

# Sclerosi Multipla, celiachia, vitiligine, tiroidite autoimmune e progetto di gravidanza: quale terapia neurologica per questa paziente?

Nociti Viviana

Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", IRCCS, Roma  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

La storia clinica della paziente iniziava nel maggio 2015, all'età di 32 aa, con insorgenza di una neurite ottica retrobulbare in occhio destro (OD) (visus=3/10), per la quale veniva ricoverata presso un altro nosocomio. Durante il ricovero veniva sottoposta, tra gli altri esami, a rachicentesi: esame chimico e microbiologico nella norma e bande oligoclonali presenti, screening autoimmune e trombotico: negativo, Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo-midollo con mdc che mostrava: "...multiple areole di alterata intensità di segnale, delle dimensioni comprese tra pochi millimetri e 12 mm, iperintense in T2 e Flair, localizzate a livello della sostanza bianca periventricolare e iuxtacorticale, senza potenzia-

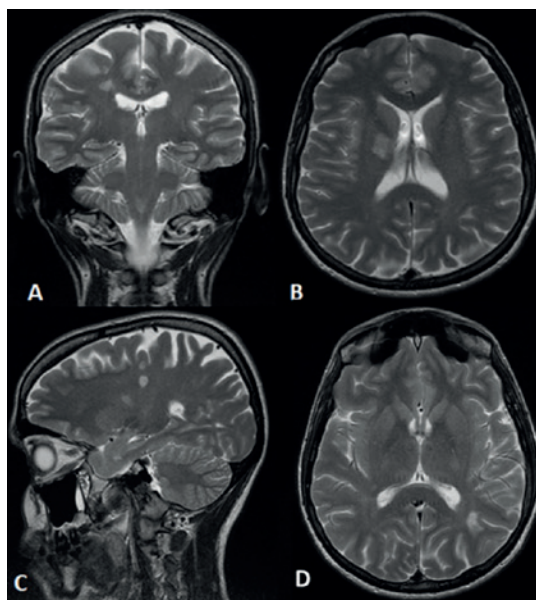
mento patologico dopo somministrazione ev del mdc" (Figura 1 A-D). Veniva sottoposta ad un ciclo di Metilprednisolone 1000 mg ev per 5 giorni, con beneficio sulla sintomatologia visiva. In anamnesi la paziente risultava affetta da malattia celiaca in trattamento con dieta priva di glutine, vitiligine e tiroidite autoimmune.

La paziente veniva dimessa con diagnosi di "possibile malattia demielinizante del sistema nervoso centrale" e indicazione a ripetere una nuova RMN encefalo-midollo con mdc a distanza di 6 mesi. Nel novembre 2015, la nuova RMN documentava la presenza di "un'area di nuova insorgenza iperintensa in T2, in assenza di potenziamento dopo mdc, nella sostanza bianca periventricolare sn. Non aree di alterato segnale midollare" (Figura 2A-D). Veniva formulata la diagnosi di sclerosi multipla (SM) e proposta terapia con dimetilfumarato 240 mg x 2/die che la paziente iniziava nel gennaio 2016.

Le successive visite neurologiche di controllo così come le successive RMN encefalo-midollo con mdc, eseguite ogni 6 mesi, risultavano stabili nel tempo.

In data 22 luglio 2018 la paziente veniva condotta presso il nostro Pronto Soccorso per insorgenza acuta di vertigini soggettive, instabilità posturale, nausea e vomito, diplopia nello sguardo di lateralità dx. L'obiettività neurologica risultava nei limiti eccetto per alcune scosse di nistagmo nello sguardo di lateralità bilateralmente, un'ipofunzione del muscolo retto laterale dell'OD, una tendenza all'anteropulsione alla prova di Romberg e i riflessi osteo-tendinei (ROT) poliginetici agli arti inferiori.

Veniva quindi ricoverata presso il nostro Reparto di Neurologia dove, tra gli altri esami, eseguiva: ricerca degli anticorpi anti-Nucleo, anti-ENA, anti-dsDNA, anti-pANCA e anti-cANCA, anti-endomisio,



**Fig.1** - A-D: immagini di RMN pesate in T2 -coronale (A), assiale (B e D) e sagittale (C) - che evidenziano il carico lesionale all'esordio di malattia con lesioni demielinizanti in sede periventricolare e iuxtacorticale.

gliadina e transglutaminasi, Fattore C3c e C4 del complemento, immunocomplessi circolanti risultati nella norma; potenziali evocati visivi risultati alterati per la risposta P100 evocata con latenza aumentata dopo stimolazione dell'OD rispetto alla stimolazione controlaterale; RMN encefalo-midollo con mdc che mostrava, a confronto con il precedente esame RM del 15 maggio 2018, la comparsa di una nuova areola di leucopatia localizzata lungo la superficie posteriore del ponte a destra senza enhancement dopo somministrazione di mdc. L'estensione dello studio al midollo risultava negativo. Si rilevava un'aspecifica minima dilatazione del canale endomidollare (< 2mm) nel tratto C5-C7 (Figura 3A-D). Per il persistere della sintomatologia vertiginosa e della diplopia, la paziente veniva sottoposta a ciclo di terapia steroidea con Metilprednisolone 1000 mg ev per 5 giorni, con beneficio clinico.

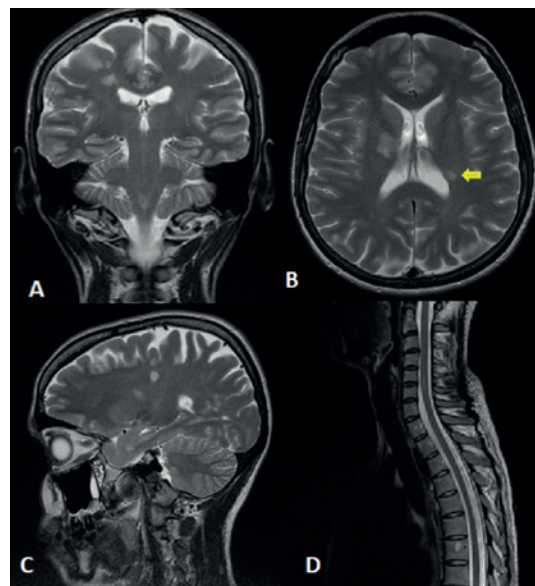
Nel settembre 2018 la paziente effettuava la prima visita presso il nostro Centro SM. Riferiva una completa regressione dei sintomi neurologici presentati durante l'ultima ricaduta di malattia.

L'esame obiettivo neurologico risultava nei limiti eccetto per minime oscillazioni multidirezionali alla prova di Romberg, alcune scosse di nistagmo nello sguardo di lateralità verso sn, ROT: ben evocabili agli arti superiori e asimmetrici (sn > dx), vivaci i rotulei con estensione dell'area riflessogena (sn > dx).

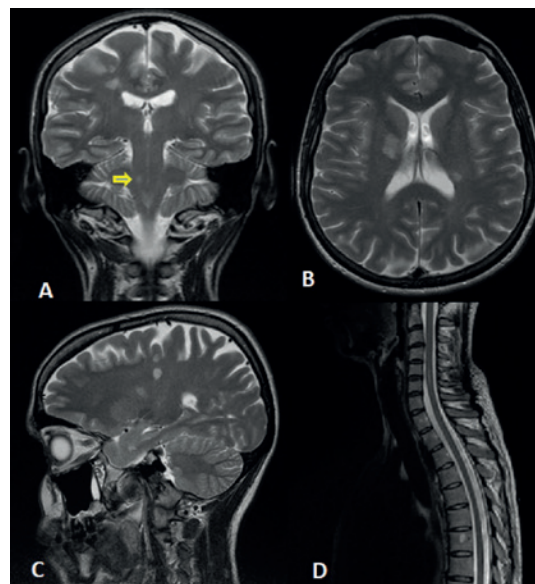
La paziente riferiva una scarsa tollerabilità alla terapia con dimetilfumarato a causa di effetti collaterali di natura gastro-intestinale, che persistevano tuttora, con conseguente bassa aderenza alla terapia in corso. Inoltre, esprimeva un desiderio di gravidanza. In merito a tale desiderio la paziente veniva informata sull'importanza di procrastinare al momento tale progetto, alla luce del recente peggioramento, fino a stabilizzazione del quadro clinico neurologico e neuroradiologico.

Alla luce della scarsa tollerabilità al dimetilfumarato e, conseguentemente, della bassa aderenza alla terapia in corso, risultava necessario un cambio terapeutico. Ma quale terapia iniziare?

Considerando la bassa aderenza alla terapia, non si poteva escludere che la recente riacutizzazione di malattia fosse l'effetto della discontinuità terapeutica piuttosto che dell'inefficacia del farmaco. Peraltro, la recente riacutizzazione si era manifestata dopo anni di stabilità clinica, in assenza di un importante aumento del carico lesionale alla RMN e con pieno recupero dopo la terapia steroidea ad alte dosi. Pertanto la scelta ricadeva su un altro farmaco di prima linea. La presenza di co-morbidità di tipo autoimmune (malattia celiaca, vitiligine e tiroidite autoimmune) con-



**Fig.2** - A-C: Immagini di RMN dell'encefalo pesate in T2 -coronale (A), assiale (B) e sagittale (C). Nell'immagine 2B si osserva una nuova lesione demielinizante in sede periventricolare sn (freccia). D: immagine sagittale della RMN del midollo pesata in T2: assenza di lesioni midollari; minima dilatazione del canale endomidollare nel tratto C5-C7.



**Fig.3** - A-C: immagini di RMN dell'encefalo pesate in T2 -coronale (A), assiale (B) e sagittale (C). Nell'immagine 3A si osserva una nuova lesione demielinizante nella porzione posteriore del ponte a destra (freccia). D: immagine sagittale della RMN del midollo pesata in T2: assenza di lesioni midollari; minima dilatazione del canale endomidollare nel tratto C5-C7.

troindicava l'uso dell'interferone-beta. Il desiderio di gravidanza escludeva la teriflunomide come opzione farmacologica. Il glatiramer acetato risultava la miglior opzione terapeutica poiché non presentava controindicazioni in caso di co-morbidità autoimmune ed era l'unico farmaco per la SM approvato in gravidanza. Pertanto, la paziente iniziava terapia con glatiramer acetato 40 mg x 3/settimana, che ha ben tollerato. I successivi controlli clinici e di RMN ogni 6 mesi hanno evidenziato una stabilità clinica e neuroradiologica. Nel settembre 2019, data la stabilità del quadro clinico, la paziente riceveva il nulla osta neurologico alla realizzazione del suo progetto di gravidanza.

Nelle giovani donne affette da SM recidivante-remittente non ad alta attività di malattia, in presenza di co-morbidità di tipo autoimmune (che non necessiti di terapia

specificata) e con progetto di gravidanza, il glatiramer acetato rimane la migliore opzione terapeutica, tra i farmaci di prima linea.

### **Bibliografia**

- AUBAGIO (teriflunomide) summary of product characteristics. European Medicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002514/WC500148682.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf) (2017, accessed 4 April 2018)
- Baghbanian SM, Sahraian MA. Induction or aggravation of other immune-mediated disorders by disease-modifying therapy in treatment of multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2018;17(3):129-136.
- Narapureddy B, Dubey D. Clinical evaluation of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: efficacy, safety, patient experience and adherence. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:1655-1666. doi: 10.2147/PPA.S187529.
- Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- Vukusic S et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127(Pt 6):1353-60.