

Sclerosi Multipla secondariamente progressiva: nuove prospettive diagnostiche e terapeutiche

Stefania Barone

Dirigente Medico Centro Sclerosi Multipla – UOC di Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria “Mater Domini” di Catanzaro

Introduzione

La Sclerosi Multipla secondariamente progressiva (SMSP) è la seconda forma più comune di sclerosi multipla (SM) dopo la recidivante remittente (SMRR). La prevalenza globale della SMSP varia geograficamente da 57,8 casi/100.000 abitanti nel Regno Unito, a 37,1 casi/100.000 abitanti negli USA ⁽¹⁾. L'85% dei pazienti con SM alla diagnosi presenta un fenotipo recidivante remittente (SMRR) caratterizzato da sintomi e segni neurologici ad andamento episodico (ricadute) con recupero completo o parziale e nessuna progressione della malattia tra le recidive. Dopo alcuni anni dall'esordio, molti pazienti presentano un graduale deterioramento delle funzioni neurologiche accompagnato o meno alla presenza di ricadute interposte, caratteristico dell'evoluzione della malattia a SMSP. Quest'ultima si differenzia pertanto dalla SM primariamente progressiva (SMPP) per il suo andamento distinto, che include e segue necessariamente un decorso iniziale di SMRR ⁽²⁾. Si stima che l'80% dei pazienti con SMRR evolva verso la forma SMSP in 20 anni. Tale dato è però il risultato di studi condotti sulla storia naturale della patologia e su coorti di pazienti non trattate con terapie

modificanti il decorso della malattia (DMT), pertanto ci si attende che i tassi di conversione dalla forma SMRR alla forma SMSP possano essere sensibilmente inferiori nel prossimo futuro.

La transizione da SMRR a SMSP

Nella maggior parte dei casi, il passaggio da SMRR a SMSP è un processo graduale caratterizzato da una riduzione del numero di recidive ma da un progressivo deterioramento neurologico; tuttavia, questa transizione è molto variabile. La sovrapposizione tra SMRR e SPMS è un evento frequente, con fino al 30% dei pazienti che manifesta recidive dopo l'inizio della progressione ⁽³⁾.

Dal punto di vista fisiopatologico, i processi neurodegenerativi che sottendono la fase progressiva della malattia sono già presenti all'esordio della stessa; tuttavia la manifestazione clinica della SMSP è ritardata nel tempo grazie all'attività di compenso esercitata dai molteplici meccanismi di plasticità neuronale, riserva cerebrale e cognitiva. L'esaurimento di tali meccanismi compensatori è verosimilmente responsabile della transizione alla forma SMSP clinicamente manifesta ⁽⁴⁻⁵⁾ (Figura 1).

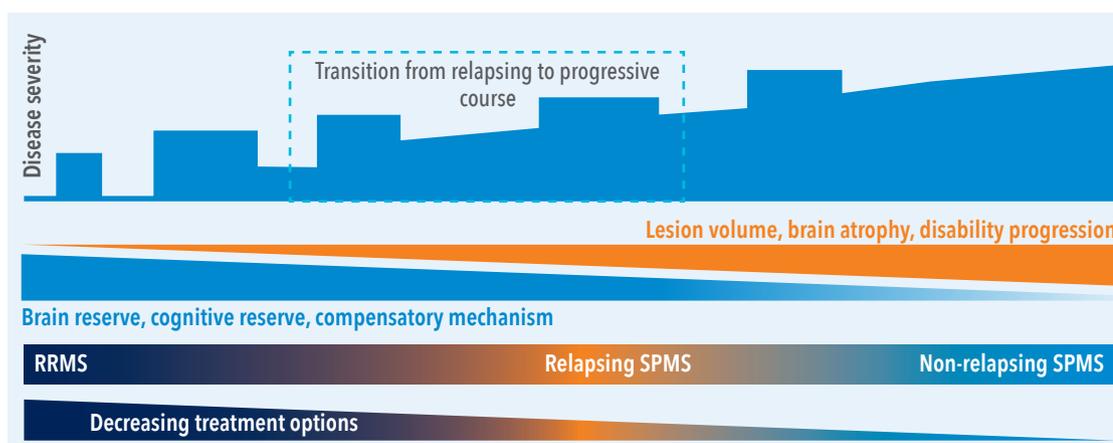


Fig.1 - La transizione da SMRR a SMSP (da Inojosa et al, Journal of Neurology 2019)

Il peggioramento a lungo termine è comune nei pazienti con SMRR, ed è in gran parte indipendente dalle recidive, mentre sembra essere maggiormente associato con l'aumentata perdita di volume cerebrale. D'altro canto, comunque, l'accumulo di lesioni aumenta il rischio di progressione della disabilità a lungo termine. Si parla infatti di "Progressione Silente" per descrivere quell'insidioso aumento della disabilità che si manifesta come espressione dei processi neurodegenerativi in molti pazienti con SMRR⁽⁶⁻⁷⁾.

Fattori di rischio

Dal punto di vista prognostico i fattori di rischio più significativi associati alla progressione di malattia sono l'età avanzata all'esordio e la maggiore durata della SM⁽⁸⁻⁹⁾. Inoltre esistono anche altri fattori demografici e clinici che possono essere predittivi della precoce evoluzione in SMSP: il sesso maschile, un recupero incompleto dal primo attacco di SM, un alto tasso di recidive (≥ 3 ricadute) nel primo anno di malattia, i sintomi motori all'esordio, un breve intervallo di tempo tra l'esordio di malattia ed il raggiungimento di uno *score* di 4 alla scala EDSS, l'abitudine al fumo e bassi livelli di vitamina D.

Considerando poi i dati di *imaging*, alcuni aspetti neuroradiologici sono a loro volta indicativi di una maggiore probabilità di evoluzione alla forma progressiva: la presenza di lesioni del tronco encefalico e/o sottotentoriali, l'elevato carico lesionale del midollo spinale, un elevato grado di atrofia cerebrale⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Inoltre il deterioramento cognitivo all'esordio di SM rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'evoluzione alla forma SP. I pazienti che, alla diagnosi, presentano la compromissione dei domini della velocità di elaborazione delle informazioni e della memoria, hanno un tasso di raggiungimento dell'EDSS 4.0 di tre volte maggiore ed un tasso di conversione a SMSP di due volte maggiore rispetto ai soggetti cognitivamente preservati. Tale dato evidenzia l'importanza della valutazione cognitiva globale all'esordio della SM⁽¹²⁾.

Alcuni dei fattori prognostici di evoluzione alla forma SMSP sono stati utilizzati in un modello bayesiano della storia naturale della malattia per proporre uno *score* di rischio finalizzato a predire, nel primo anno di malattia e su base individuale, l'evoluzione a lungo termine della SM. Il *Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis* (BREMS) *score* si è dimostrato infatti in grado di stimare l'evoluzione a SMSP. In particolare, i pazienti con un punteggio BREMS iniziale >2.0 hanno un'alta probabilità di raggiungere la forma SP entro 10 anni, mentre i pazienti con un valore BREMS $< -0,63$ hanno molte probabilità di rima-

nere liberi da progressione⁽¹³⁾. Il dato si confermava successivamente su una più ampia coorte di pazienti inclusi nell'*MSBase Registry in cui il Bayesian Risk Estimate for MS at Onset* (BREMSO) ha rivelato una specificità del 79% nel predire il decorso della SM sulla base delle variabili cliniche e demografiche presenti alla diagnosi della malattia⁽¹⁴⁾. Tale *score* potrebbe oggi trovare applicazione per selezionare precocemente i pazienti candidabili a terapie DMT con maggiore impatto sulla progressione della SM.

Definire la SMSP

Attualmente la diagnosi di SMSP si configura come una sfida per il neurologo che si occupi di SM (Figura 2). La SMSP è infatti un'entità clinica spesso diagnosticata in maniera retrospettiva, mancando dei chiari criteri clinici, di *imaging* o immunologici per determinare il momento esatto di transizione dalla SMRR a SMSP. Si stima infatti che sussista un ritardo di circa 3 anni dall'inizio della fase progressiva e la sua diagnosi clinica⁽⁷⁾. Non si può escludere che tale ritardo sia stato in parte storicamente determinato dalla difficoltà per i clinici di attribuire al paziente una definizione diagnostica di fase finale della malattia finora con scarse opportunità terapeutiche. Al contrario, le potenzialità delle nuove molecole utilizzate nel trattamento della SM, che spesso dimostrano effetti neuroprotettivi oltre che antinfiammatori, impongono la necessità di identificare nuovi biomarcatori che possano essere usati per una precoce identificazione della transizione a SMSP.

I futuri approcci alla diagnosi di questa entità clinica dovrebbero prevedere in primo luogo una più completa valutazione della disabilità, applicando ad esempio la cosiddetta EDSS-Plus, una versione modificata dell'EDSS convenzionale implementata con altre misure come il *Timed 25-Foot Walk* (T25FW) e *9-Hole Peg Test* (9HPT)⁽¹⁵⁾. Un altro aspetto utile potrebbe essere l'identificazione e lo sviluppo di strumenti di screening e l'adozione nella pratica clinica dei nuovi *endpoint* clinici e misure di *outcome* come la progressione della disabilità confermata (CDP) o la progressione indipendente dall'attività di recidiva (PIRA)⁽¹⁶⁾. Anche l'adozione di test cognitivi di facile applicabilità come il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) combinato con l'EDSS potrebbe essere utile per esplorare i domini cognitivi deficitari nella SM al fine di ottenere un marcatore di deterioramento cognitivo in fase precoce di malattia.

La ricerca scientifica è orientata inoltre alla individuazione di nuovi biomarker applicabili per l'identificazione precoce della transizione alla SMSP e monitorarne la progressione. Nell'ambito delle neuroimmagini i marcatori più usati con significato prognostico sulla progressione sono:

il carico lesionale iperintenso in T2, le lesioni ipointense in T1, le nuove lesioni T1 e T2, le misure di atrofia cerebrale globale e regionale, le misure di atrofia midollare.

Un marcatore di *imaging* promettente è rappresentato dalle cosiddette lesioni cronicamente attive dette anche “*smoldering lesions*” o “SELS” (*slowly expanding/evolving lesions*) che in precedenza potevano essere rilevate solo in ambito neuropatologico.

Tali lesioni possono oggi essere identificate in vivo con le sequenze RM pesate in suscettibilità magnetica (SWI) come lesioni non captanti gadolinio che presentano i cosiddetti “*rimis*” o bordi paramagnetici. Sono infatti caratterizzate dall'accumulo di microglia e macrofagi carichi di ferro al bordo della lesione.

Dal punto di vista neuropatologico, presentano demielinizzazione infiammatoria latente ai margini della lesione, difetto di rimielinizzazione e degenerazione assonale.

Le SELs sono associate a forme di SM più aggressive e corre-

lano con misure di disabilità e di progressione di malattia⁽¹⁷⁾.

Un altro biomarcatore molto interessante in questo contesto sono le catene leggere del Neurofilamento (NfL), delle proteine con funzioni strutturali prevalentemente localizzate negli assoni mielinizzati. In seguito ad un danno assonale, di qualsiasi natura, NfL vengono rilasciate nello spazio interstiziale da dove raggiungono il liquor ed il compartimento ematico, in maniera più marcata se il danno interessa gli assoni di maggior calibro, ovvero quelli mielinizzati⁽¹⁸⁾.

Ad oggi è possibile rilevare NfL nel LCR con metodo ELISA ed anche nel siero, dove si trovano a concentrazioni circa 40 volte inferiori, con il metodo del *Single Molecule Array* (Simoa). Si tratta di biomarcatori sensibili (sebbene non specifici) per monitorare il danno tissutale nella SM; correlano con le misure di atrofia in RM ed inoltre il livello liquorale di NfL è stato associato al rischio di conversione da SMRR a SMSP⁽¹⁹⁾.

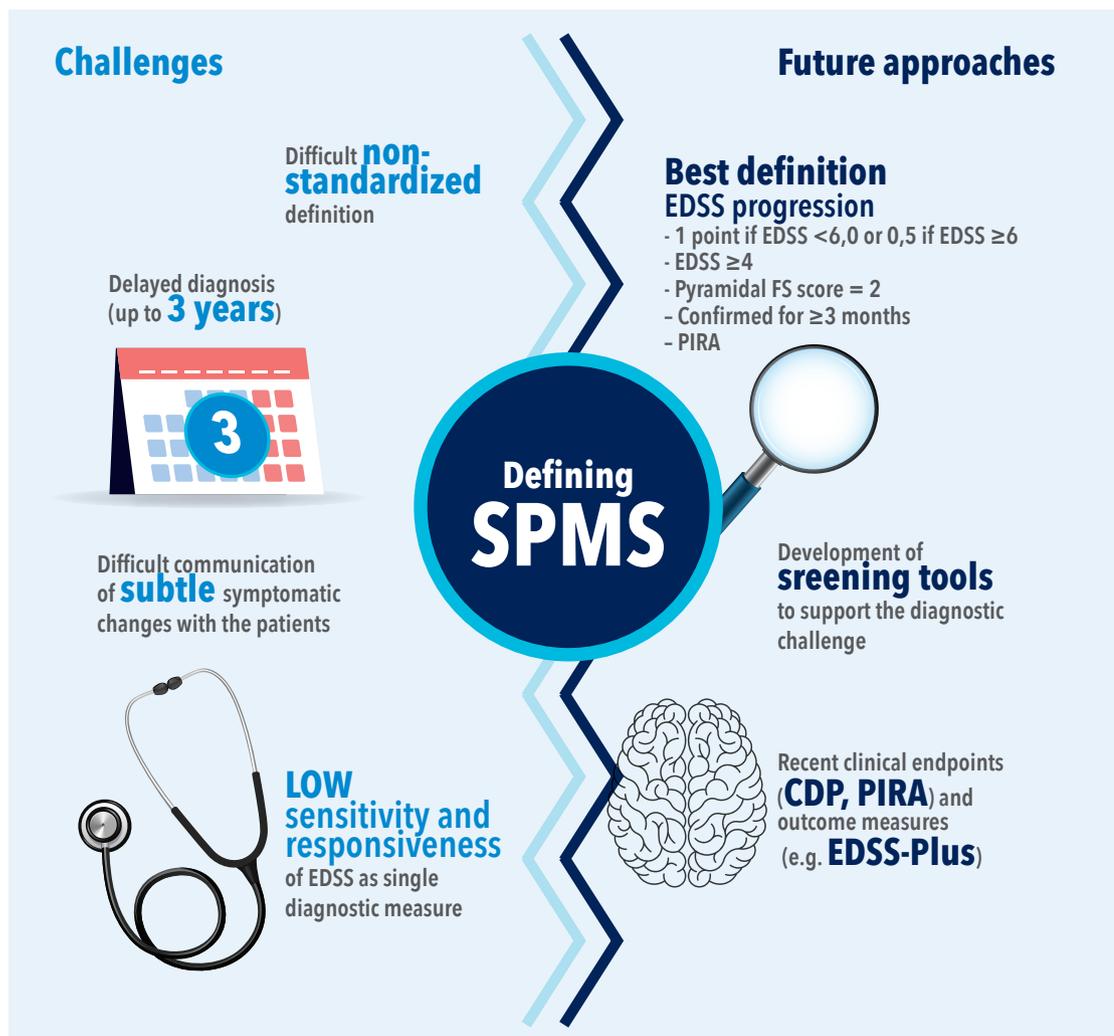


Fig.2 - Sfide ed approcci futuri nella definizione della SMSP (da Inojosa et al, *Journal of Neurology* 2019)

Nuove possibilità di trattamento della SMSP

Il trattamento con DMT nei pazienti con SMRR ha dimostrato di ridurre la percentuale di pazienti che progrediscono verso la SMSP in vari studi; inoltre può anche rallentare la perdita di volume cerebrale, dato che può avere un impatto sulla evoluzione della SM in SMSP⁽⁵⁾.

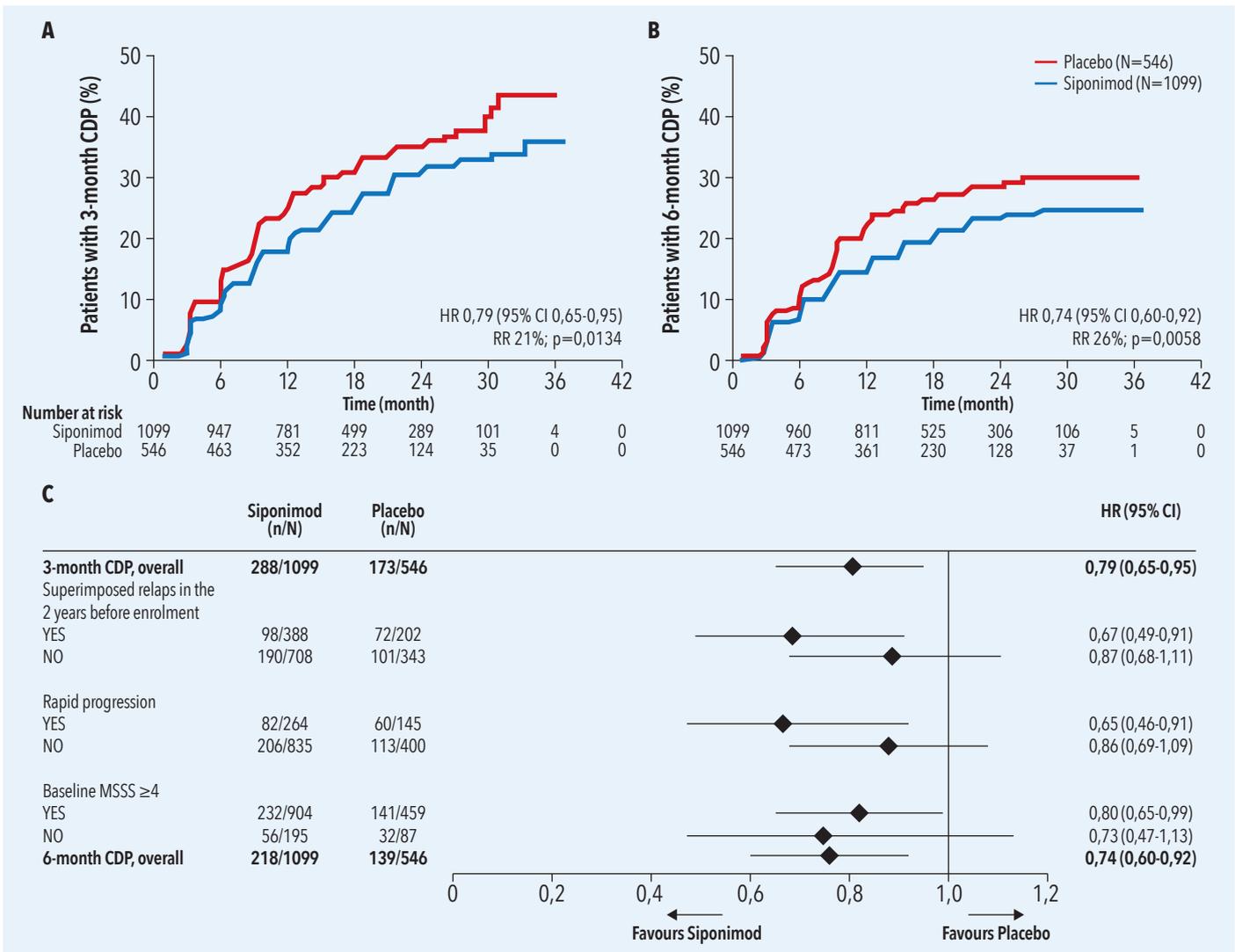
Anche se negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi DMT per la SMRR, per la SMSP ci sono ancora pochi approcci terapeutici. Nel marzo 2019 Siponimod (Mayzent®) è stato approvato negli Stati Uniti come primo trattamento per la SMSP. In Italia il suo utilizzo è stato recentemente approvato per il trattamento di pazienti adulti con SMSP con malattia attiva evidenziata da recidive o da caratteristiche radiologiche di attività infiammatoria. Il Siponimod è un modulatore del recettore per la Sfin-

gosina-1-fosfato (S1P) e si lega in modo selettivo a due dei cinque recettori accoppiati a proteine G (GPCR) per S1P, precisamente S1P1 ed S1P5. L'antagonismo funzionale di S1P1 riduce la fuoriuscita dei linfociti dai tessuti linfoidi e ciò previene il ricircolo dei linfociti nel SNC.

Siponimod inoltre attraversa facilmente la barriera ematoencefalica, ed i risultati degli studi preclinici suggeriscono che potrebbe prevenire la neurodegenerazione sinaptica⁽²⁰⁾ e promuovere la rimielinizzazione nel SNC. L'efficacia del Siponimod è stata studiata nel trial EXPAND, uno studio di fase III controllato verso placebo che ha valutato dosi di 2 mg somministrate una volta al giorno in pazienti con SMSP⁽²¹⁾.

È stato dimostrato che Siponimod riduce l'incidenza della progressione della disabilità confermata a 3 e 6 mesi rispetto al placebo nei pazienti con SMSP (Figura 3).

Fig.3 - Pazienti con CDP confermata a 3 ed a 6 mesi sulla base delle curve di Kaplan-Meier per l'EDSS.



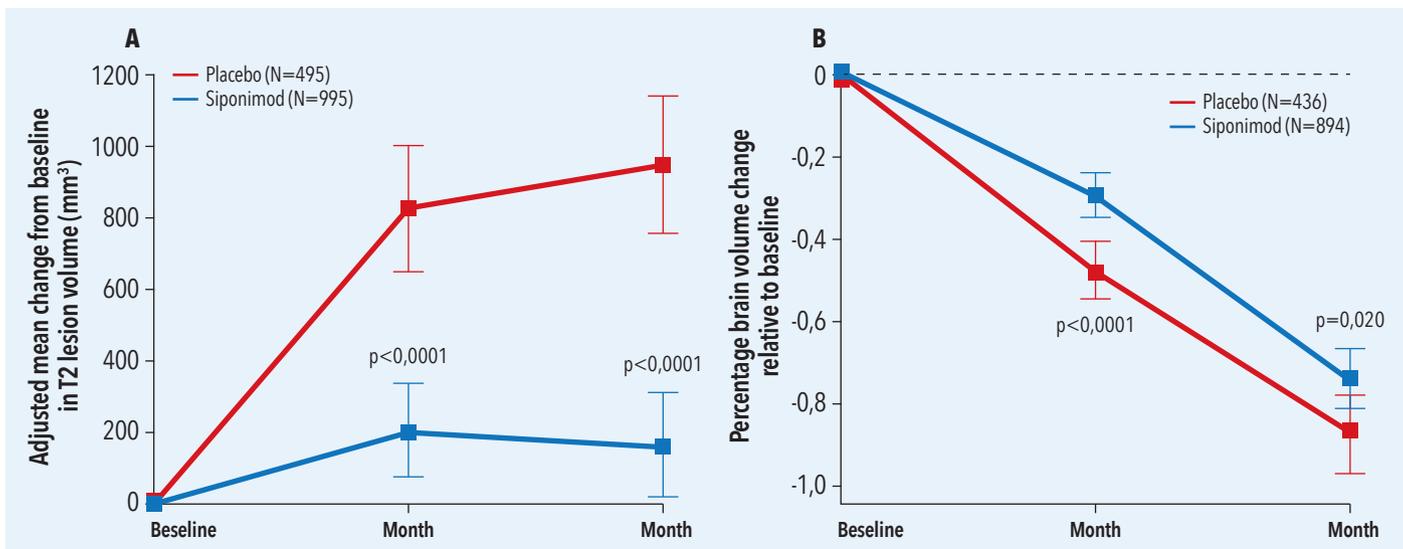


Fig. 4 - Endpoints correlati alla RM nello studio EXPAND.

I pazienti trattati con Siponimod hanno anche manifestato una perdita di volume cerebrale ed un aumento del carico lesionale cerebrale totale significativamente inferiori a 12 e 24 mesi rispetto al gruppo trattato con placebo (Figura 4). Attualmente è in corso un'estensione in aperto a lungo termine (fino a 10 anni) del trial EXPAND.

In termini di proprietà farmacocinetiche il farmaco è metabolizzato prevalentemente dal CYP 450 2C9, pertanto i polimorfismi genetici del CYP2C9 influenzano la clearance sistemica apparente (CL/F) del Siponimod. È necessario pertanto determinare il genotipo CYP2C9 per la definizione della possibilità di trattamento e della posologia nel singolo paziente.

Trattamento sintomatico e riabilitativo della SMSP

Il trattamento di una forma di malattia così complessa come la SMSP non può prescindere da un approccio olistico e multidisciplinare. Se infatti da un lato le terapie DMT si prefiggono l'obiettivo di procrastinare il più possibile l'evoluzione della progressione, d'altro canto il paziente, già disabile, necessita di un trattamento mirato anche a fronteggiare la costellazione specifica di sintomi e

la complessità psicosociale della sua malattia⁽¹⁰⁾.

Le terapie sintomatiche sono rivolte a trattare i sintomi più disabilitanti (fatica, dolore, spasticità, disturbi sfinterici e tremore) con l'obiettivo di preservare la qualità della vita del paziente. In questa fase della malattia il trattamento farmacologico si lega strettamente all'approccio riabilitativo sia motorio che cognitivo.

Emergono negli ultimi anni le potenzialità anche di tecniche riabilitative innovative e meno convenzionali come la teleriabilitazione e gli *exergames*⁽²²⁾ e metodi più consolidati come la stimolazione magnetica transcranica, quest'ultima con promettenti risultati sulla fatica e sulla riabilitazione motoria e cognitiva⁽²³⁾.

Conclusioni

La SMSP è una entità complessa che pone delle sfide al neurologo che si occupa di questa malattia. Le nuove prospettive terapeutiche che si affacciano sullo scenario della cura della SMSP impongono una gestione multidisciplinare e sempre di più condivisa tra medico e paziente per superare le barriere nella diagnosi, nel trattamento e nel monitoraggio della malattia con il fine ultimo di migliorare la qualità di vita delle persone con SMSP.

Bibliografia

1. Khurana V SH, Medin J, Adlard N, et al. Estimated prevalence of diagnosed secondary progressive multiple sclerosis in the Americas and Europe: results from a systematic literature search. In: Paper presented at the poster presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting, 21–27 April 2018, Los Angeles, CA, USA.
2. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF). Atlas of MS 2013. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed 31 May 2021
3. Davies F, Wood F, Brain KE, et al. The transition to secondary progressive multiple sclerosis: an exploratory qualitative study of health professionals' experiences. *Int J MS Care* 18(5):257–264

4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3):278–286.
5. Inojosa H, Proschmann U, Akgün K, et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition *J Neurol* 2021 Apr;268(4):1210-1221.
6. University of California, San Francisco MS-EPIC Team, Cree BAC, Hollenbach JA, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May;85(5):653-666.
7. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 20(12):1654–1657.
8. Tomic D, Kappos L, Piani Meier D et al. Predictors of conversion to secondary progressive multiple sclerosis in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 90(Suppl. 15), 2.393 (2018).
9. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85(1), 67-75 (2014).
10. Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag*. 2019 Dec;9(6):301-317.
11. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
12. Moccia M, Lanzillo R, Palladino P, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Mult Scler* 2016 Apr;22(5):659-67.
13. Bergamaschi R, Quaglini S, Trojano M, et al. Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis: the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Jul;78(7):757-9.
14. Bergamaschi R, Montomoli C, Mallucci G, et al. BREMSO: a simple score to predict early the natural course of multiple sclerosis *Eur J Neurol* 2015 Jun;22(6):981-9.
15. Cadavid D, Cohen JA, Freedman MS, et al. The EDSS-Plus, an improved endpoint for disability progression in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 23(1):94–105.
16. Kappos L WJ, Giovannoni G et al. (2017) Ocrelizumab reduces disability progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis. In: Paper presented at the The 7th JointECTRIMS–ACTRIMS Meeting. 25–28 October 2017, Paris, France
17. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions With Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 1;76(12):1474-1483.
18. Yuan A, Kumar A, Peterhoff C, et al. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(4).
19. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, et al. Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Multiple Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 24(10):1301–1307.
20. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 207.
21. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1263-1273.
22. Mura G, Carta MG, Sancassiani F, et al. Active exergames to improve cognitive functioning in neurological disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Jun;54(3):450-462.
23. Abboud H, Hill E, Siddiqui J, et al. Neuromodulation in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017 Nov;23(13):1663-1676.