Parola d'ordine: "Terapia Personalizzata"

Prof. Massimiliano Calabrese
Dipartimento di Neuroscienze Biomedicina e Movimento
Università di Verona

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria cronica demielinizzante del sistema nervoso centrale di origine presumibilmente autoimmune (1-2). Sebbene molti aspetti eziopatogenetici della malattia rimangano ancora da chiarire, sappiamo per certo che è una patologia multifattoriale determinata cioe' dall'interazione tra il nostro patrimonio genetico e l'ambiente. (3,5)
La forma piu' frequente di SM e' quella recidivante remittente (RR), la quale tuttavia tende ad evolvere in una larga parte dei pazienti nella fase secondaria progressiva (SP), decisamente piu' temibile della precedente per il "progressivo" ed irreversibile accumulo di disabilità che la caratterizza. Essa, infatti, è maggiormente dominata da fenomeni neurodegenerativi a carico della sostanza bianca ma soprattutto della sostanza grigia corticale e profonda ed è condizionata dall'esaurimento dei molteplici meccanismi di compenso del sistema nervoso centrale come la plasticità sinaptica sia funzionale che strutturale.

Una recente revisione di tale classificazione, proposta da Lublin e Colleghi (6) suggerisce tuttavia di valorizzare in ogni paziente le due caratteristiche principali della SM, cioe' l'attività infiammatoria (intesa come ricadute o formazione di nuove lesioni) e la progressione intesa come incremento di disabilità non legata alle ricadute. Superando quindi la vecchia classificazione RR/SP, potremo avere pazienti che manifestano attività di malattia, pazienti che manifestano una progressione della disabilità e pazienti che manifestano entrambe le caratteristiche. Questo tipo di classificazione risulta piu' adeguata a descrivere l'ormai acquisito concetto di "progressione silente" (7)
Numerosi studi basati sull'applicazione di tecniche avanzate di RM hanno infatti dimostrato che una certa quota di "progressione" della malattia, visibile, per esempio sotto forma di atrofia cerebrale, e' presente fin dalle prime fasi di malattia (8,9). Essa affianca quindi in maniera piu' o meno rilevante l'attività acuta che caratterizza la forma RR. Tale progressione risulta "silente" dal punto di vista clinico per molti anni grazie ai già citati meccanismi di plasticità cerebrale

Sebbene i meccanismi patogenetici che sottendono tale progressione non siano del tutto chiariti oggi si ritiene che la compartimentalizzazione dell'infiammazione all'interno del SNC giochi un ruolo cruciale nell'avviare quei fenomeni neurodegenerativi che poi saranno responsabili dell'accumulo di disabilità cronica ed infine dell'entrata del paziente nella fase progressiva (clinicamente evidente) della malattia (10-12).
Recenti dati neuropatologici, infatti, suggeriscono che un lento accumulo di cellule T e B in assenza di danni maggiori alla barriera ematoencefalica coinvolga le meningi e gli ampi spazi perivascolari di Virchow Robin. (Figura 1)
Finora sono state infatti identificate almeno due principali meccanismi patogenetici legati all'infiammazione compartimentalizzata:

1) L'infiammazione meningea (Figura 1): è caratterizzata dalla formazione di follicoli ectopici all'interno delle meningi ed e' associata alla formazione di lesioni demielinizzanti sottopiali nella corteccia cerebrale e cerebellare con associata neurodegenerazione diffusa a gradiente dalla faccia liquorale verso l'interno. (13,14). Tale demielinizzazione subpiale puo' avvenire anche a distanza dal follicolo meningeo: è stato ipotizzato che l'infiammazione compartimentalizzata all'interno dello spazio subaracnoideo possa sostenere una risposta immunitaria locale - particolarmente arricchita in cellule B e plasmacellule/blasti, ma comprendente anche cellule T CD4+ e CD8+ e macrofagi - che può generare cronicamente

mediatori infiammatori, citotossici e possibilmente mielinotossici che possono diffondersi liberamente in tutto lo spazio subaracnoideo, mediando un gradiente di danno subpiale diffuso. Questa ipotesi è stata corroborata dall'analisi dell'espressione genica eseguita su tessuto meningeo isolato da pazienti con sclerosi multipla SP post-mortem, e dall'analisi del profilo infiammatorio di campioni di liquido cerebrospinale ottenuti dagli stessi casi. In entrambi i campioni si è dimostrato una maggiore espressione genica e proteica di alcune citochine proinfiammatorie, tra cui TNF, interferone-γ e chemochine linfoidi, come CXCL9 e CXCL13, (15).
Questa infiammazione meningea media quindi un danno cronico, diffuso con ampie caratteristiche neurodegenerative e che sembra responsabile di una demielinizzazione subpiale "Diffusa" e di sintomi e segni "generali" di progressione quali affaticamento, difficoltà di deambulazione, spasticità e disfunzioni cognitive (16)

2) Le lesioni"smouldering":
Chiamate anche lesioni croniche attive (17) sono caratterizzate dalla persistenza di un'attività infiammatoria cronica di basso livello senza rottura della barriera emato-encefalica, da una scarsa rimielinizzazione e da un danno assonale focale progressivo ed irreversibile
Come conseguenza di una demielinizzazione acuta, le cellule precursori degli oligodendrociti vengono reclutate nel sito della lesione, dove maturano, al fine di sostituire gli oligodendrociti danneggiati e rimielinizzare gli assoni demielinizzati, limitando così la degenerazione assonale e ripristinando la conduzione saltatoria (18) . Nonostante questi meccanismi, la rimielinizzazione fallisce parzialmente o completamente in molte lesioni della SM. Le ragioni di tale fallimento possono includere la differenziazione e la maturazione di precursori degli oligodendrociti alterati, l'interazione tra assoni e microglia cronicamente attivata, l'omeostasi energetica e la clearance dell'infiammazione citotossica. Tra le lesioni demielinizzate, le lesioni attive croniche potrebbero essere considerate lo scenario peggiore in termini di fallimento della rimielinizzazione, con infiammazione persistente caratterizzata anche da un aumento della densità e attivazione di macrofagi/microglia. In queste lesioni, gli infiltrati linfocitari (soprattutto le cellule T CD8+) giocano un ruolo cruciale creando direttamente un danno al tessuto o tramite il rilascio di mediatori infiammatori e citotossici. responsabili dell'attivazione cronica di cellule microgliali coinvolte nel danno tissutale. Ciò potrebbe contribuire al fallimento della rimielinizzazione ed a un ulteriore danno a carico di tessuto precedentemente risparmiato con appunto lenta espansione della lesione.

La fisiopatologia della SM è quindi estremamente eterogenea potendo colpire sia la sostanza bianca che la grigia (Figura 1) in molti modi diversi e con una evoluzione temporale che può essere anche molto complessa intrecciando fasi attive di malattia con fasi progressive che possono anche coesistere nello stesso momento.

Da tutto ciò ne deriva che l'andamento clinico di ogni paziente sarà estremamente peculiare sia come gravità che come evoluzione temporale. La stessa severità "clinica" della malattia sembra essere in continuo mutamento anche nel singolo soggetto: più leggera nelle fasi iniziali quando il sistema è in grado di riparare le fibre; più severa nelle fasi intermedie in cui i fenomeni neurodegenerativi cominciano ad essere rilevanti ed il recupero delle funzioni dipende dall'utilizzo dei fenomeni di "plasticità" sinaptica; decisamente più grave nelle fasi finali nelle quali i danni accumulati soverchiano le capacità di recupero e di compenso del sistema determinando un accumulo progressivo di disabilità.

L'eterogeneità della malattia tra un paziente e l'altro ed anche nello stesso paziente in tempi diversi rende evidente l'impossibilità di trovare una terapia che vada bene per tutti. E quand'anche si trovasse

con assoluta certezza la terapia giusta per un dato paziente, la finestra temporale entro quale somministrarla, andrebbe scelta con altrettanta cura. Sbagliare il momento potrebbe infatti compromettere i risultati anche della terapia migliore.

E' quindi oggi assolutamente necessario "Personalizzare" con grande attenzione la terapia.

Per fare questo è necessario prima di tutto comprendere se la malattia mostri solo segni di attività o se abbia già iniziato a mostrare i primi segni di "progressione". In questo senso la collaborazione del paziente e quindi i famosi "patient reported outcomes" sono cruciali: nessuno meglio di lui (o lei) sa se le cose che faceva l'anno scorso è in grado di farle anche oggi. L'evoluzione temporale e' cruciale ma va compreso che mentre la fase acuta si descrive nell'arco di giorni, la progressione della disabilità è un qualcosa che avviene in maniera molto lenta, spesso impercettibile tra un giorno e l'altro o addirittura tra un mese e l'altro. A volte ci vogliono anni per accorgersi del peggioramento: questo è determinato anche dal fatto che le condizioni cliniche di un paziente non sono sempre uguali ma fluttuano, a volte anche nella stessa giornata in conseguenza di fenomeni intercorrenti spesso anche ambientali: basta un aumento della temperatura (magari a causa di una banale infezione), o anche semplicemente un evento stressante o un eccessivo sforzo fisico o psichico per far peggiorare in maniera sensibile, anche se transitoria, le performance fisiche e cognitive di una persona. In conseguenza di tali importanti fluttuazioni, non è sempre facile per il neurologo nè per lo stesso paziente comprendere, nel breve periodo, se il quadro clinico sia stabile o in progressione.

La RM puo' in questo senso essere un valido aiuto, ma esattamente come per la controparte clinica, anche la progressione radiologica della malattia, al di fuori dell'accumulo di nuove lesioni, richiede pazienza e risorse per essere visualizzata: una RM convenzionale magari eseguita a breve distanza dalla precedente e' utile per vedere le nuove lesioni ma non certo per tracciare i segni di una possibile neurodegenerazione in atto.
L'accumulo di atrofia e' oggi una variabile potenzialmente misurabile anche da chi non ha una grande esperienza informatica, tuttavia l'applicabilità al singolo caso e' ancora controversa ed oggetta di studio. La ricerca delle lesioni corticali (Figura 1) costituisce un buon marcatore di infiammazione meningea e ha dimostrato una considerevole correlazione con la progressione della disabilità, ma richiede sequenze specifiche e una discreta esperienza.
L'allargamento delle lesioni preesistenti o la ricerca delle lesioni RIM + sono tecniche promettenti per studiare le lesioni croniche attive ma richiedono anch'esse sequenze non convenzionali di RM e trovano al momento scarsa applicazione nella pratica clinica

Piu' promettente forse e' la creazione di un accurato profilo di rischio per ogni singolo paziente basato su una serie di "fattori di rischio" (piuttosto che uno solo) che aiutino a prevedere l'aggressività della patologia e la sua propensione alla neurodegnerazione.
Alcuni di questi fattori di rischio sono per cosi dire "clinico/epidemiologici" (19-22) e sono noti già da molti anni: l'età, la durata di malattia, il sesso, il numero di ricadute nell'ultimo anno, il tipo di esordio o la presenza di lesioni spinali o in altre aree "critiche" come il cervelletto;
Piu' recentemente studi avanzati sul liquor dei pazienti con SM (13,15) hanno dimostrato come già al momento della diagnosi sia possibile identificare il profilo infiammatorio di ogni singolo paziente. Uno studio condotto su un vasto campione di pazienti affetti da SM all'esordio clinico e monitorati con tecniche di risonanza magnetica avanzate per oltre 4 anni ha dimostrato come tale profilo infiammatorio liquorale si associ in maniera non solo con l'attività di malattia ma anche col rischio di presentare rilevanti fenomeni neurodegnerativi nei primi anni di malattia (15).

Siamo quindi alle soglie di una nuova stagione nella cura della SM, alla luce delle nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici relativi alla progressione e alla disponibilità di un crescente numero di terapie potenzialmente efficaci nel rallentarla; una stagione nella quale una vera personalizzazione

della terapia, basata non solo su dati epidemiologici e clinici ma anche sul profilo radiologico e biologico del singolo paziente, diventa uno tra i piu' importanti "unmet needs".

Bibliografia

1. Noseworthy JH, et al: Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 938–952.

2. Sospedra M, Martin R: Immunology of Multiple Sclerosis. Semin Neurol 2016; 36: 115–127.

3. Ascherio A, Munger KL: Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. Ann. Neurol. 2007; 61: 288–299.

4. Marrie RA: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol 2004; 3: 709–718.

5. Kjetil Bjornevik et al Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis, Science 2022 Jan 21;375(6578):296-301.

6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology. 2014;83(3):278-286.

7. Bruce A C Cree et al Ann Neurol 2019 May;85(5):653-666.
Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis

8. De Stefano N, Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. Neurology. 2003 Apr 8;60(7):1157-62.

9. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. Nat Rev Neurol 2012;8:647–656

10. Machado-Santos J, The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. Brain. 2018 Jul 1;141(7):2066-2082.

11.Laure Michel B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation Front Immunol 2015 Dec 24;6:636

12. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2019 Jan 10;9:3116.

13 Magliozzi R et al . A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis Ann Neurol 2010 Oct;68(4):477-93.

14. Calabrese M, et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis.Nat Rev Neurosci. 2015 Mar;16(3):147-58.

15. Magliozzi R, et al The CSF Profile Linked to Cortical Damage Predicts Multiple Sclerosis Activity. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2018 Apr;83(4):739-755.

16. Magliozzi R, et al The CSF Profile Linked to Cortical Damage Predicts Multiple Sclerosis Activity. Ann Neurol. 2020 Sep;88(3):562-573.

17. Josa M Frischer. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. Ann Neurol 2015 Nov;78(5):710-21.

18. Patrikios P, Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. Brain. 2006 Dec;129(Pt 12):3165-72.

19. Calabrese M, et al A Early multiple sclerosis: diagnostic challenges in clinically and radiologically isolated syndrome patients. Curr Opin Neurol. 2021 Jun 1;34(3):277-285.

20. Degenhardt A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review.. Nat Rev Neurol. 2009 Dec;5(12):672-82.

21. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al. The prognostic value of cerebral magnetic resonance imaging in clinically isolated syndromes of the central nervous system: a 10-year follow-up. Brain 1998; 121: 495–503

22. Filippi M, et al. The quantitative load of brain MRI lesions predicts the course of clinically isolated syndromes suggesting multiple sclerosis. Neurology 1994; 44: 635–641