



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO
IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Sicurezza ed efficacia dello switch da alemtuzumab ad ocrelizumab nei pazienti con sclerosi multipla

*Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e
Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)*

Relatrice

Prof.ssa Maria Matilde Inglese

Candidata

Rebecca Gabrielli

Correlatrice

Dott.ssa Caterina Lapucci

ANNO ACCADEMICO 2022-2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
EPIDEMIOLOGIA	2
EZIOLOGIA	2
Fattori genetici	2
Fattori ambientali	3
EBV	3
VITAMINA D.....	4
MICROBIOTA E SM	5
PATOGENESI	6
ANATOMIA PATOLOGICA	7
PRESENTAZIONE CLINICA	9
SINTOMATOLOGIA ALL'ESORDIO	10
MALATTIA CONCLAMATA	11
FENOTIPI DI MALATTIA	13
CRITERI DIAGNOSTICI	16
Le alterazioni evidenziabili tramite analisi del liquor cefalorachidiano sono:	18
MRI encefalo e midollo spinale.....	20
Lesioni periventricolari	21
Lesioni infratentoriali	23
Lesioni del midollo spinale	24
Lesioni del nervo ottico.....	25
Potenziali evocati.....	25
Esami del sangue	26
PROGNOSI	27
TERAPIA	27
Terapia dell'attacco acuto	27
DMT (disease modifying treatments).....	28
Terapia sintomatica	32
SM AGGRESSIVA	34
DMT DI MAGGIOR EFFICACIA	35
OCRELIZUMAB	38
STUDIO OPERA I E II	39
STUDIO ORATORIO	40
ALEMTUZUMAB	41

CARE-MS I.....	43
CARE-MS II.....	43
TOPAZ	44
INTRODUZIONE	47
METODI	47
<i>Disegno di studio</i>	47
<i>Endpoint</i>	47
<i>Analisi statistiche</i>	47
RISULTATI	48
<i>Popolazione in studio</i>	48
SICUREZZA	49
LINFOCITI	50
IMMUNOGLOBULINE	54
AUTOIMMUNITA'	55
EFFICACIA	56
RINGRAZIAMENTI	62
BIBLIOGRAFIA	65

INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è la più comune malattia infiammatoria cronica, demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale.

È una malattia eterogenea, multifattoriale, immuno-mediata, influenzata da fattori genetici e ambientali.

Esordisce tipicamente negli adulti con un'età compresa tra i 20 e i 40 anni, con un rapporto femmine-maschi pari a 3:1. Il decorso della SM è recidivante-remittente (SMRR) all'esordio nell'85% dei casi, con episodi di disfunzione neurologica seguiti da recupero completo o incompleto. Il 15% delle persone presenta invece un decorso graduale della malattia dall'esordio noto come SM primaria progressiva (SMPP). Un singolo episodio in isolamento senza precedenti attacchi clinici in qualcuno che non soddisfa i criteri diagnostici per la SM è noto come sindrome clinicamente isolata (CIS). Nel corso del tempo, le persone con SMRR possono sviluppare una disabilità gradualmente progressiva chiamata SM secondariamente progressiva (SMSP).¹

Sono stati stabiliti diversi criteri per determinare se una malattia può essere classificata come autoimmune: per prima cosa, un autoantigene deve essere presente in tutti coloro che hanno una risposta immunitaria provata diretta contro di esso. In secondo luogo, è necessario identificare gli autoanticorpi in una lesione o nel siero dei pazienti con una correlazione diretta con l'attività della malattia o con il miglioramento clinico osservato dopo il trattamento immunosoppressivo.

Tuttavia, dopo ricerche approfondite, manca la conferma di un autoantigene nella SM e inoltre l'assenza di un antigene coerente o batterico nei pazienti con SM indicano la presenza di un autoantigene all'origine di questa malattia².

Le sindromi tipiche alla presentazione includono la perdita visiva monoculare dovuta a neurite ottica, la debolezza degli arti o la perdita sensoriale dovuta a mielite trasversa, la visione doppia dovuta a disfunzione del tronco encefalico o l'atassia dovuta a una lesione cerebellare.

La caratteristica patologica della SM è la formazione di lesioni demielinizzanti a livello cerebrale e nel midollo spinale, che possono essere associate a un danno neuroassonale. Si ritiene che le lesioni focali siano causate dall'infiltrazione di cellule immunitarie, tra cui linfociti T, linfociti B e cellule mieloidi, nel parenchima del sistema nervoso centrale, con relative lesioni.³

EPIDEMIOLOGIA

La SM colpisce principalmente gli individui nella prima età adulta, con un esordio tra i 20 e i 40 anni. L'incidenza è 2 volte maggiore nelle donne (69% donne rispetto al 31% uomini), anche se in alcuni paesi come le regioni del Pacifico occidentale e del sud-est asiatico le donne hanno una probabilità di avere la SM tre volte più alta. Le ragioni di tali differenze tra maschi e femmine sono ancora sconosciute, ma è probabile che siano coinvolti diversi fattori, come le differenze ormonali e genetiche, nonché le diverse esposizioni sociali, di stile di vita e ambientali tra i sessi.⁴

E' diffusa in tutto il mondo ma la distribuzione della malattia non è uniforme; è più frequente nelle zone lontane dall'Equatore, in particolare in Nord Europa, Canada, Nuova Zelanda, Australia e Stati Uniti.⁵ Gli studi sulla migrazione mostrano che il rischio di SM dipende dall'età della migrazione. Chi migra da un Paese a basso rischio a uno ad alto rischio prima dell'adolescenza presenta un rischio di SM più simile a quello del Paese ad alto rischio.⁶

Secondo Atlas of ms 2020 ci sono 2,8 milioni di persone che vivono con la SM in tutto il mondo. Questa stima globale è aumentata rispetto al 2013 in cui erano stimate 2,3 milioni di persone con SM nel mondo. E rimane comunque certamente un dato sottostimato. All'85% delle persone con SM in tutto il mondo viene inizialmente diagnosticata la sclerosi multipla recidivante-remittente in cui sperimentano periodi di ricaduta e remissione, e al 12% la forma progressiva. Al restante 3% inizialmente la SM non viene riconosciuta.⁴

EZIOLOGIA

Fattori genetici

Si ritiene che i geni svolgano un ruolo cruciale nello sviluppo della SM anche se non è ancora chiaro come possano concorrere alla patogenesi della malattia. Il principale gene noto di suscettibilità a SM è HLA-DR15, localizzato nel Complesso Maggiore di Istocompatibilità umano (HLA) sul cromosoma 6. La regione HLA include numerosissimi geni (>200), la maggior parte dei quali sono deputati al controllo della risposta immunitaria. Alcuni recenti risultati suggeriscono che altri geni nella regione HLA, oltre a DR15, possano modulare la suscettibilità genetica a SM.⁷ La sclerosi multipla non è una malattia ereditaria, ma esiste una predisposizione genetica per la quale un familiare (fratello, sorella, figlio) di una persona con la malattia ha un rischio più elevato di sviluppare la sclerosi multipla.

Infatti, il rischio nei parenti di un individuo affetto si correla con l'entità dell'informazione genetica condivisa: nei gemelli monozigoti è del 25%, nei dizigoti e nei parenti di primo grado scende al 2-5%. Questo dato mostra una variazione geografica, infatti la concordanza in femmine monozigoti raggiunge il 30% in UK e Canada, mentre raggiunge circa l'8.5% in Europa.⁸ L'associazione tra la regione genomica del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e la SM è stata la prima ad essere descritta; il principale rischio genetico associato alla SM risiede in HLA-DRB1*15 e/o in altri loci con un forte *linkage disequilibrium* con questo allele.⁹

Studi recenti hanno identificato altri geni implicati nella patologia: IL7R, IL2RA, TNFR1, BAFF e CYP2R1.

Fattori ambientali

Lo stile di vita e i fattori ambientali influenzano fortemente il rischio di sclerosi multipla (SM), poiché la predisposizione genetica spiega solo una parte dell'aumento del rischio. I principali fattori ambientali che possono aumentare il rischio di ammalarsi sono: l'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV), il fumo, l'esposizione al sole/alla vitamina D e l'obesità adolescenziale. Altri fattori di rischio meno consolidati sono il lavoro notturno, il consumo eccessivo di alcol o caffeina e la storia di mononucleosi infettiva.¹⁰

EBV

L'infezione da EBV sembra avere un ruolo nello sviluppo della SM, anche se al momento è stato difficile stabilirne una relazione causale. Secondo una recente metanalisi, le persone affette da mononucleosi infettiva (MI) hanno un rischio più che doppio di sviluppare la SM (Handel et al. 2010). Inoltre, sembra esserci una finestra temporale specifica in cui l'infezione da EBV implica un rischio maggiore di SM. L'infezione durante l'adolescenza o più tardi implica un rischio maggiore di sviluppare la malattia, mentre ciò non accade per l'infezione durante l'infanzia (Ascherio e Munger 2015)¹⁰. Anche altri virus sono stati suggeriti come potenziali cause di SM o di attività di malattia correlata alla SM, ma nessuno è stato definitivamente provato. Alcuni di questi virus possono agire come mimi molecolari, mentre altri possono interferire con i meccanismi che normalmente limitano le cellule autoreattive.

VITAMINA D

Ad oggi esistono numerosi studi sulla relazione tra la vitamina D e la SM. Non è chiaro se sia un fattore di rischio di per sé o se è la minore esposizione ai raggi solari ad essere un fattore di rischio. La vitamina D è una vitamina liposolubile principalmente coinvolta nel metabolismo del calcio. Tale sostanza oltre ad aumentare l'assorbimento del calcio, indispensabile per l'integrità ossea, è in grado di influenzare la maturazione e l'attività di alcune cellule del sistema immunitario. In particolare, appare in grado di indurre una riduzione della produzione di citochine pro infiammatorie e della differenziazione delle cellule T verso un sottotipo TH1 e TH17; anche le cellule B sarebbero indotte a una riduzione della produzione anticorpale e maturazione plasmacellulare¹¹. La carenza (< 20 ng/ml) o l'insufficienza (21-29 ng/ml) di vitamina D è generalmente attribuita alla scarsa esposizione alla luce solare. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con SM presenta livelli insufficienti di vitamina D, indipendentemente dalla loro posizione geografica. Per esempio, la SM è presente anche nell'assoluta Italia meridionale, così come a Cipro. Piuttosto, i bassi livelli di vitamina D attiva potrebbero essere dovuti a un'alterazione del suo metabolismo o della sua funzione e non a una scarsa esposizione alla luce solare.¹²

“In generale una condizione di ipovitaminosi può derivare da diverse anomalie: 1) carenza alimentare o scarsa esposizione alla luce solare; 2) alterato assorbimento; 3) aumentato fabbisogno; 4) aumentata velocità di inattivazione ed escrezione; 5) alterata attività degli enzimi CYP nel metabolismo della vitamina D (sintesi difettosa o rapida degradazione della forma attiva); 6) minore capacità di legare il VDR a causa del polimorfismo del recettore o del legame competitivo degli acidi biliari al VDR”¹².

Per quanto riguarda la relazione tra la vitamina D e il microbiota intestinale, è stato dimostrato che la vitamina D abbia un ruolo importante nel mantenere l'integrità della barriera intestinale, in quanto migliora le giunzioni strette che controllano la permeabilità della mucosa. Di conseguenza, la carenza di vitamina D porta all'interruzione della barriera intestinale e alla disbiosi.

È stata osservata una diminuzione del rischio di SM con l'aumento dei livelli di vitamina D, soprattutto prima dei 20 anni (Munger et al. 2006). Inoltre, una dieta ricca di pesce grasso contenente vitamina D riduce il rischio di SM anche in un contesto di scarsa esposizione alla luce solare.

MICROBIOTA E SM¹³

Nell'essere umano il microbiota è costituito dai principali rappresentanti dei gruppi: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria. Nel decorso clinico della sclerosi multipla gli scienziati hanno osservato una variazione della composizione del microbiota dell'intestino, cui gli esperti riferiscono come disbiosi.

In particolare, nei pazienti con sclerosi multipla, rispetto ai controlli sani, i batteri intestinali dei generi Parabacteroides, Bacteroides stercis, Bacteroides coprocola, Bacteroides coprophilus e Prevotella copri, sono diminuiti. E' stata anche osservata una diminuzione numerica della flora e notate riduzioni in diverse famiglie appartenenti all'ordine Clostridia.

Secondo alcuni studi recenti il microbioma intestinale modulerebbe le risposte immunitarie innate e adattative dell'ospite, tramite cambiamenti quantitativi o qualitativi del microbiota stesso. “Questi cambiamenti porterebbero a variazioni nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario e, come conseguenza, a una diversa interazione tra microorganismi e sistema immunitario stesso. In particolare, recenti studi hanno stabilito un rapporto di causalità bidirezionale tra sclerosi multipla e microbioma intestinale. Inoltre, recenti evidenze scientifiche come un lavoro americano pubblicato nel settembre 2021 (*Gut microbiome is associated with multiple sclerosis activity in children*), indicano che la composizione del microbioma possa influire sull'attività di malattia nelle persone con SM”¹³.

Ai fini di ricerca è importante studiare la relazione tra microbiota e SM per poter individuare nuove strategie terapeutiche. In uno studio giapponese datato a ottobre del 2020 (*Using data science for medical decision making case: role of gut microbiome in multiple sclerosis*) sono stati confrontati i microbiomi intestinali nelle diverse fasi della SM (fase recidivante-remittente o progressiva), suggerendo che ci potrebbero essere diversità in termini di composizione batterica intestinale in base alla fase di malattia. Mentre uno studio del 2021 (*Gut Microbiome in Progressive Multiple Sclerosis*) evidenzia come alcune specie batteriche siano associate a un peggior andamento della malattia. Tutti questi studi danno il via alla gestione assistita del microbioma nelle diverse fasi di SM, aspetto che potrebbe essere utile per la prevenzione della progressione della malattia.¹³

PATOGENESI ¹⁴

La patogenesi della SM è controversa e non esiste un trattamento efficace che arresti il danno neuro-assonale o promuova la rimielinizzazione.

Sebbene i fattori scatenanti l'insorgenza della SM siano ancora sconosciuti, l'opinione comune è che l'eziologia si basi sull'attivazione del sistema immunitario contro le proteine della mielina, causando difetti nella struttura del sistema nervoso centrale. Queste proteine mieliniche formano una guaina mielinica multilamellare intorno all'assone e al corpo cellulare dei neuroni. La guaina mielinica è composta da diverse proteine come: la MBP, la glicoproteina associata alla mielina (MAG) e la proteina proteolipidica. Un'altra importante glicoproteina è la MOG, una glicoproteina oligodendrocitaria mielinica, che si trova sulla superficie della guaina mielinica e funziona come un recettore adesivo e collega le fibre mieliniche vicine.

Attualmente si ritiene che gli elementi portanti che stanno alla base della SM siano i linfociti T e B. In particolare, linfociti periferici si attivano in risposta ad un antigene ancora sconosciuto e riescono a passare la BEE dove amplificano la risposta infiammatoria. Oltre alla migrazione dei linfociti autoreattivi attraverso la BBB, è stato dimostrato che una ridotta funzione delle cellule T regolatorie promuova le reazioni autoimmuni nella SM; l'iperattivazione delle cellule Th1 può portare a danni tissutali e infiammazione cronica, frequenti nelle malattie autoimmuni. Le cellule Th17 sono note per secernere alti livelli di interleuchina (IL) 17A, IL-17F e IL-21 e produrre bassi livelli di interferone- γ (IFN- γ). Citochine come il fattore di crescita trasformante- β (TGF- β), IL-6, IL-1 β e IL-23 sono coinvolte nello sviluppo e nel mantenimento delle cellule Th17.

Inizialmente si pensava che la SM fosse una malattia mediata principalmente dalle cellule T, con uno squilibrio tra cellule pro- e antinfiammatorie nell'infiammazione del SNC. Tuttavia, ulteriori prove suggeriscono che anche le cellule B sono coinvolte nella patogenesi. Sebbene non sia del tutto chiaro, sono stati proposti meccanismi sia anticorpo-dipendenti che indipendenti per i disturbi del SNC mediati dalle cellule B nella SM. La prova diretta del ruolo delle cellule B nell'immunità proviene dall'analisi istologica del SNC. Aggregati simili a follicoli linfatici contenenti cellule B sono stati mostrati nelle meningi dei pazienti con SM, simili al tessuto linfatico secondario sviluppato nei siti di infiammazione cronica

Un'infiltrazione significativa di cellule B si osserva spesso lungo i piccoli vasi nei siti di

distruzione della mielina, suggerendo che le cellule B mature continuano a essere prodotte nel SNC, innescando una risposta immunitaria umorale localizzata. La proliferazione persistente di cellule B che producono anticorpi anti-mielina può danneggiare la corteccia e aggravare la progressione della SM. Recentemente, la deplezione delle cellule B con anticorpi monoclonali anti-CD20, si è dimostrata altamente efficace nel trattamento di tutte le forme di SM; la deplezione delle cellule B ha soppresso l'infiammazione e ridotto le recidive della SM, suggerendo che le cellule B svolgono un ruolo centrale nella patogenesi della SM.

La comprensione del ruolo del danno assonale e della sua relazione con i deficit clinici è essenziale per un futuro farmaco. Le sperimentazioni future dovrebbero puntare a un approccio multiforme con diversi reagenti che mirino alla rimielinizzazione, alla protezione degli assoni e delle cellule progenitrici oligodendrocitarie e a terapie soppressive contro le popolazioni di cellule infiammatorie attive.

ANATOMIA PATOLOGICA

Esistono diversi segni patologici che distinguono la SM da altre malattie del SNC. Le alterazioni patologiche più specifiche sono lesioni focali con demielinizzazione primaria e cicatrizzazione astrocitaria, che si sviluppano nel contesto di un processo infiammatorio cronico. Queste lesioni non sono limitate alla materia bianca, ma sono comuni anche nella materia grigia della corteccia, nei nuclei profondi del tronco encefalico e nel midollo spinale. La demielinizzazione primaria comporta la distruzione della guaina mielinica e delle sue cellule di supporto, gli oligodendrociti, mentre gli assoni sono almeno parzialmente conservati. Tuttavia, il danno assonale e neuronale nelle lesioni della materia grigia e bianca è significativo.¹⁵

Le lesioni demielinizzante focali nella sostanza bianca e grigia possono essere parzialmente o completamente riparate con la rimielinizzazione, anche se il grado di rimielinizzazione varia notevolmente da paziente a paziente.

La distruzione assonale e neuronale nelle lesioni è un substrato importante per il deficit neurologico permanente nei pazienti con SM. La patologia della SM è qualitativamente simile nei diversi stadi della malattia, come la SM recidivante remittente o la SM secondaria o primaria progressiva, ma la prevalenza dei diversi tipi di lesione differisce quantitativamente.

Le lesioni della SM possono insorgere in qualsiasi sito del SNC; tuttavia, esiste una

predilezione per le aree ad alta densità venosa, correlata al fatto che le vene sono i siti principali per l'uscita delle cellule infiammatorie attraverso il sangue al cervello. Nella sclerosi multipla progressiva, le lesioni si accumulano anche nelle aree spartiacque con basso afflusso di sangue arterioso, come la sostanza bianca periventricolare¹⁶. Peculiare localizzazione del carico lesionale si riscontra in corrispondenza dei ventricoli laterali, del pavimento dell'acquedotto del Silvio e del IV ventricolo. Frequentemente sono colpiti anche il corpo calloso, il chiasma ottico e i nervi ottici, il tronco encefalico e il midollo spinale, soprattutto nel suo tratto cervicale, con prevalente coinvolgimento delle colonne dorsali e del solco anteriore.

Le lesioni demielinizzate sono in genere ben delimitate e centrate da una vena infiammata. Le protrusioni simili a dita possono verificarsi lungo le vene infiammate e sono chiamate dita di Dawson.

*Lesioni attive classiche*¹⁶

Le lesioni attivamente demielinizzanti si trovano principalmente nei campioni bioptici o nel tessuto autoptico di pazienti deceduti precocemente dopo l'insorgenza della malattia. Le lesioni attive sono caratterizzate da numerosi macrofagi con prodotti di degradazione precoce della mielina all'interno del loro citoplasma e dall'espressione del marcatore macrofagico precoce MRP14. Inoltre, è visibile un numero considerevole di linfociti T e un numero variabile di linfociti B e plasmacellule perivascolari e meningei.

*Lesioni fumanti (che si espandono lentamente)*¹⁶

Queste lesioni si osservano principalmente nei pazienti con SM progressiva e mostrano un bordo di microglia attivata al bordo, mentre il centro della lesione è inattivo. Contengono pochi macrofagi al bordo che digeriscono i componenti della mielina e sono accompagnati da cellule T sparse, suggerendo un'espansione in corso nella sostanza bianca circostante.

*Lesioni croniche inattive*¹⁶

Nella sclerosi multipla di lunga data, il tipo di lesione più comune è la lesione demielinizzata cronica inattiva. Tali lesioni sono solitamente ipocellulari al centro e possono mostrare sottili guaine mieliniche sul bordo, che rappresentano una rimielinizzazione. Si trovano solo pochi macrofagi e cellule T, essendo presenti principalmente nello spazio perivascolare.

*Lesioni demielinizzanti nella sostanza grigia*¹⁶

Queste lesioni possono essere localizzate subpialmente o intracorticalmente, o sovrapporsi alla sostanza bianca (le cosiddette placche composte e le lesioni subpiali sono specifiche della malattia per la SM). Le lesioni subpiali spesso si estendono su più circonvoluzioni e solchi e possono coprire fino al 70% della corteccia in alcuni pazienti, mentre le lesioni intracorticali sono per lo più piccole e poco appariscenti

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica della SM è eterogenea e dipende dalla localizzazione delle lesioni demielinizzanti all'interno del Sistema Nervoso Centrale (SNC).

Si può manifestare con una grande varietà di sintomi e tra i più frequenti si ricordano:¹⁷

- disturbi visivi: possono includere calo della vista rapido e rilevante, di solito in un occhio, sdoppiamento della vista, movimenti non controllabili dell'occhio. Spesso questi disturbi sono accompagnati da dolore all'occhio;
- disturbi della sensibilità: sensazione di intorpidimento, formicolii, perdita di sensibilità al tatto, difficoltà a percepire il caldo e il freddo. Questi disturbi possono essere presenti nelle braccia, gambe, tronco o anche al volto;
- fatica: mancanza di energia fisica e mentale, diversa dalla stanchezza perché si presenta anche in assenza di sforzi o attività fisica e non migliora con il riposo;
- debolezza: diminuzione della forza muscolare.

Charcot, uno dei primi a descrivere la SM, sosteneva che “chi conosce la sclerosi multipla, conosce tutta la neurologia”, proprio per la vastità di manifestazioni cliniche. La compromissione della corteccia spiega anche i sintomi cognitivi della malattia, che un tempo erano considerati caratteristici solo della fase terminale della malattia. In realtà oggi sappiamo che la sostanza grigia può essere colpita già nelle prime fasi della malattia, ma il disturbo cognitivo rimane subclinico perché sono pazienti giovani con grandi capacità compensatorie; quindi, alla visita neurologica i disturbi cognitivi non vengono fuori. Infatti, bisogna fare dei test accurati per evidenziare i disturbi cognitivi nelle prime fasi di malattia

SINTOMATOLOGIA ALL'ESORDIO

Tipicamente, circa l'85% dei pazienti sperimenta un attacco iniziale, caratterizzato da un episodio imprevedibile di disfunzione neurologica causata da lesioni demielinizzanti in varie aree come: il nervo ottico, il midollo spinale, il tronco encefalico o il cervelletto o gli emisferi cerebrali.³

Le manifestazioni motorie sono i sintomi iniziali nel 30-40% dei pazienti e colpiscono quasi tutti i pazienti durante il decorso della malattia. I sintomi motori sono caratterizzati da segni piramidali (come il segno di Babinski, l'aumento dei riflessi e del clono), la paresi e la spasticità.³ Questo sintomo può manifestarsi insidiosamente come una sensazione di debolezza o intorpidimento agli arti inferiori a seguito di uno sforzo prolungato come una lunga camminata, con tendenza a recuperare dopo un periodo di riposo. In altri casi, ci può essere una presentazione subacuta con paraparesi o emiparesi. Gli arti inferiori sono i più colpiti, spesso in modo asimmetrico, mentre l'insorgenza del coinvolgimento degli arti superiori è meno comune.

La neurite ottica è il primo episodio neurologico in circa il 25% dei pazienti. Il rischio che la neurite ottica possa evolvere in una sclerosi multipla clinicamente definita aumenta con l'età, raggiungendo il 50% tra i 10 e i 15 anni dopo l'esordio clinico. La presentazione della neurite è in genere monolaterale, spesso associata o preceduta da dolore sopraorbitario e del globo oculare, con calo dell'acuità visiva spesso rapido. Il paziente riferisce spesso annebbiamento o come se guardasse attraverso vetro smerigliato. L'esame campimetrico di solito evidenzia uno scotoma centrale e in alcuni casi la papilla è pallida e atrofica.

I disturbi della sensibilità compaiono spesso all'esordio, per lesioni ai cordoni posteriori, alle vie spino-talamiche o alle zone di ingresso delle radici posteriori. Tra alcuni dei sintomi più frequenti della sclerosi multipla ci sono la riduzione o la perdita di alcune sensazioni, come il tatto, il calore e il dolore. Inoltre, pazienti con SM potrebbero descrivere una sensazione di formicolio a una mano o a un arto. Questi disturbi possono causare alterazioni nella funzionalità delle parti del corpo interessate, e quindi per esempio possono compromettere la stabilità nella camminata, se il problema sensitivo è localizzato ai piedi, mentre se il disturbo è localizzato alle mani la persona potrà avere difficoltà a scrivere, vestirsi o tenere oggetti in modo sicuro.

Nella maggior parte dei casi le parestesie non sono invalidanti e regrediscono da sole. Tuttavia, alcuni disturbi sensoriali possono comportare limitazioni nella vita quotidiana e nel lavoro, influire sulla percezione dell'identità personale e causare ansia, agitazione e depressione.¹⁸

MALATTIA CONCLAMATA

Il decorso clinico varia molto da paziente a paziente e può variare nel corso del tempo. In circa la metà dei casi si sviluppano deficit cognitivi quando le lesioni si presentano in aree cerebrali responsabili dell'elaborazione delle informazioni. I sintomi cognitivi comuni spesso includono difficoltà con: la velocità dell'elaborazione delle informazioni, la memoria episodica, l'attenzione, l'efficienza dell'elaborazione delle informazioni e la funzione esecutiva.

Con il progredire della malattia si possono anche sviluppare disturbi sfinteriali come:

- minzione imperativa, spesso associata a incontinenza;
- difficoltà a iniziare la minzione, con svuotamento incompleto della vescica. Il residuo può essere il sito di origine delle infezioni del tratto urinario.

La disfunzione di solito diventa permanente verso la fine del decorso della malattia, colpendo il 34-99% dei pazienti.

La fatigue può essere associata a ricadute, ma può anche essere una caratteristica della vita quotidiana. È importante distinguerla dai sintomi associati alla depressione, un altro problema chiave da affrontare nel malato di SM.

La depressione può essere una reazione alla diagnosi stessa di sclerosi multipla. È facile intuire come una malattia cronica come la sclerosi multipla, con le sue numerose incertezze sulla prognosi e un nome così negativo per la malattia, possa portare alla depressione. Tuttavia, la depressione può anche essere il risultato di processi patologici specifici della sclerosi multipla, che può alterare le vie neuronali responsabili del controllo emotivo.¹⁹ Nel corso della sclerosi multipla possono verificarsi cambiamenti emotivi, tra cui la depressione. Tuttavia, la gravità del disturbo non è necessariamente associata allo sviluppo della depressione; al contrario, l'insorgenza della depressione è molto comune, anche nelle persone giovani con buone condizioni neurologiche¹⁹ È molto importante diagnosticare la depressione e, se necessario, trattarla con una farmacoterapia adeguata. È stato infatti riscontrato un tasso di ideazione suicidaria più elevato nei pazienti con sclerosi multipla rispetto alla popolazione generale, e la depressione è senza

dubbio coinvolta in questo fenomeno. Inoltre, se la depressione non viene trattata, può portare a una riduzione della qualità di vita e causare altri sintomi come affaticamento, dolore e cambiamenti cognitivi.¹⁹

Infine, si possono verificare anche disfunzioni sessuali che vanno dalla diminuzione della libido all'impotenza e gli uomini con SM hanno spesso disfunzione erettile e impotenza. Le disfunzioni sessuali nella sclerosi multipla possono essere suddivise in tre tipi: primarie, secondarie e terziarie. Le disfunzioni sessuali primarie comprendono tutti i problemi direttamente correlati alle alterazioni neurologiche causate dalla sclerosi multipla che influenzano la risposta e la sensibilità sessuale.

Le disfunzioni secondarie si riferiscono ai sintomi o cambiamenti fisici legati alla sclerosi multipla che, indirettamente, influenzano la risposta sessuale. I disturbi sessuali terziari riguardano aspetti psicologici, sociali e culturali che interferiscono con il desiderio. Questi sono influenzati dai sentimenti e dagli atteggiamenti verso la propria sessualità e dai modi in cui essa viene espressa. La sclerosi multipla può alterare la percezione di sé e l'autostima, generare paure riguardo all'immagine del proprio corpo, causare perdita di fiducia e cambiamenti nel proprio ruolo in famiglia²⁰.

FENOTIPI DI MALATTIA

A seconda del decorso della malattia, si possono distinguere diversi decorsi clinici della SM:

- Sclerosi multipla recidivante-remittente (SM-RR)
- Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP)
- Sclerosi multipla secondariamente progressive (SM-SP)

Nel 1996 vennero definiti 3 possibili decorsi di malattia²¹:

- Sclerosi multipla a decorso recidivante-remittente (SM-RR)

Forma più comune di sclerosi multipla. Circa l'85% delle persone a cui viene diagnosticata per la prima volta ha questa forma, caratterizzata dall'alternanza di periodi di episodi acuti di malattia ("poussè" o "ricadute") e di guarigione completa o parziale ("remissioni"). La forma RR si divide anche in forme attive (presenza di ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza magnetica) e non attive, così come con peggioramento (evidenza di aumento della disabilità per un periodo di tempo successivo alla ricaduta) e senza peggioramento¹¹.

- Sclerosi multipla primariamente progressiva (SM-PP)

Circa il 15% delle persone affette da SM ha la forma PP. In questo caso si rileva un costante peggioramento delle funzioni neurologiche, mentre le recidive sono minime. Il progresso della malattia in questa fase è continuo, anche se possono comparire miglioramenti temporanei. Queste forme possono essere distinte in forme attive (con occasionali ricadute e/o evidenza di attività di malattia alla risonanza) o non attive, così come progressive (evidenza oggettiva di peggioramento nel tempo della malattia, con o senza ricaduta o segni di attività di malattia alla risonanza) o non progressive¹¹.

- Sclerosi multipla secondariamente progressiva (SM-SP)

Questa forma di solito segue la SM recidivante-remittente. È caratterizzata da una disabilità persistente che progredisce gradualmente nel tempo.

Nel 2013 Lublin et. Al. revisionarono il precedente lavoro del 1996 apportando modifiche significative²¹.

- Sindrome clinicamente isolata (CIS) :

La sindrome clinicamente isolata (CIS) non è stata inclusa nei descrittori clinici iniziali della SM. La CIS è ora riconosciuta come la prima presentazione clinica di una malattia che mostra caratteristiche di demielinizzazione infiammatoria che potrebbe essere la SM, ma deve ancora soddisfare i criteri di disseminazione nel tempo. L'uso delle revisioni del 2010 dei criteri diagnostici per la SM di McDonald consente, ad alcuni pazienti con un singolo episodio clinico, di essere diagnosticati con la SM sulla base del criterio di scansione unica per la disseminazione nel tempo e nello spazio, riducendo il numero di pazienti che saranno classificati come CIS.²¹

- Sindrome radiologicamente isolata (RIS)

La sindrome radiologicamente isolata (RIS) è stata utilizzata per classificare casi con anomalie alla risonanza magnetica del cervello e/o del midollo spinale coerenti con lesioni della SM (non spiegati da un'altra diagnosi) o sintomi neurologici o anomalie riscontrate all'esame neurologico. Spesso queste persone hanno eseguito una risonanza magnetica a causa di altri sintomi, come il mal di testa, nella quale sono emerse lesioni simili a quelle osservate nella SM. In particolare uno studio pubblicato nel numero di giugno 2020 sulla rivista *Annals of Neurology* ha rilevato che poco più della metà delle persone con RIS sviluppa la sclerosi multipla entro dieci anni.¹¹

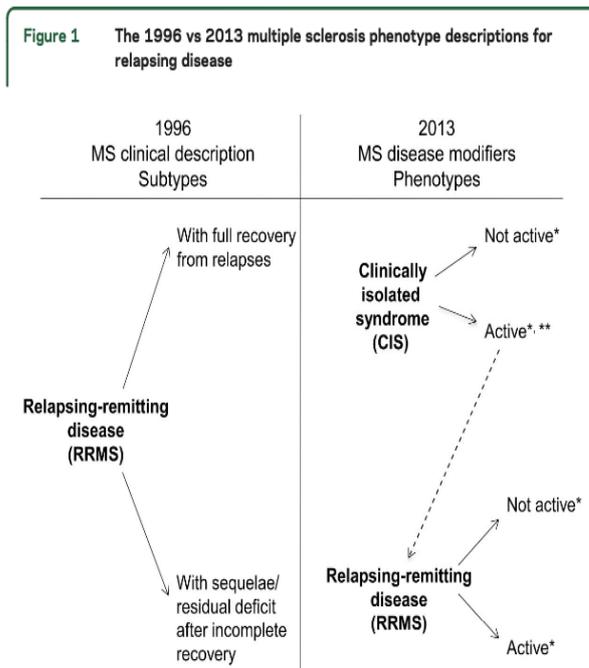
- Introduzione di descrittori addizionali di malattia quali attività di malattia e progressione di malattia: i fenotipi clinici proposti nel 1996 forniscono una descrizione statica della malattia e ne caratterizzano poco l'andamento. Un' inquadramento sulla base di attività di malattia e progressione clinica ha un impatto su scelte terapeutiche, prognosi e inclusione nei trial clinici.

L'attività di malattia riflette la presenza di infiammazione ed è definita da: evidenza clinica di ricaduta di malattia e/o comparsa alle immagini di risonanza magnetica di una nuova lesione captante contrasto nelle sequenze T1 pesate e/o comparsa o aumento delle

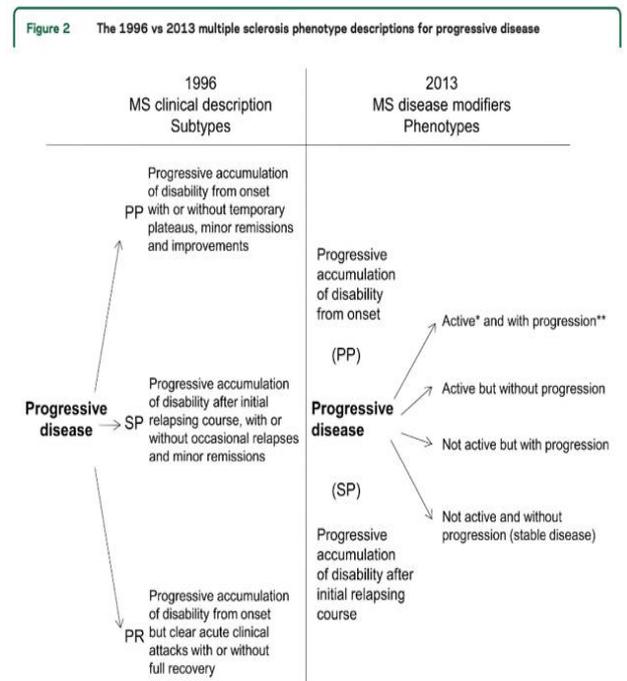
dimensioni della lesione nelle sequenze pesate in T2. Il descrittore di attività di malattia può essere applicato sia alle forme recidivanti-remittenti che a quelle progressive.

La progressione di malattia riflette il processo di neurodegenerazione, che non rappresenta un processo uniforme; infatti, la malattia può mantenersi relativamente stabile per diverso tempo. Purtroppo, l'attuale assenza di marker immunologici o di imaging specifici per la fase di progressione ne permette una valutazione esclusivamente clinica. Viene valutata per mezzo delle informazioni fornite dal paziente ed è definita da un peggioramento, confermato in un certo intervallo di tempo, della disabilità.

Figura 1 Definizione del 2013 dei fenotipi di Sm recidivante-remittente



*Activity determined by clinical relapses and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new or unequivocally enlarging T2 lesions assessed at least annually); if assessments are not available, activity is "indeterminate." **CIS, if subsequently clinically active and fulfilling current multiple sclerosis (MS) diagnostic criteria, becomes relapsing-remitting MS (RRMS).



*Activity determined by clinical relapses assessed at least annually and/or MRI activity (contrast-enhancing lesions; new and unequivocally enlarging T2 lesions). **Progression measured by clinical evaluation, assessed at least annually. If assessments are not available, activity and progression are "indeterminate." MS = multiple sclerosis; PP = primary progressive; PR = progressive relapsing; SP = secondary progressive.

CRITERI DIAGNOSTICI

Ad oggi, nessun singolo test può confermare in modo certo e inequivocabile la diagnosi di sclerosi multipla (SM). La diagnosi viene fatta dal medico sulla base dei seguenti fattori: sintomi riferiti dal paziente, esame neurologico, analisi strumentale (risonanza magnetica - potenziali evocati) e analisi biologica (sangue e liquido cerebrospinale).

I criteri diagnostici sono mutati nel tempo, i primi erano clinici, con Schumacher negli anni '60 e Poser negli anni '80, per i quali era necessaria la presenza di almeno due ricadute nel tempo per arrivare a una diagnosi clinicamente definita. Poser e al. (1983) hanno specificato che una diagnosi di SM richiede il verificarsi di due attacchi (ad es. sintomi neurologici) ognuno dei quali deve durare al minimo 24 ore, separati da almeno un mese; inoltre, gli attacchi, dovrebbero essere causati da lesioni in due distinte aree del SNC (ad es. visione offuscata e membra intorpidite). Tra gli anni '80 e 2000 con l'uso sempre più massivo della RM si sono identificate caratteristiche di imaging tipiche di questi pazienti ed è aumentata la conoscenza sul comportamento delle lesioni tipiche della SM. Tutto questo ha portato ad integrare i dati della RM con dati clinici (criterio integrato) che sono stati espressi per la prima volta da McDonald negli anni 2000 con successive revisioni, la più recente delle quali è del 2017.

Nei criteri di McDonald del 2010 venivano definite:²²

- La disseminazione spaziale può essere dimostrata da un numero di lesioni ≥ 1 evidenziate alla RM in sequenze T2 pesate in almeno due aree considerate caratteristiche di Sclerosi Multipla tra cui:
 - Periventricolare
 - Iuxtacorticale
 - Infratentoriale
 - Midollo spinale
- La disseminazione temporale può essere dimostrata da:
 - Almeno una nuova lesione alla RM nelle sequenze pesate in T2 e/o captante il mezzo di contrasto al follow-up confrontata con una scansione al baseline, indipendentemente dal timing del baseline.
 - Presenza simultanea di più lesioni captanti e non captanti asintomatiche.

Sono di seguito riportati i criteri di McDonald aggiornati alla più recente revisione²³:

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Figura 2 Criteri di McDonald del 2017 per diagnosi di SM all'esordio di malattia

Bande oligoclonali

Le linee guida sulla diagnosi e il monitoraggio della sclerosi multipla hanno subito cambiamenti globali negli ultimi decenni. I primi criteri McDonald pubblicati nel 2001 sottolineavano l'importanza dell'imaging RM, ma riconoscevano anche il ruolo della diagnostica del liquido cerebrospinale. La dimostrazione di una sintesi intratecale di immunoglobuline G è una componente aggiuntiva ben consolidata e ha una lunga tradizione nella diagnosi della sclerosi multipla recidivante-remittente. Tuttavia, il ruolo del liquido cerebrospinale per scopi diagnostici è stato piuttosto diminuito in ogni revisione dei criteri di McDonald. Nell'ultima revisione dei criteri McDonald del 2017, il rilevamento di una sintesi intratecale di immunoglobuline G come bande oligoclonali ha acquisito nuovamente un ruolo importante²⁴ Infatti, l'importanza dell'esame del liquido cerebrospinale per la diagnosi di sclerosi multipla è diminuita successivamente in ogni revisione dei criteri di McDonald fino al 2010, ma è rimasta ancora un importante test diagnostico. La dimostrazione qualitativa di due o più bande oligoclonali specifiche del liquido cerebrospinale è il metodo più sensibile per mostrare una sintesi intratecale di anticorpi IgG²⁴. Uno dei cambiamenti più importanti nei criteri McDonald rivisti nel 2017 è che le bande oligoclonali possono essere assunte come sostituto del DIT e, quindi, possono essere utilizzate per stabilire la diagnosi di sclerosi multipla dopo il primo evento

clinico e una singola risonanza magnetica cerebrale. Queste nuove implicazioni si basano su osservazioni che dimostrano che nei pazienti che soddisfacevano i criteri di DIS, la presenza aggiuntiva di bande oligoclonali ha aumentato la specificità e ha un alto valore predittivo positivo per la diagnosi di sclerosi multipla^{23,25-28}. L'analisi del liquido cerebrospinale è importante non solo per determinare le bande oligoclonali, ma anche per escludere la diagnosi differenziale valutando parametri atipici come un'elevata concentrazione proteica, la pleiocitosi con >50 cellule/μl, o la presenza di neutrofili, eosinofili, cellule atipiche.

Le alterazioni evidenziabili tramite **analisi del liquor cefalorachidiano** sono:

- Conta leucocitaria normale o lievemente aumentata (solitamente >25 cellule per cm³, prevalentemente linfociti)
- Proteine liquorali normali o lievemente aumentate (solitamente < 1g/L)
- Aumento delle IgG riferibile a produzione intratecale, variazione espressa come aumento dell'indice di link per valori > 0.69.

I criteri McDonald del 2017 includono diverse nuove raccomandazioni per ridurre il potenziale di diagnosi errate. I criteri devono essere utilizzati per i tipi di pazienti in cui sono stati eseguiti gli studi di validazione, in particolare quei pazienti che presentano sindromi demielinizzanti tipiche. Gli autori dei criteri McDonald del 2017 sottolineano la sua applicazione solo nelle sindromi tipiche della demielinizzazione correlata alla SM (Figura 3).²⁷

Sindromi cliniche tipiche e atipiche della demielinizzazione correlata alla sclerosi multipla (SM)

Typical for MS	Atypical for MS
Unilateral optic neuritis, mild and with partial or full recovery	Bilateral optic neuritis; severe optic neuritis; poor recovery from optic neuritis
Diplopia due to internuclear ophthalmoplegia	Headache, with or without diplopia or visual obscuration
Facial sensory loss or trigeminal neuralgia in young patient	Acute or subacute cognitive impairment
Cerebellar syndromes that include ataxia and nystagmus	Dizziness or vertigo without brainstem or cerebellar findings
Sensory impairment or motor weakness localizing to the spinal cord, with partial or full recovery	Sensory loss in extremities without a clear CNS pattern
	Complete transverse myelopathy

Figura 3 Sindromi cliniche tipiche e atipiche della demielinizzazione correlata alla sclerosi multipla (SM)

Gli autori dei criteri McDonald del 2017 sottolineano la sua applicazione solo nelle sindromi tipiche della demielinizzazione correlata alla SM (Tabella 2). Studi di convalida per determinare la sensibilità e la specificità dei criteri diagnostici per la SM, compresi i criteri del 2017, comprendevano pazienti con queste specifiche presentazioni cliniche. Ciononostante, gli studi indicano che i disturbi più frequenti scambiati per la SM erano diagnosi come i disturbi neurologici funzionali e l'emicrania, in cui le presentazioni tipiche della demielinizzazione correlata alla SM sono improbabili.²⁹⁻³²

Mentre i criteri McDonald del 2017 integrano le questioni relative alla diagnosi errata della SM e incorporano raccomandazioni specifiche per la sua prevenzione in modo più evidente rispetto ai criteri precedenti, l'interpretazione delle valutazioni cliniche e radiologiche da cui dipendono questi criteri continuerà a consentire diagnosi errate. Nei pazienti con presentazioni cliniche atipiche, i criteri McDonald rivisti potrebbero non essere prontamente applicati. In tali situazioni, è prudente un'ulteriore valutazione o monitoraggio piuttosto che una diagnosi immediata di SM.

Table 2 Recommendations for prevention of multiple sclerosis (MS) misdiagnosis when applying 2017 McDonald criteria

Typical demyelinating syndromes
MS diagnostic criteria should be applied only in the typical demyelinating syndromes in which they have been validated
Caution should be taken in patients over 50 years old (or under 11) and in non-Caucasian populations
Continue to consider a broad differential diagnosis, with vigilance for red flags, even in patients with typical syndromes
Use of prior symptoms for fulfillment of DIT criteria
Objective evidence on neurologic examination or as the result of paradiagnostic testing (VEP, MRI, OCT) must corroborate symptoms
Objective evidence specific for CNS demyelination, such as internuclear ophthalmoplegia or afferent pupillary defect, is preferred over nonspecific evidence such as hyperreflexia
MRI lesions and their characteristics
Juxtacortical lesions must abut the cortex, without intervening white matter
Periventricular lesions must abut the ventricles, without intervening white matter
Lesions should be 3 mm or larger in diameter
Small punctate lesions should not be used to fulfill MRI criteria
Use of intracortical and subpial cortical lesions to fulfill criteria should be restricted to experienced imaging centers
Symptomatic MRI lesions for fulfillment of DIS and DIT
In patients with monophasic syndrome of a single symptomatic brainstem or spinal cord lesion where only 1 additional MRI DIS region is satisfied, consider awaiting appearance of an additional MRI lesion or additional clinical event to meet DIS criteria, especially when comorbidities are present
CSF evaluation
CSF evaluation is recommended before finalizing a diagnosis of PPMS
OCB restricted to the CSF should be used with caution in the presence of high numbers of polymorphonuclear cells or highly elevated protein
Positive OCB should be used to substitute for DIT criteria only in patients younger than 50 presenting with optic neuritis, brainstem, or spinal cord syndromes typical for MS, and without evidence of another inflammatory CNS condition
If CSF is negative for findings typical of MS, a diagnosis of MS should be made with caution
Abbreviations: DIS = dissemination in space; DIT = dissemination in time; OCB = oligoclonal bands; OCT = optical coherence tomography; PPMS = primary progressive multiple sclerosis; VEP = visual evoked potentials.

Figura 4 Evidenzia le raccomandazioni che possono prevenire diagnosi errate di Sm nell'applicazione dei criteri di McDonald del 2017

MRI encefalo e midollo spinale

La RM è stata sempre più utilizzata per supportare la diagnosi di SM e per cercare eventuali caratteristiche atipiche che suggeriscano una diagnosi alternativa. La risonanza magnetica cerebrale e del midollo spinale viene utilizzata per determinare la disseminazione nello spazio (DIS) e la disseminazione nel tempo (DIT) nei pazienti. ¹

Con “**disseminazione nello spazio**” si intende la disseminazione delle lesioni in diverse

sedi anatomiche all'interno del SNC e questo indica un processo multifocale.

Invece con “**disseminazione nel tempo**” è definita dalla presenza di almeno due episodi compatibili con sofferenza focale del SNC separati da almeno un mese di distanza; la sintomatologia deve essere presente per almeno 24 ore in assenza di febbre: per esempio lo vediamo clinicamente nelle forme a ricaduta-remissione quando il paziente ha un primo episodio clinico, come una neurite ottica, che poi si risolve e a distanza di uno o due anni ha un secondo episodio, per esempio una diplopia. Aspettare di definire la disseminazione nel tempo, seguendo il paziente clinicamente, può portare a una diagnosi clinica.

Lesioni visibili alla RM³³

Le lesioni della sclerosi multipla si sviluppano tipicamente in entrambi gli emisferi, ma la loro distribuzione è spesso leggermente asimmetrica nelle fasi iniziali. Lesioni della sclerosi multipla tendono a colpire specifiche regioni della sostanza bianca, come la sostanza bianca periventricolare e iuxtacorticale, il corpo calloso, le aree infratentoriali (in particolare il ponte e il cervelletto) e il midollo spinale (preferenzialmente il segmento cervicale).

Lesioni periventricolari³³

Una lesione periventricolare è definita come una lesione T2 iperintensa della sostanza bianca cerebrale a diretto contatto con i ventricoli laterali.

Le lesioni adiacenti (che toccano) i ventricoli e localizzate nel corpo calloso sono incluse in questa definizione. Un'eccezione a questa definizione è una lesione che confina con i ventricoli laterali ma è localizzata nella sostanza grigia profonda (ad esempio nucleo caudato o talamo). Le lesioni della sclerosi multipla periventricolare sono tipicamente distribuite lungo le vene midollari profonde (perivascolari), avendo quindi l'asse principale perpendicolare ai ventricoli laterali. Hanno una forma ovoidale sul piano assiale e sono generalmente definite "dita di Dawson".

Le sequenze T2 FLAIR (preferibilmente 3D) hanno un'elevata sensibilità nel rilevare lesioni periventricolari e nel distinguere lesioni da spazi perivascolari allargati³⁴.

Le lesioni localizzate vicino ai ventricoli laterali si trovano in diverse altre condizioni neurologiche, tra cui l'emivernia, la malattia ischemica dei piccoli vasi³⁴, i disturbi dello

spettro della neuromielite ottica e la malattia anti-MOG-IgG . Generalmente, in queste condizioni, le lesioni non confinano con i ventricoli e non sono orientate con l'asse lungo perpendicolare ai ventricoli o nel corpo calloso. Un errore comune che contribuisce a una diagnosi errata è l'errata classificazione delle lesioni della sostanza bianca che sono vicine, ma di fatto separate dalla superficie ventricolare da sostanza bianca dall'aspetto normale, come periventricolari.³⁵ Le lesioni che toccano il terzo e il quarto ventricolo e le lesioni del mesencefalo che toccano l'acquedotto cerebrale non devono essere conteggiate come periventricolari. Infine particolare attenzione deve essere prestata alla morfologia della lesione. Le lesioni della sclerosi multipla hanno spesso una forma ovoidale/rotonda, mentre le iperintensità lineari simili a placche parallele al corpo dei ventricoli laterali ('bande periventricolari' o 'alone') non devono essere considerate indicative di sclerosi multipla.

Lesioni corticali o iuxacorticali³³

Una lesione iuxtacorticale è definita come una lesione iperintensa in T2.

Il modo migliore per rilevarli è usare una sequenza T2 FLAIR (preferibilmente 3D)³⁶⁻³⁸. Nella sclerosi multipla, le lesioni iuxtacorticali coinvolgono tipicamente le fibre U e possono essere localizzate in tutti i lobi cerebrali e nel cervelletto.

Le lesioni vicine alla corteccia possono verificarsi con l'invecchiamento e in altre malattie neurologiche, tra cui l'emicrania e malattia ischemica dei piccoli vasi. Tuttavia, in queste condizioni, le lesioni sono tipicamente nella sostanza bianca profonda con un bordo di sostanza bianca che le separa dalla corteccia. È importante sottolineare che le fibre U sono generalmente risparmiate dall'ipossia e dalle malattie cerebrovascolari, poiché queste fibre sono ben vascolarizzate sia dai rami corticali che dalle arterie midollari.

L'imaging delle lesioni corticali nella sclerosi multipla è impegnativo a causa di problemi tecnici e delle loro caratteristiche patologiche (cioè la maggior parte di esse coinvolge solo gli strati più superficiali e meno mielinizzati della corteccia).

Una lesione confinata alla corteccia è chiamata intracorticale. Diversi tipi di lesioni intracorticali sono stati descritti istopatologicamente³⁹ :

- Le lesioni di tipo I sono lesioni cortico-sottocorticali che colpiscono sia la sostanza grigia che la sostanza bianca

- Le lesioni di tipo II sono piccole lesioni intracorticali perivenose che non interessano la sostanza bianca o la superficie piaie. Tali lesioni che coinvolgono sia la corteccia che la sostanza bianca iuxtacorticale sono chiamate leucocorticali
- Le lesioni di tipo III sono caratterizzate da demielinizzazione che si estende verso l'interno dalla superficie piaie del cervello (demyelinizzazione subpiaie) e sono il tipo più frequente di lesioni corticali.
- Le lesioni di tipo IV sono costituite da lesioni che si estendono per tutta la larghezza corticale ma senza oltrepassare il confine con la sostanza bianca.

Sulla base della loro morfologia alla risonanza magnetica, le lesioni corticali sono state anche sottoclassificate per forma come curvilinee/vermiformi (lesioni che seguono il contorno delle pieghe sulcali e rotatorie), ovali o a forma di cuneo ^{40,41}. Da notare che le lesioni curvilinee/vermiformi sono descritte solo nella sclerosi multipla. Gli attuali criteri diagnostici (Thompson et al., 2018) e le linee guida ⁴² per la diagnosi di sclerosi multipla riconoscono che gli scanner MRI clinici (ad es. forza 1,5 T e 3,0 T) non possono distinguere in modo affidabile tra lesioni intracorticali, leucocorticali e iuxtacorticali.

Per aumentare la sensibilità nell'identificazione di queste lesioni i radiologi devono usare sequenze dedicate. Con l'uso di sequenza DIR la probabilità di vedere le lesioni aumenta fino a cinque volte.

Lesioni infratentoriali³³

Una lesione infratentoriale è definita come una lesione iperintensa in T2 nel tronco encefalico, nei peduncoli cerebellari o nel cervelletto. Queste lesioni si verificano comunemente vicino alla superficie, o quando sono più centrali di solito hanno una forma ovoidale/rotonda, ad esempio lungo il tratto trigemino. Nel ponte, la maggior parte delle lesioni sono contigue alle cisterne o coinvolgono il pavimento del quarto ventricolo (spesso interessando il fascicolo longitudinale mediale), la superficie pontina e la zona di ingresso della radice trigeminale pontina (tratto trigeminale intrapontino), regioni ricche di mielina e vicine al liquido cerebrospinale. Le lesioni pontine si verificano frequentemente anche nella malattia ischemica dei piccoli vasi. Tuttavia, le alterazioni

ischemiche associate alle malattie vascolari e all'ipoperfusione tendono a coinvolgere il ponte centrale lungo le fibre pontine trasversali, che corrisponde a una zona di confine vascolare, irrorata da diverse arterie penetranti che originano dalle arterie basilari e cerebellari superiori³⁴, mentre le lesioni da sclerosi multipla sono solitamente localizzate alla periferia del ponte. Nel mesencefalo, le lesioni della sclerosi multipla sono spesso localizzate nei peduncoli cerebrali e vicino alla sostanza grigia periacqueduttale, mentre nel midollo allungato hanno tipicamente una posizione paramediana uni- o bilaterale.

Lesioni del midollo spinale

Le lesioni del midollo spinale della sclerosi multipla sono spesso multiple. Sono iperintense su sequenze T2-pesate e possono verificarsi lungo l'intero midollo spinale (cervicale, toracico o lombare), sebbene la porzione cervicale sia più frequentemente coinvolta.⁴³⁻⁴⁶ Per essere sicuri che non si tratti di artefatti, le lesioni devono essere identificabili su almeno due sequenze o su due piani.

Per essere considerate a supporto di una diagnosi di sclerosi multipla, le lesioni del midollo spinale devono essere focali, con bordo chiaramente demarcato a forma di sigaro nelle immagini sagittali e a forma di cuneo nelle immagini assiali.⁴³

Le lesioni della sclerosi multipla sono spesso piccole (ma almeno 3 mm), coprono meno di due segmenti vertebrali e di solito meno della metà dell'area del midollo spinale.^{43,44,46,47} Nelle immagini assiali, la maggior parte delle lesioni sono localizzate nella periferia del midollo spinale, principalmente nelle colonne laterali o dorsali, ma possono interessare la sostanza bianca anteriore e la sostanza grigia centrale.

Le lesioni focali strettamente confinate alla sostanza grigia sono insolite nella sclerosi multipla. Le lesioni del midollo spinale non si osservano con il normale invecchiamento o nella maggior parte dei disturbi neurologici comuni, come l'emicrania e le malattie cerebrovascolari⁴³. Le lesioni del midollo spinale possono verificarsi in alcune condizioni come la mielopatia spondilotica o quando sono presenti fistole durali o malformazioni arterovenose.

Il riscontro di lesioni multiple del midollo spinale a segmento corto è altamente specifico per la sclerosi multipla e solo raramente si verifica in altre malattie infiammatorie del SNC come malattia la anti-MOG-IgG, l'encefalomielite acuta disseminata, infezioni (ad es. sifilide), neoplasie, disturbi tossici, metabolici ed ereditari.^{46,48}

Lesioni del nervo ottico

Il nervo ottico è una sede tipica di lesione nei pazienti con CIS. In RM occorre un protocollo dedicato allo studio del nervo ottico, perché è difficile valutarlo con il protocollo standard usato per l'encefalo: il nervo ottico è circondato da una guaina e una grossa quantità di tessuto adiposo infraorbitario che rende difficile l'identificazione delle lesioni sia sulle sequenze T2 che su quelle T1 post contrasto.

Aiuta eseguire le sequenze T2 con abbattimento del segnale del grasso con risoluzione submillimetrica nel piano (idealmente 0,5 mm × 0,5 mm o superiore) e spessore della fetta di ≤3 mm. Le tipiche lesioni acute del nervo ottico sono caratterizzate da una iperintensità in T2, gonfiore associato del nervo ottico e miglioramento del contrasto. Tuttavia, questi risultati non sono specifici della sclerosi multipla, poiché possono verificarsi in altre condizioni infiammatorie, tra cui i disturbi dello spettro della neuromielite ottica, le malattie ischemiche o infettive. Le lesioni post-acute o croniche presentano atrofia e iperintensità in T2. I campanelli d'allarme per il nervo ottico includono: coinvolgimento del nervo ottico posteriore che include anche il chiasma, , coinvolgimento simultaneo bilaterale del nervo ottico e una lesione lunga del nervo ottico, indicativa di disturbi dello spettro della neuromielite ottica e in particolare della malattia anti-MOG-IgG.

Potenziali evocati

Si tratta di un test neurofisiologico non invasivo e indolore che registra il tempo impiegato dal sistema nervoso centrale per ricevere, registrare e interpretare gli stimoli nervosi provenienti dagli organi sensoriali (occhi, orecchie, tatto).

Per eseguire questo test, piccoli elettrodi di superficie (simili a quelli utilizzati nell'elettroencefalogramma) vengono posizionati sulla testa del paziente per registrare le onde cerebrali ottenute in risposta agli stimoli. In presenza di una perdita di mielina, la trasmissione dei messaggi lungo la via sensitiva (visiva, uditiva o tattile) risulta rallentata.

Le registrazioni dei potenziali evocati consentono di identificare la sede del rallentamento, dalle strutture periferiche a quelle intermedie (ad esempio, il midollo spinale) fino alle regioni cerebrali responsabili della ricezione e dell'elaborazione degli impulsi sensoriali.

Esami del sangue

A volte una patologia sistemica (p. es., il lupus eritematoso sistemico) o infettiva (p. es., la malattia di Lyme) possono mimare la sclerosi multipla e devono essere escluse mediante esami ematici specifici. Esami del sangue per misurare gli anticorpi IgG specifici del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (anticorpi anti-acquaporina-4 [conosciuti anche come NMO-IgG (neuromyelitis optica)] e anticorpi anti-MOG [myelin oligodendrocyte glycoprotein]) possono essere effettuati per differenziare tale patologia dalla sclerosi multipla.⁴⁹

PROGNOSI

I **fattori prognostici positivi** sono i seguenti: sesso femminile, età di esordio della malattia compresa tra i 20 e i 40 anni, esordio caratterizzato da neurite ottica o sintomi sensitivi e forma clinica RR.

Sono **fattori prognostici negativi**, invece: sesso maschile, età di esordio della malattia inferiore a 20 anni o superiore a 40 anni, esordio caratterizzato da sintomi e segni cerebellari, piramidali, troncali, psichici, urinari, o presentazione polisintomatica e forma clinica cronica progressiva

Oltre ai fattori prognostici è importante pensare anche a un modello di valutazione della risposta alla terapia non basato solo sulla visita del paziente, ma anche sul monitoraggio in RM. In modo da poter valutare se il farmaco stabilizza l'esame neurologico del paziente e il suo quadro di RM.

Dal punto di vista neuroradiologico i fattori associati ad una peggior prognosi sono:

- Maggiore numero e/o volume delle lesioni iperintense in T2
- Lesioni infratentoriali
- Lesioni a livello del midollo spinale
- Nuove lesioni iperintense in T2 sviluppate entro 5 anni dall'esordio

TERAPIA

Attualmente l'approccio terapeutico si compone di diversi tipi di intervento:

- Farmaci per l'attacco acuto
- Disease-modifying treatments (DMT) nella terapia a lungo termine
- Terapie sintomatiche
- Terapie riabilitative
- Terapie di supporto psicologico

Terapia dell'attacco acuto

Le terapie dell'attacco si usano in presenza di ricadute e si basano sull'uso dei farmaci steroidei (cortisonici), in particolare del metilprednisolone, sfruttandone

l'effetto antinfiammatorio. Gli steroidi possono essere somministrati per via orale (compresse), o con iniezioni in muscolo o in vena, sotto forma di fleboclisi. Quest'ultima è la modalità di assunzione più frequentemente utilizzata (in genere 500 o 1.000 mg di metilprednisolone per 3-5 giorni). Talvolta, a questo trattamento in vena, segue un breve periodo di terapia steroidea per bocca. Molti studi clinici hanno dimostrato che gli steroidi abbreviano la durata degli attacchi e ne riducono la gravità, ma la risposta al cortisone varia da individuo a individuo e da ricaduta a ricaduta.⁵⁰

DMT (disease modifying treatments)

Le terapie modificanti la malattia modificano il decorso della SM attraverso la soppressione o la modulazione della funzione immunitaria. Esercitano attività antinfiammatoria principalmente nella fase recidivante della SM⁵¹.

Il primo DMT reso disponibile fu l'Interferone beta-1b, approvato dall'FDA nel 1993; da allora l'offerta di soluzioni terapeutiche si è ampliata.

Tutti i farmaci attualmente sul mercato, sono in grado di influenzare la componente infiammatoria del processo patologico, predominante nelle prime fasi di malattia, quando il decorso è RR, mentre al momento non disponiamo di molecole in grado di contrastare efficacemente la neurodegenerazione che predomina nelle fasi progressive.⁵²

L'emergere di terapie ad alta efficacia per la sclerosi multipla (SM), che colpiscono l'infiammazione in modo più efficace rispetto alle tradizionali terapie modificanti la malattia, ha portato a uno spostamento nella gestione della SM verso il raggiungimento della valutazione dei risultati nota come nessuna evidenza di attività della malattia (NEDA).

La definizione NEDA più comune, denominata NEDA-3, è un composito di tre misure correlate dell'attività della malattia:

- nessuna recidiva clinica: per ricaduta clinica ci si riferisce a un sintomo nuovo o ricorrente di durata maggiore di 24 ore, non preceduto da febbre e dopo un periodo di 30 giorni di stabilità o miglioramento clinico
- nessuna progressione della disabilità: come definito dall'assenza di aumento del punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale)

- nessuna attività radiologica: per attività si intende la presenza di più di una nuova lesione e/o aumento di volume delle lesioni T2 e/o lesioni captanti Gadolinio, durante un periodo di tempo specificato, di solito 3-12 mesi

NEDA è stato spesso utilizzato come endpoint composito negli studi clinici, ma c'è un crescente interesse per il suo utilizzo come strumento di valutazione per aiutare i pazienti e gli operatori sanitari a prendere decisioni terapeutiche in clinica. Aumentare la consapevolezza sulla NEDA può quindi aiutare i pazienti e i medici a prendere decisioni più informate sulla gestione della SM e migliorare la cura complessiva della SM.⁵³

I recenti progressi nella sclerosi multipla (SM) hanno portato allo sviluppo di nuovi trattamenti, noti come terapie ad alta efficacia. Rispetto ai trattamenti precedenti, le terapie ad alta efficacia sono migliori nel gestire l'infiammazione visibile del sistema nervoso centrale, una delle principali cause di peggioramento precoce dei sintomi nelle persone che vivono con la SM.

Le terapie ad alta efficacia (HET; natalizumab, alemtuzumab, cladribine, ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab, rituximab utilizzate off-label), che possono essere classificate in modo diverso a seconda dello studio, si distinguono dalle DMT a bassa e moderata efficacia (glatiramer acetato, interferone beta, teriflunomide, dimetilfumarato, modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato) perché sembrano avere un impatto più robusto sull'infiammazione⁵⁴. Ciò ha portato a uno spostamento nella gestione della malattia verso il raggiungimento della valutazione dell'esito nota come nessuna evidenza di attività della malattia (NEDA).

I DMT possono essere suddivisi in due classi:

- Farmaci di prima linea: prevalentemente ad azione immunomodulante, caratterizzati da un miglior profilo di sicurezza;
 - Interferone beta 1 a (Avonex, Rebiff, Plegridy)
 - Glatiramer acetato (Copaxone)
 - Dimetilfumarato (Tecfidera)
 - Teriflunomide (Aubagio)
 - Azatioprina

- Farmaci di seconda linea: prevalentemente ad azione immunosoppressiva, caratterizzati da maggiore efficacia;
 - Fingolimod (Gylenia)
 - Natalizumab (Tysabri)
 - Alemtuzumab (Lemtrada)
 - Ocrelizumab (Ocrevus)
 - Mitoxantrone (Ralenova)
 - Ciclofosfamide (Endoxan)
 - Cladribina (Mavenclad)

Nel momento in cui il clinico decide di iniziare un DMT, deve operare una scelta tra un approccio a scalare (“escalating”) o di induzione (“induction”).⁵²

L’approccio a scalare consiste nell’iniziare con un trattamento di prima linea – inteso generalmente come terapia a efficacia moderata ed elevata sicurezza – e passare a un trattamento di seconda linea (più efficace ma anche meno sicuro in termini di effetti collaterali e possibili rischi) nel caso di risposta terapeutica insoddisfacente.⁵²

L’approccio induttivo (induction therapy) ha invece lo scopo di resettare il sistema immunitario del paziente mediante deplezione dei cloni patogenetici autoreattivi ed il successivo ripristino di uno stato di immunoregolazione. Questo può essere ottenuto con farmaci in grado di portare ad una intensa ma breve immunosoppressione selettiva (cladribina) o non selettiva (alemtuzumab, mitoxantrone), oppure ottenuto con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche.⁵⁵

Le principali caratteristiche di questa strategia sono:

- breve durata della terapia
- efficacia elevata
- effetto irreversibile
- rischio di eventi avversi elevato, ma di breve durata
- rebound meno comune
- possibilità di intraprendere una gravidanza dopo l’immunoricostituzione
- migliore risposta ad eventuali vaccinazioni

Ad oggi le DMT non sono approvate per tutti i fenotipi di malattia, bensì solo per le forme caratterizzate da una maggiore componente infiammatoria, ovvero le forme RR e SP con attività. Nella forma PP, dove domina la componente neurodegenerativa, l'unico farmaco ad oggi approvato è l'Ocrelizumab, che sembrerebbe avere un'attività anche nel rallentare la progressione di malattia. Mentre siponimod è approvato per le forme SP.

DMT e forma progressiva

La sclerosi multipla primaria progressiva rappresenta il 10-15% della popolazione complessiva con SM. Il decorso di questa malattia differisce da quelli delle forme recidivante-remittente e secondariamente progressive della sclerosi multipla in quanto la progressione consiste principalmente in un graduale peggioramento della disabilità neurologica dall'esordio dei sintomi, sebbene possano verificarsi recidive.⁵⁶

I linfociti B contribuiscono alla patogenesi della sclerosi multipla, compresa la forma primaria progressiva. Sebbene i meccanismi di danno tissutale nella sclerosi multipla siano incerti, le cellule B possono influenzare la patogenesi attraverso la presentazione dell'antigene, produzione di autoanticorpi,^{57 58} o secrezione di citochine

Un recente studio placebo-controllato con Ocrelizumab, ha dimostrato che l'uso di questo farmaco è in grado di ridurre il rischio di progressione della disabilità rispetto al placebo e ha portato alla prima approvazione di un DMT per la SM-PP.⁵⁹

In questo studio di fase 3, sono stati assegnati in modo casuale 732 pazienti con sclerosi multipla primaria progressiva in un rapporto 2:1 a ricevere ocrelizumab per via endovenosa (600 mg) o placebo ogni 24 settimane per almeno 120 settimane e fino a quando non si fosse verificato un numero prespecificato di eventi confermati di progressione della disabilità. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 12 settimane in un'analisi del tempo all'evento. La percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 12 settimane (endpoint primario) è stata del 32,9% con ocrelizumab rispetto al 39,3% con placebo (hazard ratio, 0,76; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 0,59 a 0,98; riduzione del rischio relativo, 24%; P=0,03). La percentuale di pazienti con progressione della disabilità confermata a 24 settimane (primo endpoint secondario nella gerarchia dell'analisi) è stata del 29,6% con ocrelizumab e del 35,7% con placebo (hazard ratio, 0,75; IC 95%, da 0,58 a 0,98; riduzione del rischio relativo, 25%; P=0,04). Si è concluso che tra i pazienti con sclerosi multipla primaria progressiva, ocrelizumab è stato associato a tassi più bassi di progressione clinica e alla risonanza magnetica rispetto al placebo⁵⁹

Nel complesso, i risultati indicano che i DMT, che agiscono principalmente sul sistema immunitario adattativo, sono meno efficaci nella malattia progressiva rispetto alla SMRR, ma il trattamento con DMT anti-CD20 dovrebbe essere preso in considerazione, soprattutto nei pazienti con una breve durata della malattia e/o segni di infiammazione attiva alla risonanza magnetica.⁵⁹

Terapia sintomatica

- Il Trattamento delle **ricadute** prevede:
 1. Metilprednisolone EV da 500 mg a 1000 mg EV 1 volta/die per 3-5 giorni.
 2. Meno comunemente, prednisone 1250 mg per via orale al giorno (p. es., 625 mg per via orale 2 volte/die o 1250 mg per via orale 1 volta/die) da 3 a 5 giorni.

Se non risponde al cortisone si può ricorrere a plasmateresi.

- La **spasticità** viene trattata con dosi crescenti di baclofen o di tizanidina. Esercizi di mobilizzazione e di rieducazione alla deambulazione possono essere d'aiuto in caso di deficit di forza e di spasticità degli arti.⁴⁹
- I **problemi di deambulazione** possono essere trattati con 4-aminopiridina a rilascio prolungato (dalfampridina).⁴⁹
- Le **parestesie dolorose** sono di solito trattate con gabapentin da 100 a 800 mg per via orale 3 volte/die o pregabalin 25-150 mg per via orale 2 volte/die; farmaci alternativi sono gli antidepressivi triciclici (p. es., amitriptilina 25-75 mg per via orale prima di coricarsi, desipramina 25-100 mg per via orale prima di coricarsi se l'amitriptilina produce effetti anticolinergici non tollerabili), la carbamazepina 200 mg per via orale 3 volte/die come altri anticonvulsivanti e gli oppiacei.⁴⁹
- Per la **fatigue** : di solito si inizia terapia con Amantidina, se non è efficace si passa a 4-aminopiridina che sembra essere il più efficace. In alternativa si possono usare Modafenil e Biotina.
- Per la **minzione imperiosa** si possono usare : oxibutina e imipramina

- Per le **turbe della sfera sessuale**: principalmente turbe dell'erezione, dovute a lesioni midollari, si usa Sildenafil
- La **stipsi** può essere trattata con emollienti delle feci o lassativi, assunti regolarmente.
- L'**astenia** può essere trattata con amantadina modafinil, armodafinil o amfetamina a rilascio prolungato.
- **Tremore**: il tremore associato alla sclerosi multipla è difficile da trattare. La terapia empirica con clonazepam (da 0,5 mg a 2 mg 1 volta/die) o gabapentin (da 600 mg a 1800 mg/die in dosi frazionate) può aiutare. Nei casi più gravi, l'iniezione di tossina botulinica può aiutar⁴⁹
- Non sono attualmente disponibili opzioni terapeutiche efficaci nella gestione del **deterioramento cognitivo**, sebbene questo sia molto frequente. È possibile che la performance cognitiva possa essere stabilizzata tramite associazione di alcuni DMT (tra cui Interferone beta, Natalizumab e Fingolimod) e la riabilitazione cognitiva.⁶⁰

SM AGGRESSIVA

Un decorso più aggressivo della SM è stato associato a una varietà di fattori clinici e paraclinici. I pazienti di sesso maschile e afroamericani/neri o ispanici, che hanno un'età di esordio più avanzata, che hanno frequenti ricadute con scarso recupero (in particolare con coinvolgimento motorio, cerebellare e sfinterico) o che hanno evidenza di disfunzione cognitiva precoce sembrano essere a rischio di fenotipi più invalidanti di SM [1-6]. Inoltre, l'elevato carico di lesioni alla risonanza magnetica per immagini (MRI), la posizione della lesione (tronco encefalico, cervelletto, midollo spinale), lo sviluppo di nuove lesioni nei primi anni dopo l'insorgenza dei sintomi, i cambiamenti precoci della tomografia a coerenza ottica (OCT) e la presenza di bande oligoclonali possono aumentare il rischio di una sclerosi multipla più aggressiva.⁶¹

Le definizioni di sclerosi multipla aggressiva variano, in parte considerevolmente, per quanto riguarda i parametri da valutare (oltre all'EDSS, anche le recidive, i dati della risonanza magnetica, la risposta alla terapia e il tempo di follow-up necessario):⁶²

- **Freedman e Rush (2016) /Díaz et al. (2019)**⁶³ (secondo questa definizione è necessario il soddisfacimento di almeno un criterio entro i primi 5 anni dalla sclerosi multipla): ≥ 2 recidive con recupero incompleto entro 12 mesi; ≥ 2 RM con T nuova o in aumento₂ lesioni o lesioni che aumentano il gadolinio (GD+) durante 12 mesi di trattamento con DMT; nessun effetto del trattamento durante il primo anno di DMT; e EDSS confermata ≥ 4.0 dopo 5 anni dall'insorgenza della malattia.
- **Gholipour et al. (2011) / Menon et al. (2017)**⁶⁴: EDSS confermato ≥ 6.0 dopo 5 anni dall'insorgenza dei sintomi.
- **Spelman et al. (2020)**⁶⁵[sclerosi multipla altamente attiva (HA); abbiamo considerato il soddisfacimento di qualsiasi indicazione HAMS entro i primi 5 anni come comparatore aggressivo della sclerosi multipla]: ≥ 2 recidive entro 12 mesi; ≥ 1 lesione(i) GD+; e ≥ 9 T₂ lesioni (non utilizzato dal ≥ 9 / <9 T₂ non valutabile).
- **Tintore et al. (2019)/Malpas et al. (2020)**⁶⁶: EDSS confermata ≥ 6.0 entro 10 anni dall'insorgenza dei sintomi; e SMRR: come criterio di inclusione nello studio, non fa parte della definizione di sclerosi multipla aggressiva.

Il termine "sclerosi multipla aggressiva" o "sclerosi multipla altamente attiva" è usato in modo diverso in letteratura e non esiste alcun accordo tra gli esperti di sclerosi multipla sui criteri. L'uso del termine dovrebbe essere attentamente considerato, tenendo conto del

fatto che c'è poca sovrapposizione tra le definizioni note per la sclerosi multipla aggressiva, anche quando viene utilizzato lo stesso set di dati.⁶² Sebbene possa essere plausibile distinguere tra una recidiva (a breve termine) e una sclerosi multipla altamente attiva basata sulla risonanza magnetica e una sclerosi multipla aggressiva a lungo termine basata su EDSS, si ritiene che gli esiti rilevanti per il paziente, come la capacità di lavorare, possano affinare la significatività della definizione.⁶² E' necessario identificare precocemente i pazienti con rapida progressione della malattia dovuta a fattori di rischio (sclerosi multipla aggressiva) e inoltre c'è la necessità di avere risultati a lungo termine che convalidino quali pazienti hanno un alto grado di disabilità o decorso maligno, ad esempio misurati da EDSS, come in Tintore et al. (2019) e Malpas *et al.* (2020). In terzo luogo, è necessario valutare continuamente la gravità della malattia (sclerosi multipla altamente attiva).

DMT DI MAGGIOR EFFICACIA

Al momento, non è chiaro quale sia l'approccio terapeutico migliore, soprattutto all'inizio della SM. Tradizionalmente, l'approccio terapeutico di escalation è stato utilizzato ed è ancora una pratica comune tra i medici. Con questo approccio, i pazienti vengono avviati a terapie modificanti la malattia (DMT) con moderata efficacia sull'attività infiammatoria e rimangono in trattamento con questa DMT fino a quando non vi è evidenza di una nuova attività clinica o radiologica. Tuttavia, con i progressi nel trattamento della SM, ci sono ora diversi agenti che sembrano avere un impatto maggiore sull'infiammazione (classificata come ad alta efficacia) rispetto alle terapie moderatamente efficaci. Pertanto, negli ultimi anni c'è stato molto interesse a prendere in considerazione l'inizio precoce di trattamenti ad alta efficacia nella SM, noto anche come approccio aggressivo precoce.⁶¹

C'è una scarsità di linee guida basate sull'evidenza per determinare quale strategia/approccio terapeutico sia il migliore per i pazienti con SM. Sebbene gli studi clinici abbiano dimostrato che l'efficacia delle terapie per la SM varia, ciò non si traduce necessariamente nelle stesse differenze di efficacia nel mondo reale. Alcune informazioni sull'efficacia nel mondo reale sono state ottenute da studi osservazionali, brevi studi randomizzati controllati, meta-analisi e ricerche comparative sull'efficacia, ma anche questi presentano dei limiti.⁶¹

Il gold standard per valutare l'efficacia di un farmaco è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Tuttavia, l'inclusione di un braccio placebo negli studi clinici odierni che studiano l'effetto di una DMT sull'attività della malattia non è più considerata etica, data l'abbondanza di terapie attualmente disponibili per trattare efficacemente le forme recidivanti di SM.^{61,67} Pertanto, i dati di efficacia dei DMT più recenti vengono valutati tramite studi di comparazione attiva, osservazionali e di efficacia comparativa. Studi osservazionali retrospettivi hanno suggerito che un approccio terapeutico precoce altamente efficace è più vantaggioso nei pazienti con SM altamente attiva; Tuttavia, l'impatto di questi paradigmi terapeutici sui pazienti con malattia da lieve a moderatamente attiva rimane sconosciuto.⁶¹

Sebbene gli studi osservazionali possano fornire importanti informazioni sull'efficacia reale di una DMT, presentano dei limiti che è importante riconoscere. Molti studi osservazionali includono campioni di piccole dimensioni, rendendo i risultati difficili da generalizzare alla popolazione più ampia di pazienti affetti da SM. Spesso, i dati degli studi osservazionali vengono estratti dai registri dei pazienti affetti da SM che consistono prevalentemente in misure cliniche non in cieco, come le recidive o il punteggio EDSS, ed escludono in gran parte l'imaging e altri importanti dati paraclinici.⁶¹

Due studi clinici registrativi attualmente in corso che mirano a rispondere a questa domanda sui paradigmi di trattamento sono lo studio TREAT-MS (TRaditional versus Early Aggressive Therapy for MS) e lo studio DELIVER-MS (Determining the Effectiveness of earLy Intensive Versus Escalation approaches for the treatment of Relapsing-remitting MS). L'endpoint primario nello studio TREAT-MS è il tempo alla progressione sostenuta della disabilità, mentre l'endpoint primario nello studio DELIVER-MS è la perdita di volume dell'intero cervello normalizzata.⁶⁶

Con l'espansione di molteplici terapie altamente efficaci per il trattamento delle forme recidivanti di SM, si è verificato un cambiamento nel paradigma di trattamento in cui gli individui con SM vengono trattati precocemente con DMT altamente efficaci. Con gli agenti recentemente approvati che mostrano riduzioni più robuste della nuova attività infiammatoria rispetto agli agenti più vecchi, molti pazienti vengono ora sottoposti a DMT altamente efficaci alla diagnosi iniziale, piuttosto che optare per un approccio terapeutico di escalation. Gli studi TREAT-MS e DELIVER-MS mirano a valutare se un approccio terapeutico precoce aggressivo rispetto a quello di escalation abbia un impatto

differenziato sulla disabilità futura.⁶¹

La progressione della disabilità nei pazienti con SM non solo può avere importanti implicazioni sulla qualità della vita e sullo stato funzionale, ma anche comportare una diminuzione della produttività lavorativa⁶⁸. Pertanto, è fondamentale capire se il trattamento intensivo precoce della SM al momento della diagnosi rallenta veramente l'accumulo di disabilità che si verifica a causa delle recidive cliniche e della neuroinfiammazione in corso, e se questo è il caso di tutte le persone con SM o solo di quelle con determinate caratteristiche precoci della malattia.⁶¹

OCRELIZUMAB

E' un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato anti-CD20, ovvero un antigene di superficie presente sulle cellule pre-B, sulle cellule B mature e sulle cellule B della memoria, ma che non risulta espresso sulle cellule staminali linfoidi e sulle plasmacellule.⁶⁹ Viene somministrato per via endovenosa, approvato per il trattamento di adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (SMR) o sclerosi multipla primaria progressiva (SMPP).⁷⁰

Non solo le cellule B presentano CD20, ma anche le cellule T lo esprimono e la quantità dell'antigene CD20 è stata valutata da 25 a 50 volte superiore sulle cellule B CD20 CD19 rispetto alle cellule T CD20 CD3. Siccome le cellule T che esprimono CD20 non possono essere rilevate nel sangue del cordone ombelicale dei neonati, ma sono rilevabili nel timo dei bambini di età inferiore ai 3 mesi, si presume che questa popolazione cellulare si sviluppi nella prima infanzia (Schuh et al., 2016; von Essen et al., 2019).⁷¹ Le cellule T CD20 sono state trovate negli organi linfatici primari e secondari, come timo, midollo osseo, linfonodi e adenoidi, nonché nel fegato e nel liquido cerebrospinale (CSF) di controlli sani, suggerendo una disseminazione ubiquitaria di questa popolazione cellulare.⁷²

Posologia: La dose iniziale di 600 mg è somministrata mediante due diverse infusioni endovenose: una prima infusione da 300 mg, seguita da una seconda infusione da 300 mg 2 settimane più tardi. In seguito, le dosi successive di Ocrevus vengono somministrate mediante singola infusione endovenosa da 600 mg ogni 6 mesi.

Effetti collaterali comuni: reazioni all'infusione (IRR Infusion-Related Reaction) di grado lieve-moderato, e infezioni delle vie aeree superiori di grado lieve-moderato. Prurito, rash cutaneo, orticaria, eritema, vampate, ipotensione, ipertensione, affaticamento, cefalea, capogiri, irritazione della gola, dolore orofaringeo, dispnea, edema faringeo o laringeo, nausea, tachicardia.

La sicurezza della vaccinazione con vaccini vivi o vaccini virali attenuati dopo il trattamento con ocrelizumab non è stata studiata. I pazienti che richiedono la vaccinazione devono averla completata almeno sei settimane prima dell'inizio del trattamento con

ocrelizumab. I dati di uno studio di fase IIIb in corso, randomizzato e in aperto, su pazienti con SM recidivante-remittente trattati con ocrelizumab raccomandano che i pazienti trattati con ocrelizumab ricevano un vaccino inattivato, cioè un vaccino antinfluenzale che non contenga particelle virali intere attive.⁶⁹

STUDIO OPERA I E II

L'efficacia di ocrelizumab nel trattamento di pazienti con SM recidivante (SMR) è stata valutata in due studi registrativi, randomizzati, in doppio cieco, a doppio manichino, controllati attivamente, multinazionali di fase III (OPERA I e OPERA II) con protocolli identici. Hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab (600 mg somministrato per infusione endovenosa ogni sei mesi) rispetto a interferone beta-1a (44 mcg somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana) in 1.656 persone. In entrambi gli studi, ocrelizumab ha ridotto significativamente il tasso annualizzato di ricaduta (obiettivo primario di entrambi gli studi) di circa il 50 per cento rispetto all'interferone beta-1a per un periodo di due anni.^{69,70}

Inoltre, sono stati raggiunti anche gli obiettivi secondari, come per esempio ridurre in modo significativo il rischio di progressione della disabilità. Opera I e II hanno arruolato adulti di età compresa tra 18 e 55 anni con SMR (in base ai criteri McDonald rivisti del 2010), un punteggio EDSS (Expanded Disability Status Scale) di 0-5,5 allo screening (la scala varia da 0 a 10, con punteggi più alti che indicano una maggiore disabilità), una storia di recidive cliniche documentate (almeno due nei 2 anni precedenti o una nell'anno prima dello screening), anomalie coerenti con la SM nella risonanza magnetica per immagini (MRI) del cervello e nessun peggioramento neurologico per \geq 30 giorni prima dello screening e del basale.

STUDIO ORATORIO

Lo studio ORATORIO ha arruolato adulti di età compresa tra 18 e 55 anni con SMPP (in base ai criteri McDonald rivisti nel 2005), un punteggio EDSS di 3,0-6,5 allo screening, un punteggio della componente delle funzioni piramidali della Scala dei Sistemi Funzionali di ≥ 2 , un indice IgG elevato o almeno una banda oligoclonale IgG rilevata nel liquido cerebrospinale (o una storia documentata della stessa) e sintomi di SM per < 15 anni (in pazienti con un punteggio EDSS di > 5) o < 10 anni (in pazienti con un punteggio EDSS di ≤ 5) allo screening.⁵⁹

I pazienti hanno ricevuto ocrelizumab 600 mg (somministrato come due infusioni da 300 mg somministrate a distanza di 2 settimane) o placebo corrispondente ogni 24 settimane, con randomizzazione in un rapporto 2:1 e stratificato per regione geografica ed età. Il trattamento in doppio cieco è proseguito per un minimo di cinque dosi (120 settimane) e fino al verificarsi di ≈ 253 eventi di CDP a 12 settimane.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con CDP (progressione disabilità confermata) a 12 settimane. Al basale, il tempo medio dalla diagnosi di SMPP è stato ≈ 3 anni in ciascun gruppo di trattamento. La maggior parte dei pazienti (88%) non aveva usato una DMT nei 2 anni precedenti l'ingresso nello studio.⁵⁹

Ocrelizumab si è dimostrato efficace nel ritardare la progressione clinica nei pazienti con SMPP, riducendo significativamente la percentuale di pazienti con CDP a 12 settimane rispetto al placebo.

L'obiettivo principale di questo studio era valutare l'efficacia del farmaco nel contrastare la progressione della disabilità mantenuta per 12, misurata tramite EDSS. Ocrelizumab ha ridotto significativamente il rischio di progressione della disabilità (del 24%). Questo risultato si è mantenuto anche a 24 settimane (endpoint secondario) con una riduzione del rischio del 25%, rispetto al gruppo con placebo. Infine, ha diminuito il volume delle lesioni T2 iperintense e ha ridotto il tasso di atrofia cerebrale del 17,5% rispetto al placebo.⁶⁹

Il 16 giugno 2020. L'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) dopo parere positivo Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha approvato un nuovo tempo di infusione di ocrelizumab di durata inferiore a quella che era stata inizialmente autorizzata che sarebbe, pari a due ore. in Questa approvazione potrebbe ridurre del 30-40% il tempo trascorso dai pazienti nei centri per la sclerosi multipla, con un impatto

positivo sui costi e sui tempi. L'approvazione si basa sui dati dello studio randomizzato, in doppio cieco Ensemble Plus, in cui è stata osservata una sovrapposizione della frequenza e della gravità delle reazioni correlate all'infusione tra il tempo di infusione di ocrelizumab di due ore e il tempo di infusione convenzionale di 3,5 ore nei pazienti trattati con tempi di infusione più brevi e tempi di infusione convenzionali. Attualmente, circa 160.000 pazienti con sclerosi multipla sono trattati in tutto il mondo e il farmaco è approvato in circa 90 Paesi in Nord America, Sud America, Medio Oriente, Europa dell'Est, Australia, Svizzera e UE.⁶⁹

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab, il primo anticorpo monoclonale ad essere utilizzato come terapia e il primo ad essere umanizzato, è stato introdotto nel trattamento della sclerosi multipla dopo il suo uso di successo in ematologia, oncologia e medicina dei trapianti. Ha come bersaglio CD52, una molecola di superficie con funzione in gran parte sconosciuta e che è espressa prevalentemente sulle cellule B e T. Il trattamento con ALM determina la deplezione delle cellule T e B circolanti, ritenute responsabili del processo infiammatorio tipico della sclerosi multipla. Alla deplezione segue un ripopolamento, che ha tempi differenti per le diverse popolazioni linfocitarie (più veloce per i B e più lento per i T)⁷⁵. È stato approvato dall'EMA in data 12 settembre 2013 e dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel novembre 2014, e da allora usato in almeno 30 paesi per la terapia della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR). Alemtuzumab ha dimostrato superiorità rispetto all'interferone sottocutaneo (s.c.) β -1a (IFN β -1a), una terapia modificante la malattia (DMT) consolidata per la SMRR. L'elevata efficacia di alemtuzumab, con notevoli effetti sui parametri clinici e radiologici di esito della malattia, è però compensata da frequenti e significativi eventi avversi. Infatti il 30%-40% dei pazienti sviluppa malattie autoimmuni secondarie che colpiscono prevalentemente la tiroide, i reni e la funzione trombocitica.⁷⁴

Posologia: somministrata in due cicli di trattamento. Il ciclo iniziale di trattamento prevede 12 mg/giorno per 5 giorni consecutivi (dose totale di 60 mg), mentre il secondo ciclo, somministrato a distanza di 12 mesi dal primo, prevede 12 mg/giorno per 3 giorni consecutivi (dose totale di 36 mg).⁷⁵

Effetti collaterali comuni: reazioni da infusione che si possono verificare al momento dell'infusione o entro 24 ore dall'infusione e che comprendono per esempio cefalea, eruzione cutanea, febbre, sensazione di malessere, orticaria, prurito, arrossamento del viso e del collo, stanchezza, aumentato rischio di infezioni a carico delle vie aeree, come raffreddore e sinusite, infezioni urinarie come la cistite ed infine una diminuzione dei globuli bianchi (linfociti).⁷⁵

Effetti collaterali gravi: aumentato rischio di altre malattie autoimmuni, come la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), la malattia da anticorpi anti membrana basale glomerulare (anti-GBM) e patologie autoimmuni a carico della tiroide.⁷⁵

Il razionale per provare alemtuzumab nella SMSP nel 1991 derivava dall'ipotesi che la SMSP fosse solo il risultato di un'inflammatione più aggressiva rispetto alla forma di malattia recidivante remittente (SMRR). Sebbene una singola infusione di alemtuzumab (100 mg in 5 giorni) abbia ridotto radicalmente le recidive e la formazione di nuove lesioni nelle scansioni di risonanza magnetica (MRI) dei primi 36 pazienti, anche 7 anni dopo la somministrazione (Coles et al. 1999), non è riuscita a prevenire la progressione della disabilità e l'atrofia cerebrale (Coles et al. 2006). Retrospectivamente, riteniamo che questo rappresenti una prova eloquente sia che la SPMS è guidata dalla neurodegenerazione e non dall'inflammatione, sia che l'inflammatione è rimasta intrappolata nel sistema nervoso centrale dietro una barriera emato-encefalica chiusa e quindi inaccessibile ad alemtuzumab (Frischer et al. 2009). Di conseguenza, ha iniziato a prendere forma l'idea di "finestra di opportunità terapeutica": la consapevolezza che le immunoterapie possono essere efficaci nella SM solo se somministrate in una fase precoce della malattia. Tutto questo ha portato agli studi di fase 2 (CAMMS223) e due studi di fase 3 (CARE-MS1 e CARE-MS2). Una caratteristica unica di questi studi è che ai pazienti è stato richiesto di avere una SMRR "precoce" (definita come durata della malattia inferiore a 3 anni in CAMMS223 e 5 e 10 anni per CARE-MS1 e CARE-MS2, rispettivamente) con disabilità minima (3,0 o inferiore per i partecipanti a CAMMS223 e CARE-MS1, 5,0 o inferiore per CARE-MS2)

Nell'ottobre 2008 sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati di uno studio di fase II della durata di tre anni (CAMMS223) condotto su 334 pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Lo studio ha messo a confronto due diversi dosaggi di alemtuzumab con tre dosi settimanali di interferone beta 1-a. L'analisi dei dati

ottenuti ha mostrato che alemtuzumab 12 mg/die ha ridotto il rischio di ricaduta del 69% e l'accumulo di disabilità persistente del 76% dopo 36 mesi rispetto al gruppo interferone.⁷⁵ Successivamente, nel 2012, sono stati pubblicati su *Neurology* i risultati dell'estensione a cinque anni dello studio CAMMS223, che hanno confermato sostanzialmente quanto osservato durante i tre anni di osservazione. Sempre nel 2012, sono stati pubblicati sulla rivista scientifica *Lancet* i risultati di due studi di fase III, denominati CARE-MS I e CARE-MS II.⁷⁵

CARE-MS I

In particolare, lo studio CARE-MS I (conosciuto anche come CAMMS 323, Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis), aveva obiettivo quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di alemtuzumab al solo dosaggio di 12 mg/die nel trattamento della SM recidivante remittente, in confronto con interferone beta-1a, tre volte la settimana, sottocute in una popolazione simile a quella studiata nello studio CAMMS 223 ma con una storia di malattia più lunga (<5 aa). Lo studio ha arruolato 581 pazienti (punteggio EDSS \leq 3,0, insorgenza dei sintomi della SM entro cinque anni), che non avevano precedentemente ricevuto terapie modificanti la malattia per la SM. I partecipanti sono stati sottoposti a test di laboratorio mensili e a test completi ogni 3 mesi.⁷⁶ Inoltre, il 78% delle persone che assumeva alemtuzumab non aveva avuto ricadute durante i due anni dello studio rispetto al 59% del gruppo in trattamento con interferone. Non vi erano stati effetti significativi sulla progressione della disabilità, infatti l'8% di coloro che avevano assunto alemtuzumab e l'11% di coloro che avevano assunto interferone mostravano un peggioramento nella disabilità.⁷⁵

CARE-MS II

Lo studio CARE-MS II (conosciuto anche come CAMMS 324, Comparison of Alemtuzumab and Rebif® Efficacy in Multiple Sclerosis) è stato uno studio randomizzato, in cieco, controllato attivamente, testa a testa, che ha confrontato alemtuzumab 12 mg e SC IFN- β -1a (44 μ g 3 volte a settimana) in pazienti con malattia attiva (\geq 2 recidive nei 2 anni precedenti e \geq 1 recidiva nell'anno precedente) e risposta inadeguata alla terapia precedente (\geq 1 recidiva durante il trattamento con IFN- β o glatiramer acetato dopo \geq 6 mesi di trattamento).⁷⁷ Lo studio ha osservato 667 persone che continuavano ad avere ricadute nonostante il trattamento con interferone beta.

In particolare un totale di 435 pazienti ha ricevuto alemtuzumab 12 mg nello studio CARE-MS II; Dei 423 pazienti trattati con alemtuzumab che hanno completato CARE-MS II, 393 (92,9%) sono entrati nell'estensione, di cui 357 (90,8%) sono rimasti in studio al mese 60.⁷⁷ Lo studio ha mostrato che in coloro che hanno assunto ALM la frequenza delle ricadute si è ridotta del 49% rispetto a coloro che hanno assunto interferone ed è stata osservata anche una riduzione significativa dell'accumulo di disabilità sostenuta valutata a 6 mesi pari al 42%.

Il 65% delle persone in trattamento con alemtuzumab non aveva avuto ricadute durante i due anni di trattamento rispetto al gruppo con interferone (47%). Inoltre, vi era stato un piccolo miglioramento nel punteggio EDSS nel gruppo in trattamento con alemtuzumab rispetto a un piccolo peggioramento nel punteggio EDSS nel gruppo con interferone.

TOPAZ

Alemtuzumab ha dimostrato un'efficacia superiore *rispetto* all'interferone sottocutaneo (IFN) beta-1a nei partecipanti con sclerosi multipla recidivante-remittente negli studi CARE-MS I e II della durata di 2 anni. L'efficacia è stata mantenuta nell'estensione di 4 anni di CARE-MS, durante la quale i partecipanti trattati con alemtuzumab ('solo alemtuzumab') hanno potuto ricevere cicli aggiuntivi in base all'attività della malattia, e i partecipanti trattati con IFN sono passati ad alemtuzumab ('IFN-alemtuzumab'). I partecipanti che hanno completato l'estensione CARE-MS hanno potuto arruolarsi nello studio in aperto TOPAZ che ha valutato la sicurezza e l'efficacia per 5-7 anni (11-13 anni dopo l'inizio di alemtuzumab/IFN)⁷⁸ TOPAZ è stato uno studio internazionale di fase IIIb/IV in aperto su partecipanti che hanno completato lo studio di estensione CARE-MS in 142 centri (centri medici accademici e pratiche cliniche) in 21 paesi (Europa, America, Australia e Israele). Per 5 anni, i partecipanti potevano ricevere ulteriori cicli di alemtuzumab (12 mg/die per tre giorni consecutivi \geq 12 mesi dopo il precedente ciclo di alemtuzumab) a discrezione dello sperimentatore in base all'evidenza clinica o radiologica dell'attività della malattia.⁷⁸ Il primo partecipante è stato arruolato in TOPAZ il 7 gennaio 2015 e l'ultimo partecipante ha completato lo studio il 15 luglio 2020.

L'endpoint primario di TOPAZ era la sicurezza a lungo termine di alemtuzumab, valutata *tramite* eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE), TEAE gravi (definiti

secondo le linee guida di buona pratica clinica), eventi avversi di particolare interesse (AESI) e cambiamenti clinicamente significativi nei parametri di laboratorio. Gli AESI includevano condizioni autoimmuni-mediate, neoplasie maligne, infezioni gravi e reazioni associate all'infusione. Le reazioni associate all'infusione sono state definite come qualsiasi evento avverso con insorgenza durante o entro 24 ore da un'infusione di alemtuzumab. Gli eventi avversi sono stati segnalati almeno ogni 6 mesi. I parametri di laboratorio sono stati misurati mensilmente per 48 mesi dopo un ciclo di alemtuzumab.

L'Expanded Disability Status Scale (EDSS) è stata valutata da professionisti qualificati durante le visite di studio programmate di 6 mesi e al momento di una sospetta ricaduta. Gli endpoint clinici di efficacia includevano : le percentuali di partecipanti privi di peggioramento della disabilità confermata a 6 e con miglioramento della disabilità confermata a 6 mesi; variazione rispetto al basale del punteggio EDSS; le percentuali di partecipanti con punteggio EDSS stabile (variazione di $\leq 0,5$ punti) o migliorato (diminuzione di $\geq 1,0$ punti) rispetto al basale; tasso annualizzato di recidiva (ARR); e la percentuale di partecipanti che sono rimasti liberi da ricadute.

Gli esiti della risonanza magnetica includevano la proporzione cumulativa di partecipanti senza attività di malattia alla risonanza magnetica [nessuna nuova lesione che aumenta il Gd, lesioni iperintense T2 nuove/ingrandite o nuove lesioni T1 (e nuove T1 ipointense) dall'ultima scansione]; la percentuale cumulativa di partecipanti senza nuove lesioni Gd-enhanced; la percentuale cumulativa di partecipanti senza lesioni T2 nuove/in aumento; e la perdita annuale di volume cerebrale valutata *tramite* BPF.⁷⁸

Per quanto ne sappiamo, questo rapporto rappresenta il più lungo follow-up prospettico delle persone con SMRR che hanno ricevuto alemtuzumab ed è la descrizione più completa del profilo beneficio-rischio di alemtuzumab per la SMRR. Nell'arco di 13 anni, circa la metà dei partecipanti ha ricevuto corsi aggiuntivi di alemtuzumab dopo i primi due corsi, con il 30% dei partecipanti a CARE-MS II e il 21% dei partecipanti a CARE-MS I che hanno ricevuto solo un corso aggiuntivo.⁷⁸ I rischi per la sicurezza associati al trattamento con alemtuzumab sono diminuiti nel tempo nelle persone con SMRR che non erano riuscite a raggiungere il controllo della malattia su un altro DMT (cioè i partecipanti a CARE-MS II) o erano precedentemente naïve al trattamento.⁷⁸ I risultati di efficacia suggeriscono che il beneficio clinico di alemtuzumab è mantenuto per almeno 11 anni dopo il ciclo iniziale nella maggior parte delle persone con SMRR, con un miglioramento

o una stabilizzazione della disabilità più comune per i partecipanti a CARE-MS II che hanno iniziato il trattamento con alemtuzumab 2 anni prima rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto alemtuzumab dopo 2 anni di trattamento con SC IFNB-1a.⁷⁸

INTRODUZIONE

Il sequenziamento terapeutico dopo trattamenti di induzione ad alta efficacia è oggetto di dibattito nella SM. Non sono ancora stati riportati dati sulla sicurezza e l'efficacia del passaggio a ocrelizumab (OCR) in pazienti con evidenza di attività/progressione di malattia dopo due cicli di alemtuzumab (ALM).

METODI

Disegno di studio

Si tratta di uno studio che ha arruolato in modo retrospettivo 72 pazienti presso il Centro SM dell'Università di Genova, Policlinico San Martino e altri centri di SM, che valuta l'efficacia e la sicurezza della terapia con Ocrelizumab dopo due cicli di Alemtuzumab. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente al tempo zero, a sei e dodici mesi e sono stati sottoposti a prelievi di sangue prima dell'infusione di ocrelizumab, per la profilazione dei linfociti e la concentrazione di immunoglobuline.

Endpoint

L'obiettivo primario del nostro studio era dimostrare la sicurezza e l'efficacia di OCR dopo il secondo ciclo di ALM e anche il tempo alla prima recidiva, il tempo al peggioramento della disabilità confermata, il tempo alla prima evidenza di attività MRI e il tempo alla prima evidenza di attività della malattia (secondo la definizione NEDA-3) in pazienti reali trattati con ocrelizumab dopo il secondo ciclo di alemtuzumab.

Analisi statistiche

I risultati descrittivi sono stati riportati come media con deviazione standard (SD) o mediana con intervallo interquartile (IQR). La probabilità di sopravvivenza libera da peggioramento della disabilità, sopravvivenza libera da ricaduta, sopravvivenza libera da attività di risonanza magnetica e stato NEDA-3 è stata calcolata con lo stimatore di Kaplan-Meier. Le analisi univariate e multivariate per valutare l'associazione delle caratteristiche demografiche e correlate alla malattia con gli endpoint di sopravvivenza sono state eseguite utilizzando modelli di regressione di Cox proportional hazards. Le differenze nelle sottopopolazioni linfocitarie e nelle immunoglobuline in diversi momenti sono state valutate con l'analisi della covarianza, aggiustando per l'età, il sesso, il tempo trascorso tra il II corso di ALM e l'inizio dell'OCR. È stata effettuata una correzione per i confronti multipli.

RISULTATI

Popolazione in studio

Settantadue pazienti con SM che hanno iniziato il trattamento OCR a causa della persistenza dell'attività della SM (definita come ricaduta e/o attività di risonanza magnetica e/o progressione confermata della disabilità) dopo il secondo ciclo di ALM, sono stati arruolati in modo retrospettivo diversi Centri SM italiani in questo studio da gennaio 2019 a luglio 2023. Le caratteristiche demografiche e legate alla malattia sono riportate nella Tabella 1.

Patients, n.	72
Age at OCR start, mean (<i>SD</i>), years	39.1 (9.2)
Gender, female (%)	63.9
MS phenotype at OCR start, %	
RRMS	79.2
PnoRMS ¹	6.9
RPMS ²	13.9
DMTs pre-ALM	
naïve, %	12.5
I-line, %	27.8
fingolimod, %	40.3
natalizumab, %	23.6
Cumulative n. of relapses after ALM, mean	69
N. of new T2 lesions at MS reactivation after ALM, mean (<i>SD</i>)	3 (3.2)
N. of Gd+ lesions at MS reactivation after ALM, mean (<i>SD</i>)	1 (2)
Time between last ALM and OCR start, mean (<i>SD</i>), months	29 (11.6)
Disease duration at OCR start, mean (<i>SD</i>), years	12.4 (6.7)
FU duration from OCR start, mean (<i>SD</i>), years	2.4 (1)
EDSS at ALM start, median (<i>IQR</i>)	4 (1-8)
EDSS at OCR start, median (<i>IQR</i>)	3.5 (0-8)

Tabella 1

only patients with at least 6-months FU were enrolled.

¹ MS patients who showed disability progression (defined a confirmed EDSS increase) without evidence of relapse and/or MRI activity.

² Relapsing Progressing MS

SICUREZZA

Gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi sono descritti in dettaglio nella tabella 2. solo l'1,4 % dei pazienti ha manifestato almeno un evento avverso durante la terapia con ocrelizumab..

	Total cohort	RRMS	PnoRMS/RPMS
Any adverse events, n (%)			
Adverse events leading to OCR discontinuation, n (%)	1(1.4) ¹	1 (1.7)	0
Pregnancy leading to OCR discontinuation, n (%)	1 (1.4)	1 (1.7)	0
Adverse events leading to hospitalization, n (%)	2 ² (2.8)	0	2 (13.3)
Number of adverse events per subject, median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
Time from first OCR infusion, months	184 (67-456)	135 (67-404)	201 (67-487)
Serious infusion associated reactions, n (%)	0	0	0
Infectious adverse events, n (%)			
Pneumonia	1	1	0
Upper respiratory tract infection	35	15	20
Lower urinary tract infection	9	4	5
HSV1 reactivation	7	4	3
VZV reactivation	3	2	1
Neoplasm, n (%)	2 ³ (2.8)	1 (1.7)	1 (6.7)
Death, n (5)	0	0	0

¹colic cancer, treated with surgery and chemotherapy

Tabella 2

² appendicectomy (1), colic cancer (1)

³ colic cancer (1), CIN2 (1)

Un paziente ha interrotto terapia con ocrelizumab per un evento avverso: cancro al colon trattato chirurgicamente e con chemioterapia. In 2 pazienti (2,8%) è stata riportata una diagnosi di neoplasia: in particolare in un paziente è stato diagnosticato cancro al colon, mentre in un'altra paziente è stata diagnosticata una neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN 2).

Due pazienti (2,8 %) hanno sviluppato una malattia moderata-grave che ha richiesto il ricovero in ospedale: in particolare si è trattato di una appendicectomia e di un paziente con cancro al colon. Per quanto riguarda le infezioni le più comuni sono state quelle infezioni del tratto respiratorio superiore e del tratto urinario.

LINFOCITI

Considerando i timepoint 0, 6 mesi e 12 mesi dopo l'inizio dell'OCR, erano disponibili dati per 33 pazienti con SM.

Nessuno dei pazienti con SM ha mostrato linfopenia all'inizio dell'OCR. È stata osservata una diminuzione significativa della conta totale dei linfociti tra l'inizio dell'OCR e il FU a 6 mesi ($1648,5 \pm 841,2$ cellule/mm³ vs $1178 \pm 392,9$ cellule/mm³, differenza media= 470.5, 95% CI [97,6], p=0.010) e tra l'inizio dell'OCR e la FU a 12 mesi ($1648,5 \pm 841,2$ cell/mm³ vs $1285,6 \pm 517,4$ cell/mm³, differenza media= 362.9, 95% CI [11.3, 714.5], p=0.041).

Baseline	
Available, <i>n</i> .	33
Total Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	1648.52 (841.2)
B CD19+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	415.9 (46.2)
T CD4+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	448.7 (37.5)
T CD8+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	302.1 (28.1)
Available, <i>n</i> .	27
IgG (g/L), mean (<i>SD</i>)	8.9 (0.3)
IgA (g/L), mean (<i>SD</i>)	1.9 (0.5)
IgM (g/L), mean (<i>SD</i>)	0.9 (0.1)
6 months	
Available, <i>n</i> .	33
Total Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	1178 (392.9)
B CD19+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	36.8 (10.5)
T CD4+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	486.5 (33.8)
T CD8+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	324.9 (29.9)
Available, <i>n</i> .	27
IgG (g/L), mean (<i>SD</i>)	9.3 (0.4)
IgA (g/L), mean (<i>SD</i>)	1.6 (0.1)
IgM (g/L), mean (<i>SD</i>)	0.6 (0.1)
12 months	
Available, <i>n</i> .	33
Total Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	1285.7 (517.4)
B CD19+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	28.3 (8.5)
T CD4+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	519.8 (35.4)
T CD8+ Lymphocytes (cell/mm ³), mean (<i>SD</i>)	318.7 (28.6)
Available, <i>n</i> .	27
IgG (g/L), mean (<i>SD</i>)	9.2 (0.4)
IgA (g/L), mean (<i>SD</i>)	1.7 (0.1)
IgM (g/L), mean (<i>SD</i>)	0.6 (0.1)

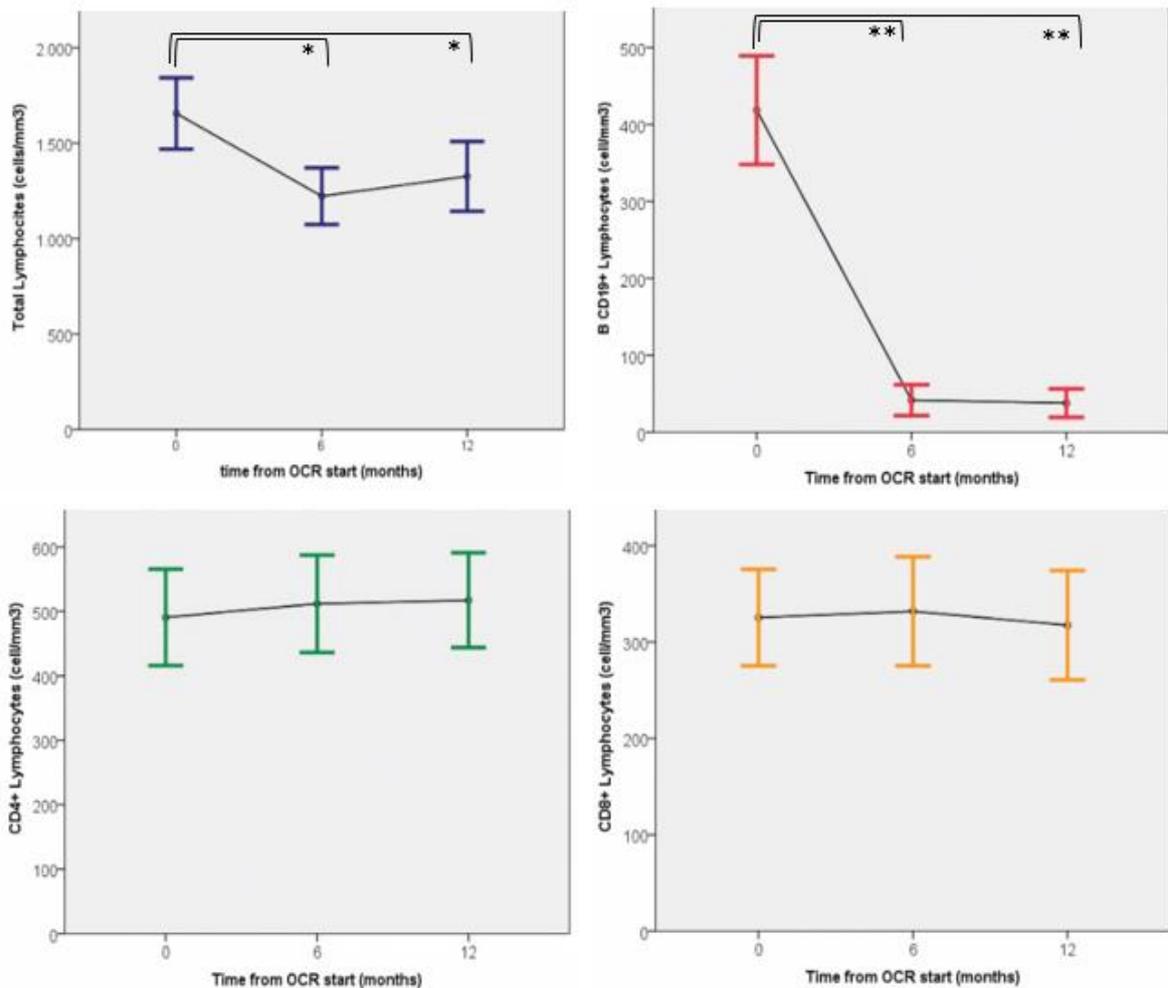
Tabella 3

Ventiquattro (72,7%) pazienti con SM hanno mostrato linfopenia TCD4+ all'inizio dell'OCR (363,2±15,4 cellule/mm³). Non sono state osservate differenze significative nei linfociti TCD4+ agli stessi tempi (inizio OCR:

448,7±37,5 cellule/mm³; FU a 6 mesi: 486,5±33,8 cellule/mm³; FU a 12 mesi: 519,8±35,4 cellule/mm³). Questo risultato è stato confermato anche analizzando separatamente i pazienti con SM che erano e non erano linfopenici TCD4+ all'inizio dell'OCR

Undici (33,3%) pazienti con SM hanno mostrato linfopenia TCD8+ all'inizio dell'OCR (165,2±15,4 cellule/mm³). Non sono state osservate differenze significative nei linfociti TCD8+ agli stessi tempi (inizio OCR: 302,1±28,1 cell/mm³; 6 mesi FU: 324,9±29,9 cell/mm³; 12 mesi FU: 318,7±28,7 cell/mm³). Questo risultato è stato confermato anche analizzando separatamente i pazienti con SM che erano e non erano linfopenici TCD8+ all'inizio dell'OCR.

Nessuno dei pazienti con SM presentava linfopenia BCD19+ all'inizio dell'OCR, mentre 8 (24,2%) presentavano linfocitosi BCD19+. È stata osservata una diminuzione significativa della conta dei linfociti BCD19+ tra l'inizio dell'OCR e il FU a 6 mesi (415,9±46,1 cellule/mm³ vs 36,8±10,5 cellule/mm³, differenza media= 379.1, 95% CI [264.3, 493.9], p<0.001) e tra OCR e FU a 12 mesi (36,8±10,5 cellule/mm³ vs 28,3±8,5 cellule/mm³, differenza media= 37,6, 95% CI [269,3, 505,9], p<0001). Questo risultato è stato confermato anche nei pazienti con SM che presentavano una linfocitosi BCD19+ all'inizio dell'OCR (p<0,05).



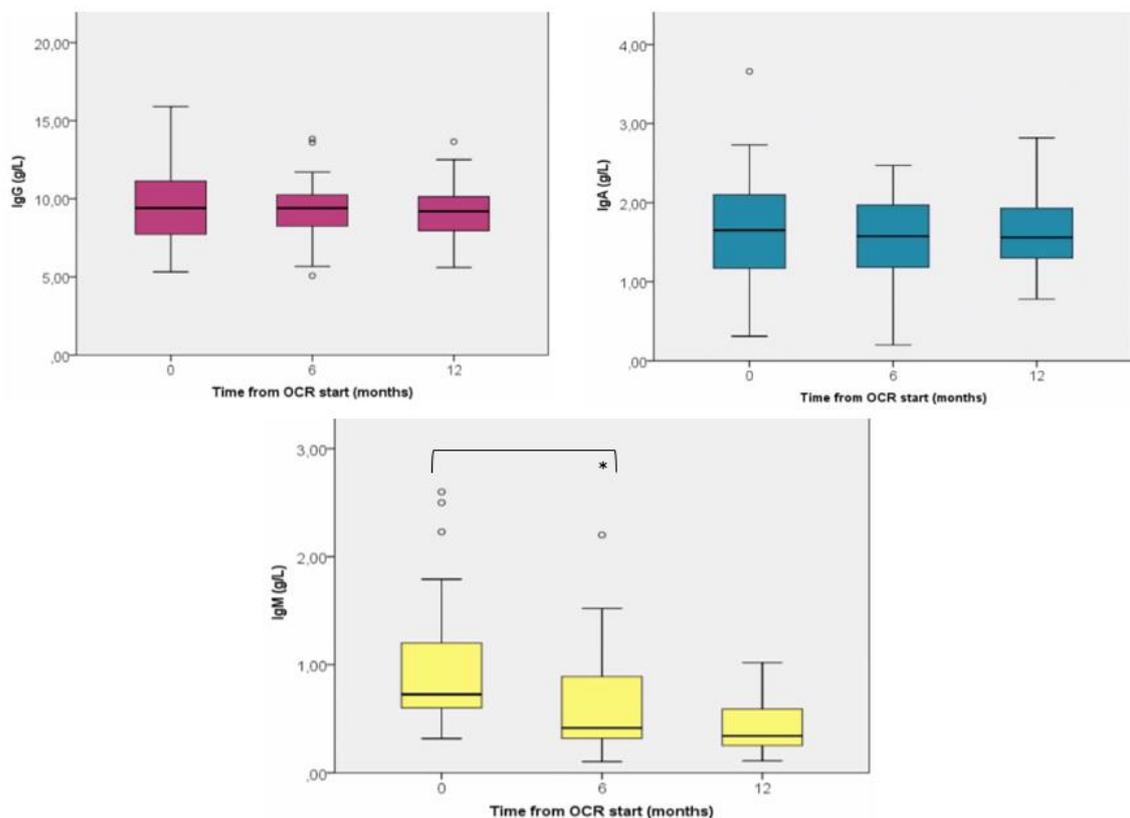
È stata eseguita un'analisi di sottogruppo sui pazienti con SM che hanno raggiunto i 2 anni di terapia intensiva (16 pazienti).

Dal grafico in verde si evince che la conta dei linfociti TCD4+ non ha avuto grosse variazioni al mese 6 e 12 e lo stesso si può evidenziare per i linfociti T CD8+ . Inoltre, è stata eseguita un'analisi di sottogruppo sui pazienti con SM che hanno raggiunto i 2 anni di FU (16 pazienti) ed è stato osservato un aumento significativo dei linfociti T CD4+ tra i 12 mesi e i 24 mesi di FU ($532,5 \pm 47,7$ cellule/mm³ vs $634,1 \pm 49,8$ cellule/mm³, differenza media= $-101,6$, 95% CI [$-263,1$, $59,9$], $p < 0,05$). La deplezione delle cellule B CD19+ (come si vede nel grafico colorato in rosso) è stata mantenuta anche a 24 mesi FU (nessuna differenza significativa tra 6-12 mesi e 24 mesi FU; tra inizio OCR e 24 mesi FU $p < 0,001$).

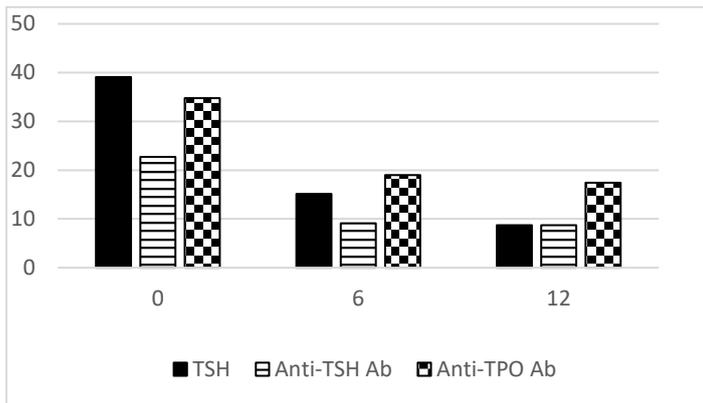
IMMUNOGLOBULINE

Nessuno dei pazienti ha mostrato ipo-IgG, ipo-IgA o ipo-IgM all'inizio dell'OCR. Non sono state osservate differenze significative nelle IgG (inizio OCR: $8,9\pm 0,3$ g/L; FU a 6 mesi: $9,3\pm 0,4$ g/L; FU a 12 mesi: $9,1,8\pm 0,4$ g/L). Non sono state osservate differenze significative nelle IgA (inizio OCR: $1,9\pm 0,5$ g/L; FU a 6 mesi: $1,7\pm 0,1$ g/L; FU a 12 mesi: $1,7\pm 0,1$ g/L). È stata osservata una diminuzione significativa dei livelli di IgM tra l'inizio dell'OCR e la FU a 6 mesi ($0,9\pm 0,1$ g/L vs $0,6\pm 0,1$ g/L, differenza media= 0,345, 95% CI [0,2, 0,5], $p<0,001$). L'ipo-IgM era stabile a 12 mesi FU ($0,6\pm 0,1$ g/L).

La Figura 1 mostra i linfociti totali, le sottopopolazioni e i livelli di immunoglobuline a 6 e 12 mesi FU ($*p<0,05$).



AUTOIMMUNITA'



Per quanto riguarda la patologia tiroidea, a 6 mesi e a 12 mesi FU è stata osservata una diminuzione della percentuale di pazienti con SM che presentavano anomalie del TSH (ipo/ipero), positività degli anticorpi anti-TSH e positività

degli anticorpi anti-TPO (per il TSH: 39,1%, 15,1%, 8,7% rispettivamente all'inizio dell'OCR, a 6 mesi e a 12 mesi FU; per gli anticorpi anti-TSH: 22,7%, 9,1%, 8,7% rispettivamente all'inizio dell'OCR, a 6 mesi e a 12 mesi FU; per gli anticorpi anti-TPO: 34,8%, 19%, 17,4% rispettivamente all'inizio dell'OCR, a 6 mesi e a 12 mesi di FU). Un paziente altrimenti candidato alla tiroidectomia dopo il II ciclo di ALM, che ha iniziato l'OCR a causa di una ricaduta clinica, ha mostrato una rapida normalizzazione della funzione tiroidea e a 6 mesi FU ha interrotto qualsiasi trattamento tiroideo.

La Figura mostra la percentuale di pazienti con anomalie del TSH, positività degli anticorpi anti-TSH e anti-TPO all'inizio dell'OCR, a 6 mesi e a 12 mesi FU.

EFFICACIA

Per l'analisi dell'efficacia, i pazienti con fenotipo progressivo (con o senza evidenza di ricadute) sono stati inclusi insieme e d'ora in poi identificati come "PMS".

Il 92,1% dei pazienti con SMRR era libero da ricadute a 2 anni di FU.

Quattro pazienti hanno avuto una singola ricaduta rispettivamente a +27, +72, +103 e +520 giorni, mentre invece nessun paziente con SMP ha avuto ricadute durante il trattamento OCR.

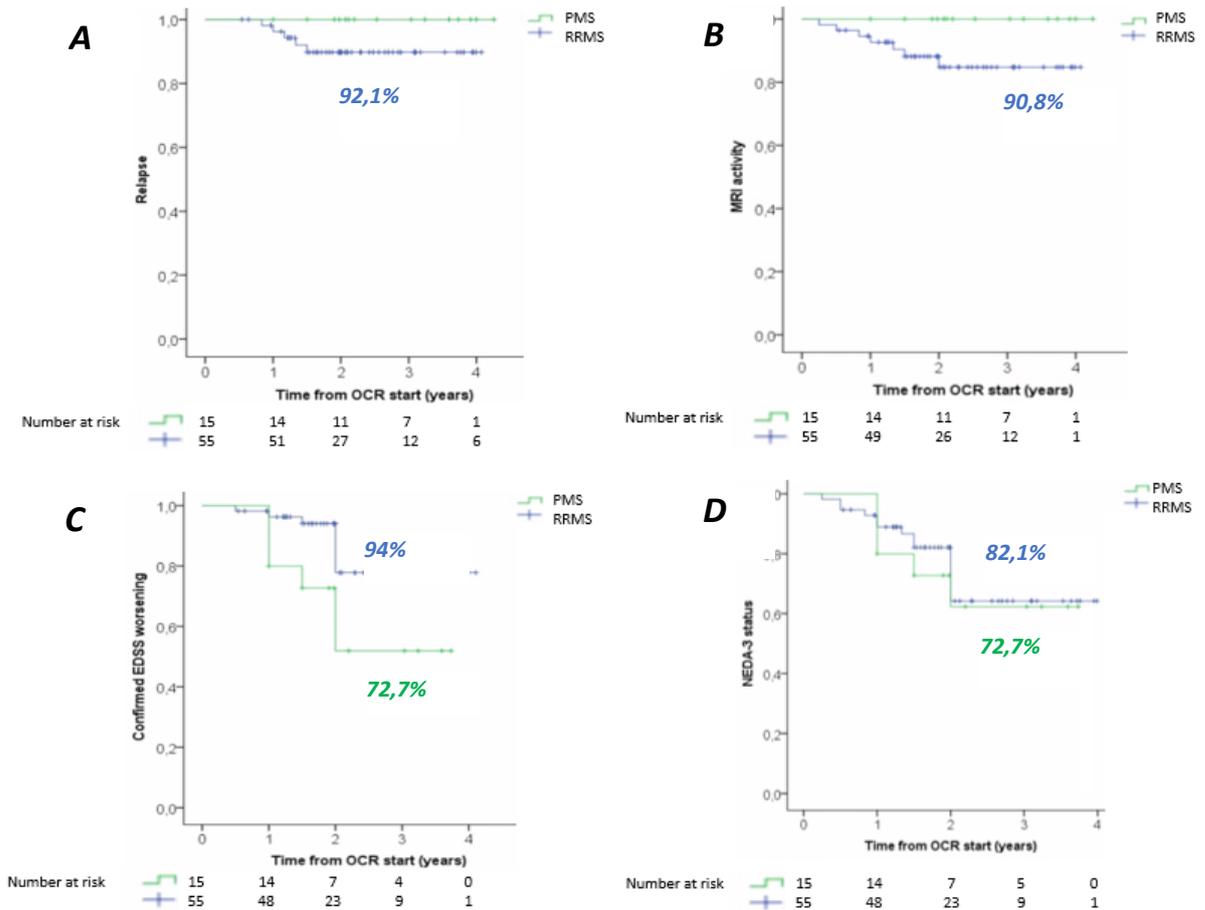
A 2 anni di FU, il 90,8% dei pazienti affetti da SMRR era privo di evidenza di attività di malattia alla risonanza magnetica. Nessun paziente con SMP ha mostrato evidenza di attività di risonanza magnetica durante il trattamento OCR.

Considerando l'intera coorte, l'89,2% dei pazienti con SM era privo di progressione confermata della disabilità a 2 anni di FU. Analizzando separatamente i due gruppi, il 94% dei pazienti con SMRR e il 72,7% dei pazienti con SMP erano liberi da progressione confermata della disabilità a 2 anni FU.

A 2 anni di FU, le percentuali di NEDA-3 erano del 79,9%, 82,1% e 72,7% rispettivamente per l'intera coorte, la SMRR e la SMP.

L'EDSS all'inizio dell'OCR e l'evidenza di progressione della disabilità (senza ricadute e/o attività di risonanza magnetica) dopo il II decorso di ALM come causa principale dell'inizio dell'OCR sono stati associati a un aumento del rischio di peggioramento della disabilità durante il trattamento OCR (rispettivamente $p=0,02$ e $p=0,005$) nell'intera coorte. È stata osservata solo una tendenza per il sesso femminile e la durata della malattia. All'analisi multivariata, nessuna delle variabili precedenti è stata identificata come predittore indipendente di peggioramento della disabilità durante il trattamento OCR.

L'evidenza di attività infiammatoria (ricaduta e/o attività di risonanza magnetica) tra il primo e il secondo decorso di ALM è stata associata a un rischio più elevato di ricaduta e di attività di risonanza magnetica durante il trattamento OCR (rispettivamente $p=0,03$ e $p=0,08$). Questo risultato è stato confermato anche analizzando separatamente il sottogruppo SM-RR ($p=0,02$, $p=0,05$, $p=0,01$ per l'attività di risonanza magnetica, la ricaduta e la perdita di NEDA-3 rispettivamente).



Il pannello A mostra l'insorgenza di recidive nella SMRR e nella PMS durante il follow-up. In particolare, evidenzia come 92,1% dei pazienti con SMRR era libero da ricadute a 2 anni di FU.

Il pannello B mostra che nessun paziente con SMP ha mostrato evidenza di attività di risonanza magnetica durante il trattamento OCR. Mentre il 90,8% dei pazienti affetti da SMRR era privo di evidenza di attività di malattia alla risonanza magnetica a 2 anni di FU.

Il pannello C mostra le progressioni della disabilità. Considerando l'intera coorte, l'89,2% dei pazienti con SM era privo di progressione confermata della disabilità a 2 anni di FU. Analizzando separatamente i due gruppi, il 94% dei pazienti con SMRR e il 72,7% dei pazienti con SMP erano liberi da progressione confermata della disabilità a 2 anni FU.

Il pannello D mostra le percentuali di NEDA-3: A 2 anni di FU, le percentuali di NEDA-3 erano del 79,9%, 82,1% e 72,7% rispettivamente per l'intera coorte, la SMRR e la SMP.

Tab. 4 Univariate and Multivariate Analyses of Factors Associated with Outcomes

Total Cohort (n=72)	Disability worsening			MRI-inflammatory activity			Relapse		NEDA-3 status		
	HR (95% CI)	p value		HR (95% CI)	p value		HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	
Age (at OCR start)	1.01 (0.96-1.07)	0.54		0.96 (0.88-1.05)	0.43		0.01 (0.92-0.11)	0.87	1.01 (0.96-1.07)	0.56	
Sex, female/male	0.35 (0.11-1.05)	0.06		0.87 (0.19-3.91)	0.86		0.93 (0.16-5.59)	0.94	0.53 (0.22-1.28)	0.16	
Disease duration	1.06 (0.99-1.14)	0.09		0.93 (0.81-1.07)	0.38		0.94 (0.79-1.11)	0.46	1.03 (0.96-1.09)	0.39	
EDSS (at OCR start)	1.42 (1.06-1.92)	0.02		0.82 (0.55-1.21)	0.31		0.87 (0.56-1.36)	0.55	1.16 (0.93-1.45)	0.18	
Switch to OCR (inflammatory activity/progression)	0.17 (0.05-0.59)	0.005		-*	-*		-*	-*	0.45 (0.14-1.41)	0.17	
Wash-out II ALM course-OCR start	0.98 (0.93-1.04)	0.58		1.01 (0.94-1.08)	0.82		0.99 (0.91-1.08)	0.91	0.99 (0.95-1.04)	0.81	
Wash-out MS activity/progression after II ALM-OCR start	0.99 (0.88-1.11)	0.86		0.87 (0.67-1.12)	0.29		0.91 (0.71-1.17)	0.48	0.96 (0.86-1.07)	0.47	
Inflammatory activity between I and II ALM courses (yes/no)	1.34 (0.45-4.01)	0.60		0.09 (0.01-0.79)	0.03		1.15 (0.02-1.31)	0.08	0.53 (0.21-1.31)	0.17	

n=number; HR=hazard ratio; 95% CI=confidence intervals; RRMS= relapsing-remitting multiple sclerosis; PMS= progressive multiple sclerosis; EDSS=expanded-disability-status-scale; NEDA-3=no-evidence-of-disease-activity

RRMS (n=57)	Disability worsening			MRI-inflammatory activity			Relapse		NEDA-3 status		
	HR (95% CI)	p value		HR (95% CI)	p value		HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	
Age (at OCR start)	1 (0.93-1.08)	0.96		0.98 (0.89-1.08)	0.73		1.03 (0.93-1.14)	0.52	1.01 (0.94-1.07)	0.84	
Sex, female/male	0.31 (0.07-1.29)	0.11		0.75 (0.17-3.37)	0.75		0.81 (0.14-4.88)	0.82	0.54 (0.18-1.53)	0.24	
Disease duration	1.08 (0.98-1.19)	0.10		0.96 (0.84-1.11)	0.61		0.97 (0.82-1.14)	0.72	1.03 (0.96-1.12)	0.39	
EDSS (at OCR start)	1.27 (0.84-1.89)	0.25		0.98 (0.63-1.52)	0.92		1.07 (0.64-1.79)	0.79	1.12 (0.83-1.53)	0.46	
Switch to OCR (inflammatory activity/progression)	-*	-*		-*	-*		-*	-*	-*	-*	
Wash-out II ALM course-OCR start	0.95 (0.88-1.02)	0.18		1.01 (0.94-1.07)	0.87		0.99 (0.91-1.08)	0.87	0.98 (0.94-1.03)	0.53	
Wash-out MS activity/progression after II ALM-OCR start	0.95 (0.78-1.15)	0.58		0.90 (0.71-1.14)	0.38		0.94 (0.75-1.17)	0.56	0.92 (0.79-1.07)	0.29	
Inflammatory activity between I and II ALM courses (yes/no)	0.68 (1.17-2.74)	0.58		0.08 (0.01-0.64)	0.02		0.12 (0.01-1.07)	0.05	0.26 (0.08-0.78)	0.01	

- * no MS patients who switched for disease progression exhibited MRI inflammatory activity and/or relapses
- ** no RRMS patients switched for disease progression

DISCUSSIONE

In questo studio retrospettivo, condotto da giugno 2019 a luglio 2023, sono stati arruolati 72 pazienti in diversi Centri SM italiani. La coorte era costituita da un gruppo eterogeneo di pazienti, con età media intorno ai 39 anni e tre fenotipi di malattia diversi: RRSM, PnoRMS (pazienti con SM che hanno mostrato una progressione della disabilità definita come un aumento confermato di EDSS , senza evidenza di recidiva e/o attività di risonanza magnetica), PRMS (sclerosi multipla recidivante progressiva).

L'obiettivo dello studio è stato valutare i dati sulla sicurezza e l'efficacia del passaggio a ocrelizumab (OCR) in pazienti con evidenza di attività/progressione di malattia dopo due cicli di alemtuzumab (ALM).

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che esaurisce selettivamente le cellule B che esprimono CD20, preservando la capacità di ricostituzione delle cellule B e l'immunità umorale preesistente. I cambiamenti nei diversi sottogruppi di cellule immunitarie del sangue periferico indotti da questo trattamento non sono stati ancora completamente identificati^{79,80}

Si ritiene generalmente che la compromissione della capacità di presentazione dell'antigene da parte delle cellule B sia uno dei principali meccanismi alla base dell'efficacia terapeutica di ocrelizumab^{80,81}. Tuttavia il trattamento anti-CD20 altera anche l'attivazione delle cellule T e la produzione di citochine.⁸² Non sono stati osservati cambiamenti significativi nel numero di cellule T dopo il trattamento con ocrelizumab, ad eccezione delle cellule T CD20⁸³ Si tratta di una popolazione cellulare unica con un fenotipo altamente attivato, proprietà proinfiammatorie e migratorie, che è stata proposta per svolgere un ruolo importante nella patologia della SM.

Nello studio non sono state identificate differenze significative a tempo 0, 6 e 12 mesi sia per quanto riguarda i linfociti TCD4+ che per i linfociti T CD8+. Mentre invece è stata osservata una diminuzione significativa della conta dei linfociti BCD19+ tra l'inizio dell'OCR e il FU a 6 mesi (415,9±46,1 cellule/mm³ vs 36,8±10,5 cellule/mm³, differenza media= 379. 1, 95% CI [264.3, 493.9], p<0.001) e tra OCR e FU a 12 mesi (36.8±10.5 cell/mm³ vs 28.3±8.5 cell/mm³, differenza media= 37.6, 95% CI [269.3, 505.9], p<0001)

CONCLUSIONI

In conclusione, il passaggio all'OCR dopo 2 cicli di ALM è risultato sicuro ed efficace. Non sono state osservate differenze in termini di infezioni e altri effetti collaterali rispetto agli studi clinici e ai risultati disponibili sul campo.

Tutti i pazienti durante lo studio sono stati valutati clinicamente al tempo zero, a sei e dodici mesi e sottoposti a prelievi di sangue prima dell'infusione di ocrelizumab, per la profilazione dei linfociti e la concentrazione di immunoglobuline. I dati raccolti hanno mostrato una diminuzione rapida delle IgM nel 48,1% dei pazienti a 6 e 12 mesi di FU, senza effetti sui livelli di IgG e IgA, anche se sarebbe necessario un FU più lungo.

Per quanto riguarda la conta dei linfociti TCD4+ e TCD8+ l'OCR dopo ALM non sembra influenzare profondamente il profilo e il ripopolamento delle TCD4+ e TCD8+ a 2 anni di FU, mentre invece è stata osservata una diminuzione significativa della conta dei linfociti BCD19+ tra l'inizio dell'OCR e il FU a 6 e tra OCR e FU a 12 mesi.

Una deplezione delle cellule BCD19 si è verificata anche nei pazienti con SM con evidenza di cellule iper-BCD19 all'inizio dell'OCR.

Per l'analisi dell'efficacia il 92,1% dei pazienti con SMRR è risultato libero da ricadute a 2 anni di FU. Quattro pazienti hanno avuto una singola ricaduta rispettivamente a +27, +72, +103 e +520 giorni, mentre invece nessun paziente con SMP ha avuto ricadute durante il trattamento OCR. L'attività infiammatoria (ricaduta e/o attività di risonanza magnetica) tra il primo e il secondo ciclo di ALM è stata associata a un rischio maggiore di ricaduta e di attività di risonanza magnetica durante il trattamento OCR. Questo risultato è stato confermato anche analizzando separatamente il sottogruppo SMRR. Non è emerso alcun impatto sull'EDSS, ma è necessario un FU più lungo.

L'EDSS all'inizio dell'OCR e l'evidenza di progressione della disabilità (senza ricadute e/o attività di risonanza magnetica) dopo il II ciclo di ALM come causa principale dell'inizio dell'OCR sono stati associati a un aumento del rischio di peggioramento della disabilità durante il trattamento OCR nell'intera coorte. Infine a 2 anni di FU, le percentuali di NEDA-3 sono state del 79,9%, 82,1% e 72,7 rispettivamente per l'intera coorte, la SMRR e la SMP.

In conclusione, ocrelizumab è sicuro ed efficace, non solo nei pazienti con SMRR, ma anche in quelli con sclerosi multipla progressiva. Questo dato è fondamentale perché contribuisce a migliorare e a fornire nuove strategie terapeutiche ai pazienti con sclerosi multipla aggressiva: ambito in cui la ricerca si sta soffermando per poter costruire in

futuro linee guida chiare da usare su questo tipo di pazienti. Infatti, le terapie ad oggi disponibili soprattutto per la SM progressiva, sono ancora molto limitate. Nei pazienti arruolati nel nostro studio dopo ALM una delle proposte terapeutiche alternative a ocrelizumab, sarebbe stato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche che, secondo studi recenti, è in grado di rallentare la progressione di disabilità. E' dunque fondamentale che la ricerca continui a indagare su nuovi modi per fermare la progressione della malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

RINGRAZIAMENTI

Dopo questi lunghi e intensissimi sei anni terminare la tesi senza scrivere questa pagina di ringraziamenti sarebbe stato un po' come volare senza avere le ali. Per cui ora, senza un ordine preciso scriverò, in modo sicuramente molto riduttivo, un piccolo pensiero a tutti coloro che hanno reso possibile tutto questo.

Per prima cosa vorrei ringraziare la mia relatrice (Matilde Inglese) e la mia correlatrice (Caterina Lapucci) che mi hanno guidato, passo dopo passo, in tutta la stesura dell'elaborato, con infinita disponibilità, pazienza e consigli preziosi.

Un grazie speciale va ai miei cari genitori che hanno creduto sempre in me anche nei momenti in cui avrei voluto mollare tutto. Un grazie va alla loro infinita pazienza e amore che mi hanno sempre dimostrato. Grazie per avermi fatto capire quanto sia importante fare un passo alla volta, cercando di non correre, perché alla fine tutte le cose arrivano, anche inciampando lungo la strada, ma arrivano...e come direbbe la nonna Rosa in un mio calabrese un po' inventato: "passirotti insistiusci che ci riusci"

Un grazie a caratteri cubitali va a Lori. Lori entra nella vita delle persone in punta di piedi, senza fare rumore, è una di quelle persone che ti riempiono il cuore fin da subito e dalle quali non ti riesci più staccare. Un grazie va non solo alla sua infinita pazienza, ma anche e soprattutto alla infinita dolcezza e piccoli gesti che hanno reso questo percorso meno duro: come la sua simpatica erre moscia, le focacce di fonnesu pre-esame e al cous-cous che non viene mai al punto giusto, ma è sempre buonissimo. Grazie per avermi insegnato quanto sia importante la gentilezza verso il prossimo, ma soprattutto a scalare le marce prima delle curve e a fare le salite senza consumare le gomme fino all'osso come quella a Sant'Andrea. Non potrei immaginare una vita senza lori e senza cinghialotti sotto casa. Sempre e comunque frichi frichi.

Un enorme grazie va a Francesca. La verità è che conosco una marea di ragazze di nome Franscesca, ma la Franci è sempre stata e sempre sarà solo una: già dai tempi del liceo con la parrucca verde e quella azzurra, già dai tempi in cui marinavamo danza per andare a prendere lo yogurt con gli smarties. Franci è una di quelle persone a cui non puoi non volere bene, perché con quel sorriso e i modi che ha rende tutto più semplice. Franci è la

persona più dolce e buona che io conosca e da lei non si smette mai di imparare. Franci è l'amica del cuore, l'amica dei cuor di mela in spiaggia e dei tramezzini alla maionese. Non potrei desiderare un'amica migliore. Flauto dei bruchi sempre e comunque.

Un grazie speciale va a Lazy lisa, che in realtà di pigro non ha nulla, se non il suo odio per gli sport con la palla e il suo amore per le giornate tisanina e plaid quando fuori piove e fa freddo. Lisina l'ho conosciuta per caso, scrivendole per avere consigli sull'esame di fisica, che solo a pensarci mi sembra una vita fa. Inutile dire che da lì in poi non ci siamo più staccate. Ancora adesso mi fa strano non scriverle un messaggio al mattino: è come se fosse una sorta di rituale di famiglia, un messaggio al giorno a lazy bisogna scriverlo, per forza! Nel corso del tempo si è creato un legame indissolubile e anche se so che faremo progetti di vita in città diverse, non ci staccheremo mai. Questa laurea è un po' come se fosse un po' sua e sono sicura che sia lo stesso per lei. Infinitamente grata a questo esame di fisica per averci fatto incontrare.

Un grazie va alla Vale, amica di una vita, amica di fughe in spiaggia con le mamme preoccupate, amica di risate e di gelati dalla Carla. Lei è l'amica che sai che ci sarà sempre, quella che non senti per qualche settimana, ma che sai che è lì e sempre resterà. La vale è un pilone fondamentale, la mia prima vera amica e avere avuto la possibilità di crescere insieme e fare parte di ogni suo singolo traguardo è stato un onore, ma soprattutto una grande gioia.

Un enorme grazie va Deb, l'amica della Volata, l'amica con cui ho riso di più a tirocinio facendo esplodere una provetta. Amica mia, in questo momento sono emozionata a scrivere di te e di me perché, se un anno fa ci avessero detto che ci saremmo laureate, che avremmo fatto sta pazzia di un esame dopo l'altro, non ci avremmo mai creduto. Grazie di esserci stata sempre, anche nelle giornate più buie. Grazie al tirocinio a geriatria che mi ha permesso di avere non più, solamente una compagna con cui fare tirocinio, ma un'amica con la quale confidarmi e fare pausette con enormi slerfe di focaccia al Gaslini, perché il motto è "crederci sempre, arrendersi mai".

Un grazie a Michele. L'unico e solo Michele. È l'amico che non ti fa annoiare mai, che con la sua schiettezza e ironia ti strappa sempre un sorriso. Ancora ricordo i primi anni al mare a sturla, rigorosamente alle 15:00 in punto, asciugamano in spalla, ciuffo pettinato

perfettamente che nemmeno il peggior ciclone può spostare di mezzo centimetro e via a schiattare di caldo. Ti voglio un bene enorme, non cambiare mai.

Un grazie va alla mia amica Chiara, l'amica dei vocali in macchina e delle foto con il micio Ruggero dagli occhi blu. L'amica che canta a squarcia gola sere nere con una valle di lacrime: vorrei ricordarci sempre così, in prima fila al concerto di Tiziano con tutti i coriandoli colorati che scendono dal cielo. Ti voglio un bene immenso.

Un grazie va a Sarafe, la mia amica "corriera", l'amica che ti chiama appena qualcosa non va e ha sempre le parole giuste, l'amica che portava le patatine in aula studio e che per colazione prende i mini babbà. Sarafe c'è stata fin dal primo giorno, anzi, si può dire che c'è stata fin da prima che iniziasse tutto questo. Grata a quel tondino di ferro e alle caprette, tu sai.

Un grazie ai miei coinquilini acquisiti Matte e Fra. Ammetto che mi mancano spesso le nostre cene a quattro con DAZN in sottofondo, io e franci che parliamo come le peggio ciattelle di quartiere fino a perdere la voce e il sugo al ragù di matte che mi sogno in cartolina. Non avrei potuto desiderare degli amici e coinquilini migliori.

Un grazie va a Marti e Pie, gli amici dello "spolveriamoci", gli amici con i quali non ci sono filtri, ma solo la certezza di una amicizia sincera che spero non finisca mai. E per citare la Liguri Attori: "questo è il mio cuore".

Infine, grazie a tutte le mie compagne di università Sara, Giuli, Franci, Ceci, Gaia e Marti con le quali abbiamo condiviso gioie, dolori ma anche tantissime risate.

BIBLIOGRAFIA

1. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):380-383. doi:10.7861/clinmed.2020-0292
2. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36(1):1-11. doi:10.1016/j.ncl.2017.08.002
3. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1-27. doi:10.1038/s41572-018-0041-4
4. Sclerosi Multipla: diffusi i dati mondiali nell'ATLAS of MS. Oltre 2,8 milioni di persone colpite dalla malattia | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed January 31, 2024. https://www.aism.it/sclerosi_multipla_diffusi_i_dati_mondiali_atlas_ms_2020
5. EpiCentro. Sclerosi multipla epidemiologia. Accessed January 31, 2024. <https://www.epicentro.iss.it/sclerosi-multipla/epidemiologia>
6. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(4):a028944. doi:10.1101/cshperspect.a028944
7. Nuovo studio sui geni coinvolti nella predisposizione genetica alla SM | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 16, 2024. https://www.aism.it/nuovo_studio_sui_geni_coinvolti_nella_predisposizione_genetic_a_alla_sm
8. Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, et al. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Ann Neurol*. 2006;59(1):27-34. doi:10.1002/ana.20683
9. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25. doi:10.1016/j.jaut.2015.06.010
10. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(4):a028944. doi:10.1101/cshperspect.a028944
11. Cosa è la sclerosi multipla | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 1, 2024. https://www.aism.it/cosa_e_la_sclerosi_multipla
12. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):75-91. doi:10.1007/s13311-017-0581-4
13. Sclerosi multipla, il ruolo del microbiota | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 1, 2024. <https://www.aism.it/sclerosi-multipla-il-ruolo-del-microbiota>
14. Liu R, Du S, Zhao L, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022;13:996469.

doi:10.3389/fimmu.2022.996469

15. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019;9:3116. doi:10.3389/fimmu.2018.03116
16. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2018;145:263-283. doi:10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5
17. Sclerosi multipla: sintomi iniziali e diagnosi | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 2, 2024. https://www.aism.it/sclerosi_multipla_sintomi_iniziali_diagnosi
18. Sintomi della sclerosi multipla: disturbi della sensibilità | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 4, 2024. https://www.aism.it/sintomi_della_sclerosi_multipla_disturbi_della_sensibilita
19. Sintomi della sclerosi multipla: depressione | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 4, 2024. https://www.aism.it/sintomi_della_sclerosi_multipla_depressione
20. Sintomi della sclerosi multipla: i disturbi sessuali | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 4, 2024. https://www.aism.it/sintomi_della_sclerosi_multipla_i_disturbi_sessuali
21. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 2014;83(3):278-286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560
22. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302. doi:10.1002/ana.22366
23. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
24. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2019;10:188. doi:10.3389/fneur.2019.00188
25. Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Wurster U, et al. McDonald Criteria 2010 and 2005 Compared: Persistence of High Oligoclonal Band Prevalence Despite Almost Doubled Diagnostic Sensitivity. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1592. doi:10.3390/ijms17091592
26. Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, et al. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German-Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol.* 2016;263(12):2499-2504. doi:10.1007/s00415-016-8302-1
27. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;92(1):26-33. doi:10.1212/WNL.0000000000006583

28. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*. 2018;141(4):1075-1084. doi:10.1093/brain/awy006
29. Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. “Undiagnosing” multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78(24):1986-1991. doi:10.1212/WNL.0b013e318259e1b2
30. Yamout BI, Khoury SJ, Ayyoubi N, et al. Alternative diagnoses in patients referred to specialized centers for suspected MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:85-89. doi:10.1016/j.msard.2017.09.016
31. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. *Neurology*. 2016;87(13):1393-1399. doi:10.1212/WNL.0000000000003152
32. Murray TJ, Murray SJ. Characteristics of patients found not to have multiple sclerosis. *Can Med Assoc J*. 1984;131(4):336-337.
33. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-1875. doi:10.1093/brain/awz144
34. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
35. Solomon AJ, Watts R, Ontaneda D, Absinta M, Sati P, Reich DS. Diagnostic Performance of Central Vein Sign for Multiple Sclerosis with a Simplified Three Lesion Algorithm. *Mult Scler*. 2018;24(6):750-757. doi:10.1177/1352458517726383
36. Filippi M, Yousry T, Baratti C, et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis. A comparison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery. *Brain*. 1996;119 (Pt 4):1349-1355. doi:10.1093/brain/119.4.1349
37. Moraal B, Roosendaal SD, Pouwels PJW, et al. Multi-contrast, isotropic, single-slab 3D MR imaging in multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2008;18(10):2311-2320. doi:10.1007/s00330-008-1009-7
38. Gramsch C, Nensa F, Kastrup O, et al. Diagnostic value of 3D fluid attenuated inversion recovery sequence in multiple sclerosis. *Acta Radiol*. 2015;56(5):622-627. doi:10.1177/0284185114534413
39. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(7):723-732. doi:10.1093/jnen/62.7.723
40. Calabrese M, Battaglini M, Giorgio A, et al. Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(14):1234-1240. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f5d4da
41. Sethi V, Muhlert N, Ron M, et al. MS Cortical Lesions on DIR: Not Quite What

They Seem? *PLoS One*. 2013;8(11):e78879. doi:10.1371/journal.pone.0078879

42. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS: MAGNIMS CONSENSUS GUIDELINES. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292-303. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
43. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2003;2(9):555-562. doi:10.1016/s1474-4422(03)00504-0
44. Bot JCJ, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*. 2004;62(2):226-233. doi:10.1212/wnl.62.2.226
45. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(11):1560-1569. doi:10.1177/1352458512442754
46. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, Weinshenker BG, International Conference on Spinal Cord Involvement and Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol*. 2019;18(2):185-197. doi:10.1016/S1474-4422(18)30460-5
47. Gass A, Rocca MA, Agosta F, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):443-454. doi:10.1016/S1474-4422(14)70294-7
48. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(4):199-213. doi:10.1038/nrneurol.2018.14
49. Sclerosi multipla - Malattie neurologiche. Manuali MSD Edizione Professionisti. Accessed February 15, 2024. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-neurologiche/disturbi-demielinizzanti/sclerosi-multipla>
50. Terapie e trattamenti per la sclerosi multipla | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 16, 2024. https://www.aism.it/terapie_e_trattamenti_la_sclerosi_multipla
51. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133(12):1380-1390.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2020.05.049
52. Pia Amato M. Nuovi schemi terapeutici nella sclerosi multipla. *abtpn*. 2015;1(1):38-45. doi:10.19156/abtpn.2015.0007
53. Newsome SD, Binns C, Kaunzner UW, Morgan S, Halper J. No Evidence of Disease Activity (NEDA) as a Clinical Assessment Tool for Multiple Sclerosis: Clinician and Patient Perspectives [Narrative Review]. *Neurol Ther*. 2023;12(6):1909-1935. doi:10.1007/s40120-023-00549-7
54. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Efficacy classification of modern

therapies in multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*. 2021;10(6):495-507. doi:10.2217/ce-2020-0267

55. Abate L. Algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla. Published online 2020.
56. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(10):903-912. doi:10.1016/S1474-4422(07)70243-0
57. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol*. 1998;43(4):465-471. doi:10.1002/ana.410430409
58. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med*. 1999;5(2):170-175. doi:10.1038/5532
59. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):209-220. doi:10.1056/NEJMoa1606468
60. Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis: position paper. *J Neurol*. 2013;260(6):1452-1468. doi:10.1007/s00415-012-6678-0
61. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23(7):19. doi:10.1007/s11940-021-00677-1
62. Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F, et al. Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain*. 2020;143(11):e97. doi:10.1093/brain/awaa306
63. Díaz C, Zarco LA, Rivera DM. Highly active multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:215-224. doi:10.1016/j.msard.2019.01.039
64. Menon S, Zhu F, Shirani A, Oger J, Freedman MS, Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(3):456-463. doi:10.1177/1352458516653273
65. Spelman T, Freilich J, Anell B, Wong SL, Hillert J. Patients With High-disease-activity Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Real-world Clinical Practice: A Population-based Study in Sweden. *Clin Ther*. 2020;42(2):240-250. doi:10.1016/j.clinthera.2019.11.018
66. Malpas CB, Manouchehrinia A, Sharmin S, et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020;143(5):1400-1413. doi:10.1093/brain/awaa081
67. Zhang Y, Salter A, Wallström E, Cutter G, Stüve O. Evolution of clinical trials in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419826547. doi:10.1177/1756286419826547

68. Chen J, Taylor BV, Blizzard L, Simpson S, Palmer AJ, van der Mei IAF. Effects of multiple sclerosis disease-modifying therapies on employment measures using patient-reported data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(11):1200-1207. doi:10.1136/jnnp-2018-318228
69. Sclerosi multipla e ocrelizumab | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 14, 2024. <https://www.aism.it/sclerosi-multipla-e-ocrelizumab>
70. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022;82(3):323-334. doi:10.1007/s40265-022-01672-9
71. Gingele S, Skripuletz T, Jacobs R. Role of CD20+ T cells in multiple sclerosis: implications for treatment with ocrelizumab. *Neural Regen Res*. 2019;15(4):663-664. doi:10.4103/1673-5374.266913
72. Gingele S, Skripuletz T, Jacobs R. Role of CD20+ T cells in multiple sclerosis: implications for treatment with ocrelizumab. *Neural Regen Res*. 2019;15(4):663-664. doi:10.4103/1673-5374.266913
73. Katsavos S, Coles A. Alemtuzumab as Treatment for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(10). doi:10.1101/cshperspect.a032029
74. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):16414-16439. doi:10.3390/ijms160716414
75. Sclerosi multipla e alemtuzumab | AISM | Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Accessed February 22, 2024. <https://www.aism.it/sclerosi-multipla-e-alemtuzumab>
76. Genzyme, a Sanofi Company. *A Phase 3 Randomized, Rater-Blinded Study Comparing Two Annual Cycles of Intravenous Alemtuzumab to Three-Times Weekly Subcutaneous Interferon Beta-1a (Rebif®) in Treatment-Naïve Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. clinicaltrials.gov; 2014. Accessed January 1, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00530348>
77. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up. *Neurology*. 2017;89(11):1117-1126. doi:10.1212/WNL.0000000000004354
78. Coles AJ, Achiron A, Traboulsee A, et al. Safety and efficacy with alemtuzumab over 13 years in relapsing-remitting multiple sclerosis: final results from the open-label TOPAZ study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2023;16:17562864231194823. doi:10.1177/17562864231194823
79. Greenfield AL, Hauser SL. B Cell Therapy for Multiple Sclerosis: Entering an Era. *Ann Neurol*. 2018;83(1):13-26. doi:10.1002/ana.25119
80. Cellierino M, Boffa G, Lapucci C, et al. Predictors of Ocrelizumab Effectiveness in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2579-2588. doi:10.1007/s13311-021-01104-8
81. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells.

J Immunol. 2016;197(4):1111-1117. doi:10.4049/jimmunol.1600089

82. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol.* 2010;67(4):452-461. doi:10.1002/ana.21939
83. Fernández-Velasco JI, Kuhle J, Monreal E, et al. Effect of Ocrelizumab in Blood Leukocytes of Patients With Primary Progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):e940. doi:10.1212/NXI.0000000000000940