

Sclerosi multipla e comorbidità

Alberto Gajofatto

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica del sistema nervoso centrale caratterizzata da eterogeneità clinica sia sul piano dell'esordio delle manifestazioni che del decorso successivo. Questa modalità di presentazione conduce il clinico ad un approccio individualizzato al singolo paziente sia in termini di trattamento modificante il decorso della malattia (DMT) che di trattamenti sintomatici per problematiche cliniche mirate.

Oltre a ciò, il progressivo allungamento dell'aspettativa di vita delle persone con SM e la maggiore attenzione alle possibili controindicazioni di trattamenti farmacologici via via più complessi hanno recentemente focalizzato l'attenzione scientifica anche sull'aspetto delle comorbidità associate alla SM.

Con il termine di comorbidità si è soliti definire il gruppo di malattie che si accompagnano ad una determinata patologia cronica in uno stesso individuo e che non riconoscono nel loro meccanismo patogenetico conseguenze dirette della malattia cui si associano. Rimangono quindi escluse, nel caso della SM, in quanto considerati disturbi sintomatici, problematiche quali i disturbi sfinterici, la fatica, il disturbo cognitivo imputabile alla patologia e la spasticità. Allo stesso tempo, per alcune tipologie di disturbi, non è immediata la classificazione come comorbidità o come possibile manifestazione diretta della SM, come ad esempio per il dolore e le manifestazioni nell'ambito psicologico/psichiatrico. Nonostante le comorbidità siano una occorrenza comune nella SM, non è altrettanto facile stimare la loro incidenza, in quanto dipendente dalla definizione stessa di comorbidità, dalle malattie che in essa vengono fatte rientrare, e dalla eterogeneità degli studi clinici considerati. Inoltre, alcune condizioni patologiche, possono riconoscere notoriamente una causa legata al danno strutturale nella SM, come anche una origine indipendente (ad esempio nel caso di epilessia). Inoltre, è stato

osservato che la presenza di comorbidità influisce sul decorso clinico della SM, sul grado di disabilità accumulato nel tempo, su aderenza e risposta ai DMT e alle terapie sintomatiche, nonché sulla qualità di vita e sulla mortalità. Una revisione sistematica della letteratura pubblicata nel 2015 ha analizzato le più comuni comorbidità nella SM, tra cui sono emerse depressione (23,7%), stato ansioso (21,9%), ipertensione arteriosa (18,6%), dislipidemia (10,9%) e BPCO (10,0%). Altri studi di popolazione invece hanno posto l'attenzione sulle comorbidità autoimmuni, tra cui la dermatite atopica (3,3%), uveiti (1,3%) e malattia infiammatoria intestinale (0,8%). A questi sono da aggiungere le malattie cardio- e cerebro-vascolari e il diabete mellito. La presenza di comorbidità può precedere l'esordio della SM, concomitare alla diagnosi oppure presentarsi nel decorso della malattia. Lo studio nordamericano NARCOMS ha dimostrato come al momento del primo sintomo compatibile con SM il 24% dei partecipanti riferisse la presenza di una condizione morbosa organica e l'8,4% una condizione psichiatrica; al momento della diagnosi, in media 7 anni dopo, si passa al 35% per le condizioni mediche organiche e al 18% per le malattie psichiatriche. Analizzando questi dati bisogna considerare come la maggior parte di questi studi siano basati su popolazioni del continente nordamericano e quindi non esattamente trasferibili ad altre realtà territoriali, così come alcune comorbidità mediche presentano una prevalenza maggiore età-correlata e risentono quindi del grado di invecchiamento della popolazione di riferimento.

Impatto delle comorbidità sulla diagnosi

La presenza di comorbidità all'esordio della malattia è stata associata con un aumento del tempo alla diagnosi e di conseguenza anche con il grado di disabilità al momento della stessa. I principali fattori che possono condurre ad

un ritardo diagnostico sono stati individuati nella presenza di malattie cardiovascolari, autoimmuni, oculistiche e soprattutto della sfera psicologica.

Uno studio di popolazione danese pubblicato nel 2017 ha mostrato come la presenza di comorbidità all'esordio, quali le malattie cerebrovascolari e le problematiche polmonari, causi un significativo ritardo diagnostico rispetto a pazienti che non presentavano tali condizioni all'esordio, quando si considera un periodo di ritardo compreso tra 5 e 10 anni. Analoga osservazione, ma solo per quanto riguarda un ritardo diagnostico superiore ai 10 anni, risulta significativa in presenza di diabete mellito e neoplasie.

Impatto delle comorbidità sul decorso di malattia

La presenza di comorbidità, in particolare cardiovascolari e psichiatriche (si veda oltre), risulta associata con un decorso più grave di SM, soprattutto in termini di accumulo di disabilità neurologica a lungo termine. Questa evidenza è stata osservata anche indipendentemente da possibili fattori confondenti, quali genere, età, tipologia di decorso clinico e terapie concomitanti.

I possibili meccanismi con cui le diverse comorbidità potrebbero influire sullo sviluppo di disabilità nella SM sono molteplici ed includono il ritardo diagnostico, limitazioni alla prescrivibilità di farmaci per la SM, minore aderenza alla terapia nel lungo termine, maggiori difficoltà di monitoraggio e riconoscimento dei sintomi neurologici, accelerazione dei processi di danno neuroassonale irreversibile e associazione con sottotipi di patologia intrinsecamente più "aggressivi".

Impatto delle comorbidità sulla mortalità

Secondo gli studi osservazionali disponibili, i pazienti con SM e almeno una comorbidità presentano un rischio aumentato di decesso in relazione alla concomitanza di patologie oncologiche, malattie polmonari, malattia di Parkinson, malattie psichiatriche e diabete mellito, con una grandezza dell'effetto sovrapponibile tra i due sessi per ciascun gruppo di patologia.

Anche la presenza di comorbidità cerebrovascolari è risultata associata a maggiore mortalità in entrambi i sessi, ma più marcatamente nelle donne. Diversamente, la concomitanza di malattie cardiovascolari è risultata associata ad un aumento del rischio di decesso nelle donne ma non negli uomini. Si sottolinea che è stato riportato come le persone con SM e comorbidità già presenti prima della diagnosi di SM tendano ad avere un'età più avanzata al momento dell'esordio della SM.

Impatto delle comorbidità sulla terapia

L'impatto delle comorbidità sulla terapia farmacologica del paziente con SM è prevalentemente indiretto, nella misura in cui l'accesso a determinati trattamenti o la loro prosecuzione sono limitati dalla presenza di patologie che rappresentano delle controindicazioni (ad esempio la presenza di malattie cardiovascolari per l'uso di fingolimod, di malattie autoimmuni per l'uso di alemtuzumab o in generale la presenza di neoplasia attiva o di un'infezione cronica per l'uso a lungo termine di farmaci immunosoppressori).

Malattie vascolari

Le malattie cardiovascolari sono state dimostrate essere maggiormente prevalenti in pazienti affetti da SM, in particolare ipertensione arteriosa, dislipidemia e infarto del miocardio. Uno studio inglese su una ampia coorte di pazienti con SM ha rilevato come in un periodo di osservazione di 11 anni i soggetti in studio avessero un rischio aumentato del 28% di sindrome coronarica acuta, del 59% di malattia cerebrovascolare e del 32% di altre problematiche dei grossi vasi, indipendentemente dai comuni e noti fattori di rischio vascolari. Questi dati sono stati confermati da una recente revisione sistematica della letteratura. Tuttavia, è doveroso sottolineare come tali evidenze vadano considerate con cautela, in quanto rimangono alcuni fattori non precisati oppure confondenti da chiarire: 1) non è ancora assodato quale meccanismo patogenetico alla base della SM possa condividere la predisposizione alle malattie vascolari; 2) è possibile che vi sia la compresenza di fattori di rischio comuni per la SM e le malattie vascolari (obesità, infezione da EBV, ridotti livelli di vitamina D, abitudini di vita non salutari come il fumo); 3) per alcuni DMT della SM (interferone beta e glatiramer acetato) è stata suggerita una associazione con lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Il riconoscimento della presenza di queste comorbidità è importante per un corretto intervento terapeutico tempestivo, in quanto sono state associate ad una aumentata disabilità nel tempo.

Malattie autoimmuni

La coesistenza di malattie autoimmuni e SM è nota da tempo. La prima associazione storicamente osservata riguarda la coesistenza di SM e diabete mellito. Tuttavia, molti studi non hanno stratificato per diabete ad insorgenza giovanile (tipo I, che presuppone una patogenesi autoimmune) e diabete di tipo II, che risente prevalentemente di fattori di rischio legati allo stile di vita. A supporto di una base autoimmune comune si pone uno studio austro-tedesco che ha rilevato in una ampia popolazione pediatrica affetta da diabete mellito una aumentata inci-

denza di coesistenza con la SM.

Le patologie tiroidee sono un'altra entità associata notoriamente alla SM. Tuttavia, con lo sviluppo e l'introduzione di determinati DMT, sono stati introdotti ulteriori fattori confondenti. Le malattie della tiroide, infatti, possono intercorrere sia come patologie concomitanti alla SM, in quanto condividono una base autoimmune, sia come eventi avversi di alcuni DMT (ad esempio interferone beta e alemtuzumab), sebbene non sia escluso che tali farmaci possano slantizzare patologie autoimmuni della tiroide alle quali i pazienti con SM sarebbero comunque predisposti.

Da ultimo va ricordato come sia stata segnalata anche una maggiore incidenza di patologie infiammatorie intestinali, fino al 50% maggiore rispetto alla popolazione generale.

Le comorbidità autoimmuni rappresentano una importante fonte di ritardo diagnostico per la SM così come la loro associazione contribuisce a modificare le decisioni terapeutiche ed aumentare la progressione della disabilità neurologica. Tuttavia, con l'esclusione del diabete mellito, è stato riportato che le comorbidità autoimmuni, diversamente da quelle neoplastiche e psichiatriche, non sono associate ad una aumentata mortalità nelle persone con SM.

Neoplasie

L'associazione tra neoplasie e SM è da lungo tempo studiata, anche se con evidenze contrastanti. Alcune fonti sottolineano una maggiore incidenza nei pazienti affetti da SM di alcune neoplasie (ad esempio meningiomi e neoplasie delle vie urinarie), mentre altre osservazioni riportano un minore rischio di sviluppare neoplasie quali tumori pancreatici, ovarici, della prostata e del testicolo. Tuttavia, non va dimenticato come alcuni DMT, per azione mutagenica o per riduzione della sorveglianza immunologica oppure per entrambi i fattori, possano aumentare il rischio di sviluppo di malignità. In conclusione, ad oggi, non si può escludere che la SM sia associata ad un maggior rischio di sviluppare alcune neoplasie anche in considerazione dell'uso a lungo termine dei DMT.

Bibliografia

- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010 Mar 30;74(13):1041-7.
- Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold S, Cutter G, Reider N. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(3) 263-281.
- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N. The incidence and

Disturbi psichiatrici

Già da tempo molti lavori in letteratura confermano l'associazione tra SM e comorbidità psichiatriche, in particolare modo con disturbi d'ansia, sindrome depressiva e disturbo bipolare. La loro presenza è stata associata con un incremento della disabilità negli anni, indipendentemente dal sesso, dal decorso di malattia, dalle terapie instaurate e da altre comorbidità associate. L'aumentata prevalenza di disturbi psichiatrici in pazienti affetti da SM può essere spiegata sia da fattori psicosociali sia da una possibile condivisione del substrato patogenetico a livello biologico. A supporto di questo, alcuni Autori hanno riportato come pazienti con SM e grave depressione presentino un quadro di risonanza più severo in termini di carico lesione e come persone affette da depressione maggiore e/o disturbo d'ansia presentino una riduzione di volume di alcune aree cerebrali rispetto alla popolazione generale, strutture a loro volta frequentemente interessate anche nei pazienti con SM. Pertanto, questi riscontri possono far supporre che alcuni disturbi psichiatrici e la SM condividano alterazioni di analoghe strutture e network cerebrali, spiegando quindi la loro possibile associazione a livello clinico.

Conclusioni

In conclusione, la presenza di comorbidità sistemiche e psichiatriche nella popolazione con SM è una problematica rilevante, poiché ha un significativo impatto peggiorativo sulla tempestività della diagnosi, sul decorso clinico, sul trattamento e sulla mortalità. È fondamentale che i neurologi e i medici di medicina generale che hanno in carico pazienti affetti da SM abbiano una conoscenza trasversale delle principali comorbidità che possono colpire più frequentemente questo gruppo di soggetti, in modo da adottare tempestivamente le misure di prevenzione e di trattamento più idonee. La rilevanza delle comorbidità per la persona con SM indica, ancora una volta, l'importanza fondamentale dell'approccio multidisciplinare a questa patologia.

prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler. 2015 Mar; 21(3): 305-317.

- Ye Hong, Huai Rong Tang, Mengmeng Ma, Ning Chen, Xin Xie and Li He. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* (2019) 19:139.
- Magyari M and Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, August 2020, Volume 11, Article 851.
- Marrie RA. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun;13(6):375-382.