variabile, da mesi ad anni; nella maggior parte dei pazienti, la frequenza delle ricadute è inferiore a una all'anno e tende a ridursi nel decorso della malattia.

Sclerosi Multipla: varianti cliniche



Differente andamento temporale della SM. Un certo numero di casi della forma recidivante-remittente evolve in una forma secondariamente progressiva, dopo una fase transizionale

Figura 4

Forma SM-SP: in circa il 20-30 per cento dei pazienti la SM-RR evolve nel giro di dieci anni verso la forma SM-SP, caratterizzata dal progressivo peggioramento della sintomatologia neurologica, con o senza interposte ricadute, dopo un periodo variabile di decorso recidivante-remittente.

Forma SM-PP: il 5-10 per cento dei pazienti presenta sin dal suo esordio una forma SM-PP, caratterizzata da esordio lento e insidioso, privo di ricadute e una progressione della disabilità continua e lineare, con occasionali *plateau*. L'età di esordio delle forme SM-PP è, in genere, superiore di circa dieci anni rispetto a quella delle forme SM-RR. La presentazione clinica più

comune è una paraparesi spastica progressiva, spesso asimmetrica, associata ad atassia sensitiva per danno midollare progressivo. In alcuni casi si può osservare un'atassia cerebellare anch'essa progressiva.

Forma SM-PR: un 10 per cento dei pazienti, presenta una forma di malattia caratterizzata da andamento progressivo *ab initio* con ricadute. In questa forma, nell'ambito di un andamento progressivo, si verificano delle ricadute con parziale recupero della sintomatologia neurologica. I periodi compresi tra le ricadute sono caratterizzati da una progressione continua della disabilità.

Forma benigna: sempre nell'ambito della SM-RR, esiste un sottogruppo di SM, che va sotto il nome di "forma benigna" e che rappresenta circa il 10 per cento di tutte le forme di SM. È caratterizzata da un intervallo molto ampio tra una ricaduta e quella successiva e da una disabilità minima anche a distanza di molti anni dall'esordio della malattia (EDSS < 3 dopo dieci anni di malattia). Ricordiamo infine la cosiddetta **Sindrome Clinicamente Isolata o CIS** (*Clinical Isolated Syndrome*), caratterizzata da un singolo sintomo neurologico, causato da un'unica lesione demielinizzante, oppure da più sintomi neurologici legati a lesioni demielinizzanti contemporanee. Questa forma può rimanere invariata nel tempo o trasformarsi in SM.

FATTORI PROGNOSTICI

I fattori, favorevoli o sfavorevoli, che all'esordio della malattia possono far ipotizzare la possibile evoluzione della malattia, sono elencati nella *tabella 3*.

Fattori prognostici nella SM

FAVOREVOLI	SFAVOREVOLI
Genere femminile	Genere maschile
Esordio in giovane età	Esordio in età avanzata
Esordio monosintomatico	Esordio polisintomatico
Recupero completo dopo il primo attacco	Recupero incompleto dopo il primo attacco
Bassa frequenza di ricadute nelle fasi iniziali di malattia	Alta frequenza di ricadute nelle fasi iniziali di malattia
Livello di disabilità di media entità raggiunto in tempi lunghi	Livello di disabilità di media entità raggiunto in tempi brevi

Tabella 3

GLOSSARIO

- ◆ **Afasia:** alterazione o perdita della capacità di usare il linguaggio, oppure di comprendere il linguaggio scritto e parlato, come conseguenza di una lesione cerebrale, in assenza di difetti della fonazione o dell'articolazione delle parole. Può essere di tipo motorio, con difficoltà a tradurre il pensiero in linguaggio, oppure sensoriale con impossibilità a comprendere il significato delle parole. L'*afasia nominum* è invece la difficoltà a trovare il nome o la parola corretta per definire una persona o un oggetto; la parola corretta viene sostituita da un termine *passé-partout* come *cosa*, *cosa* o con frasi descrittive.
- ◆ **Amaurosi:** perdita completa della vista senza alterazione dei mezzi visivi
- ◆ **Andatura atasso-spastica:** misto di andatura atassica e spastica che si osserva talvolta nella Sclerosi Multipla e nelle patologie del midollo spinale.
- ◆ **Astenia:** sensazione di mancanza di forze.
- ◆ **Atassia:** difficoltà nella deambulazione che risulta possibile solo con base di appoggio allargata e barcollamento (cosiddetta andatura da ubriaco). Difficoltà nel mantenere la postura o la posizione eretta o di eseguire movimenti o di deambulare in assenza di paralisi.
- ◆ **Clono del piede:** rapida successione di contrazioni dei muscoli estensori e flessori del piede. È un segno di lesione piramidale.
- ◆ **Depressione del tono dell'umore:** alterazione del tono dell'umore con sensazione di tristezza e pessimismo, riduzione di interesse per le attività lavorative o ludiche, sentimenti di autosvalutazione e disistima. Viene distinta una forma maggiore (più grave) da una forma distimica o reattiva (più lieve).
- ◆ **Diffusione efaptica:** condizione di un impulso nervoso attraverso un'efapsi. Efapsi: punto di contatto laterale tra fibre nervose (diverso dalla sinapsi) attraverso cui gli impulsi vengono condotti direttamente attraverso le membrane nervose da una fibra all'altra.
- ◆ **Diplopia:** percezione di due immagini per un solo oggetto.
- ◆ **Disartria:** disturbo dell'articolazione della parola dovuto a un'alterata coordinazione dei muscoli fonatori, per interessamento centrale (come nelle paralisi pseudobulbari), periferico (da coinvolgimento degli ultimi nervi cranici) o cerebellare. Il paziente è in grado di formulare frasi complesse, ma le parole possono risultare incomprensibili. Nel caso della Sclerosi Multipla la disartria è soprattutto di natura cerebellare: cosiddetta parola scandita
- ◆ **Expanded Disability Status Scale (EDSS, Scala di Invalidità Espana):** è una scala che ha lo scopo di valutare il livello di disabilità delle persone con Sclerosi Multipla; va da 0, corrispondente a un esame neurologico normale, a 10. Il punteggio si ottiene sommando i punteggi parziali dei diversi sistemi funzionali legati all'attività del sistema nervoso (piramidale, cerebellare, sfinterica eccetera).

- ◆ **Emiparesi:** paresi limitata a una metà del corpo.
- ◆ **Ipertonia:** aumento del tono muscolare; può essere di tipo piramidale da interessamento delle vie cortico-spinali, con coinvolgimento dei muscoli antigravitari (spasticità), come nell'ictus, oppure extrapiramidale con interessamento contemporaneo dei muscoli flessori ed estensori (rigidità), come nella malattia di Parkinson.
- ◆ **Ipoestesia o anestesia:** riduzione o assenza della sensibilità.
- ◆ **Ipostonia:** stato di affaticamento fisico.
- ◆ **Lesioni demielinizzanti o placche:** aree del tessuto nervoso in cui si è innescato un processo infiammatorio con successiva demielinizzazione.
- ◆ **Malattia autoimmune:** condizione patologica provocata da una reazione immunitaria diretta contro costituenti propri dell'organismo che vengono erroneamente "identificati" come agenti estranei e pericolosi. La Sclerosi Multipla è una malattia autoimmune a carico del sistema nervoso centrale
- ◆ **Nicturia:** minzione notturna.
- ◆ **Nistagmo:** movimenti rapidi e involontari dei globi oculari che possono essere orizzontali, verticali, rotatori, oppure misti di due varietà.
- ◆ **Paralisi o Plegia:** assenza della motilità muscolare volontaria; la paralisi centrale è legata all'interessamento del primo neurone di moto; nella paralisi periferica è coinvolto il secondo neurone di moto. Emiplegia è l'interessamento degli arti di uno stesso lato, paraplegia è l'interessamento degli arti inferiori.
- ◆ **Paraparesi:** paresi o parziale paralisi a carico degli arti inferiori.
- ◆ **Paresi:** riduzione della motilità muscolare volontaria.
- ◆ **Parestesia:** disturbo soggettivo della sensibilità superficiale che viene avvertito come formicolio, addormentamento o punture di spillo.
- ◆ **Rigidità:** ipertonia muscolare plastica che coinvolge contemporaneamente i muscoli agonisti e antagonisti; tipica della malattia di Parkinson.
- ◆ **Scotoma:** area di assenza o di riduzione visiva senza altre alterazioni del campo visivo.
- ◆ **Segno di Babinski:** la stimolazione della pianta del piede con un oggetto a punta smussa determina la dorsiflessione dell'alluce e l'apertura a ventaglio delle altre quattro dita del piede: è indice di lesione a carico delle vie piramidali. In condizione di normalità la stimolazione della pianta del piede determina una flessione plantare di tutte e cinque le dita del piede.
- ◆ **Spasticità:** aumento del tono muscolare, con accentuazione dei riflessi tendinei.
- ◆ **Segno di Lhermitte:** sensazione di scarica elettrica che percorre dall'alto in basso la colonna vertebrale e gli arti inferiori, provocata dalla flessione del capo.
- ◆ **Tono muscolare:** è la resistenza passiva alla mobilitazione degli arti. È legata all'attività delle fibrocellule muscolari.

Indicativi di una **prognosi migliore** sono l'esordio della malattia in età giovanile, ma non infantile, con sintomi sensitivi isolati o con neurite ottica retrobulbare, un lungo intervallo tra l'esordio e la seconda ricaduta, il genere femminile e l'assenza di disabilità dopo cinque anni dall'esordio.

Indirizzano, invece, verso una **prognosi peggiore** le CIS multifocali, l'esordio in età avanzata, l'interessamento dei sistemi piramidale e/o cerebellare, un alto tasso di recidive nei primi due-cinque anni di malattia, una disabilità residua a cinque anni e il genere maschile.

L'apporto della Risonanza Magnetica (RM) nella formulazione della prognosi è determinante. Può essere dato un chiaro valore predittivo del grado di disabilità in base al numero delle lesioni cerebrali presenti alla RM all'esordio.

Oltre il 50 per cento dei pazienti muore per la malattia o per complicanze a essa correlate, ma la SM deve essere considerata una malattia grave più per la disabilità che comporta che per la riduzione delle aspettative di vita.

Alcuni eventi comuni nella vita dei pazienti possono influenzare il decorso della malattia. È ormai acclarato che la frequenza delle ricadute si riduce in corso di gravidanza, specie nel terzo trimestre, mentre il **puerperio** tende ad associarsi a un maggior numero di ricadute. I contraccettivi orali, al contrario, non sembrano avere alcuna influenza sul decorso della malattia. Relativamente alle **vaccinazioni** i dati non sono univoci; tuttavia, in linea teorica, considerando che le malattie virali possono favorire una ricaduta, ogni caso dovrà essere singolarmente valutato, anche in funzione del tipo di vaccinazione, delle condizioni generali del paziente, della terapia in corso e del rischio di malattia in assenza

della protezione fornita da quel determinato vaccino. Per quanto riguarda la necessità di **interventi chirurgici**, non sussistono controindicazioni per il tipo di anestesia, sia generale, sia peridurale.

Anche la **temperatura corporea** può svolgere un ruolo nell'andamento della malattia: infatti, un aumento della temperatura corporea si associa a un peggioramento transitorio della sintomatologia (fenomeno di Uhthoff) o a un'accentuazione dell'affaticamento fisico.

BIBLIOGRAFIA

- Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Hakiki B, Giannini M, Pastò L, Razzolini L. *Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis*. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 2):S211-4.
- Carrieri PB, Artioli V, Meles A, Vettori A. *L'Infermiere Specialist in Neurologia*. Mediserve, Milano Napoli, in press.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. *Cognitive impairment in multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*. 2008;7:1139-51.
- Drew M, Tippett LJ, Starkey NJ, Isler RB. *Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study*. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008;23:1-19.
- Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. *The prognosis of idiopathic optic neuritis*. *Neurol Sci*. 2000;21(4 Suppl 2):S865-9.
- Langdon DW. *Cognition in multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol*. 2011;24:244-9.
- Messina S, Patti F. *Gray matters in multiple sclerosis: cognitive impairment and structural MRI*. *Mult Scler Int*. 2014;609694.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. *Neurology*. 1991;41:685-91.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preinergerova J, Vollmer TL. *Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients*. *Mult Scler*. 2004;10:589-95.
- Rogers JM, Panegyres PK. *Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations*. *J Clin Neurosci*. 2007;14:919-27.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2014, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

1) CHE COS'È LA SPASTICITÀ?

- a) Un aumento del tono muscolare
- b) Una riduzione della forza agli arti di un emilato
- c) Uno sbandamento durante la marcia
- d) Una sensazione di mancanza di forza

2) CHE COS'È UNA SCLEROSI MULTIPLA DI TIPO SECONDARIAMENTE PROGRESSIVA?

- a) Una forma di Sclerosi Multipla di tipo progressivo dopo una iniziale forma recidivate-remittente
- b) Una forma di Sclerosi Multipla progressiva sin dall'esordio
- c) Una forma di Sclerosi Multipla con un deficit di forza progressivo
- d) Una forma di Sclerosi Multipla che si manifesta con progressivo coinvolgimento cerebellare

3) CHE COS'È LA SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA O CIS?

- a) Una patologia caratterizzata da più sintomi neurologici legati a lesioni demielinizzanti contemporanee.
- b) Una forma di sclerosi multipla di tipo benigno
- c) Una forma di patologia demielinizzante che non progredirà mai verso la sclerosi multipla
- d) Un singolo episodio demielinizzante in corso di sclerosi multipla

4) FATTORI CHE POSSONO FAR IPOTIZZARE UN ANDAMENTO FAVOREVOLE DELLA MALATTIA SONO:

- a) Genere femminile, esordio in giovane età, esordio monosintomatico
- b) Genere maschile, esordio in giovane età, esordio monosintomatico
- c) Genere femminile, recupero incompleto dopo il primo attacco, esordio in giovane età
- d) Genere femminile, esordio in età avanzata, esordio polisintomatico

5) QUALE AFFERMAZIONE È VERITIERA?

- a) In corso di gravidanza si osserva un minor numero di ricadute
- b) In corso di gravidanza vi è un incremento delle ricadute
- c) Nel puerperio vi è un minor numero di ricadute
- d) I contraccettivi orali sono controindicati in corso di sclerosi multipla

6) QUALI SONO I TRE SEGNI TIPICI IN CORSO DI LESIONE CEREPELLARE?

- a) Atassia, nistagmo, parola scandita
- b) Atassia, paraparesi, vertigini
- c) Paraparesi, urgenza minzionale, afasia
- d) Afasia, spasticità, emiparesi