

MALATTIE DEMIELINIZZANTI

www.fisiokinesiterapia.biz

SCLEROSI MULTIPLA

- La sclerosi multipla (SM) è una **malattia di tipo recidivante o progressivo della sostanza bianca del SNC**, e rappresenta una delle **cause principali di disabilità** nei soggetti di **età giovane-adulta**

ANATOMIA PATOLOGICA

- La **lesione elementare** (placca) è costituita da un **focolaio di demielinizzazione**
- Le placche sono sempre più numerose di quanto si potrebbe supporre dai sintomi clinici

- Nel **midollo spinale** si trovano più o meno simmetricamente nei cordoni posteriori o nei cordoni anterolaterali
- Nell'**encefalo** hanno una predilezione per le zone periventricolari

- Le lesioni sono limitate alla **mielina del SNC**, mentre i nervi periferici sono sempre indenni, eccetto il **nervo ottico**, che presenta una mielinizzazione di tipo centrale
- Le dimensioni sono estremamente variabili, ma viene sempre **risparmiata la sostanza grigia**
- La SM è caratterizzata da una **distruzione elettiva delle guaine mieliniche**, formate dagli avvolgimenti degli oligodendrociti attorno all'assone, che risulta normale, o presenta solo alterazioni minori

- Il **risparmio degli assoni** protegge dalla degenerazione walleriana la parte distale delle fibre nervose che attraversano la placca
- La **demielinizzazione** ha i caratteri di un **fenomeno primario** che si contrappone alle demielinizzazioni secondarie ad una necrosi tissutale, o ad alterazioni primitive degli assoni

- **Ogni focolaio** di demielinizzazione **evolve in maniera indipendente**
- In una placca giovane sono presenti **linfociti e plasmacellule** attorno alle venule
- La degradazione mielinica ha come conseguenza la proliferazione della **microglia**, che fagocita i detriti mielinici

- L'ulteriore evoluzione può anche procedere verso una **parziale rimielinizzazione** della placca
- Successivamente la proliferazione degli **astrociti** invade tutto il focolaio di demielinizzazione come una cicatrice, predominando alla periferia della placca e delimitandola rispetto alle zone indenni circostanti

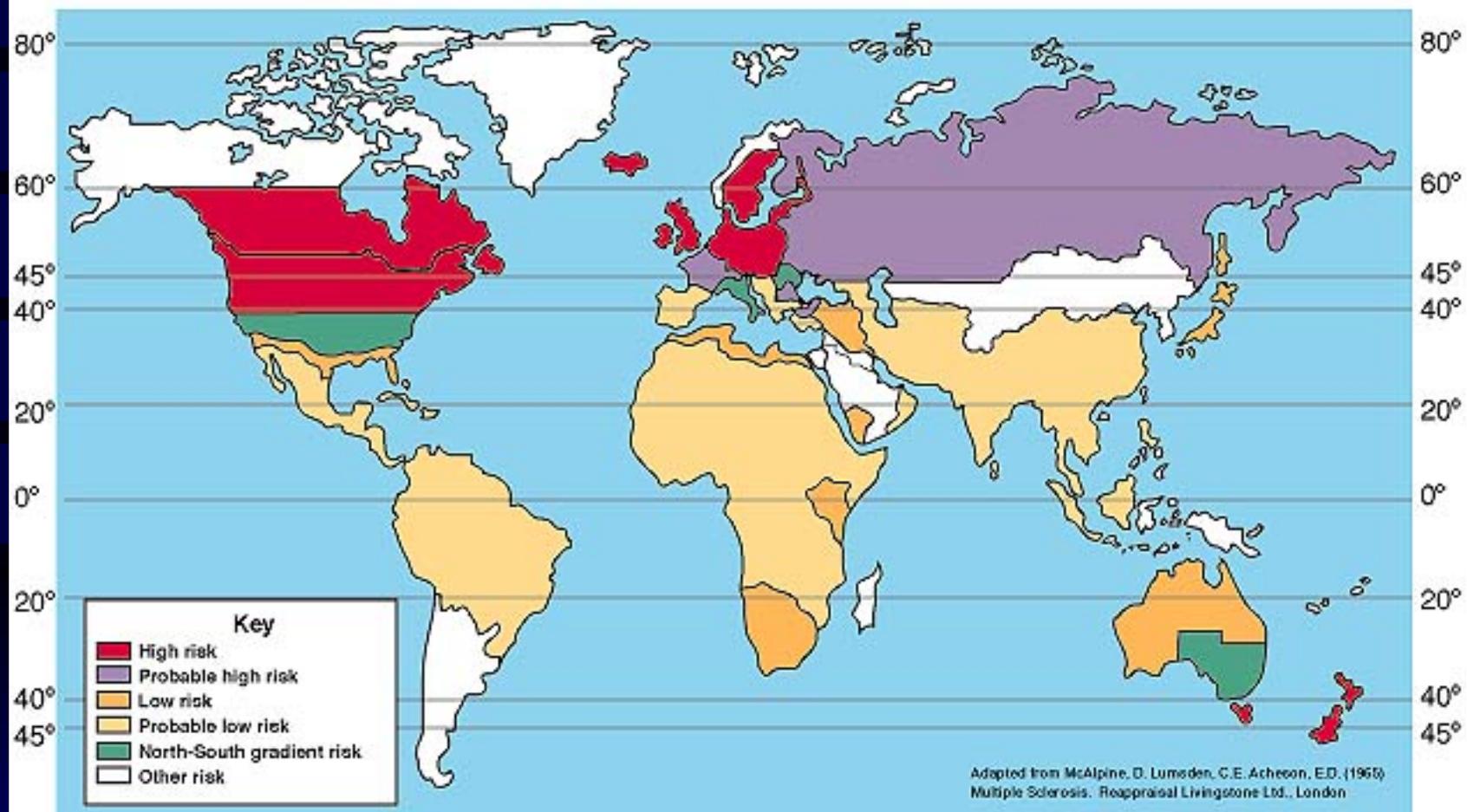
- Pertanto, la placca evolve in **due tappe**, una iniziale di **demielinizzazione**, che potrebbe essere parzialmente o completamente **reversibile**, ed una, più tardiva, di **sclerosi irreversibile**
- L'esecuzione di ripetuti esami **RM** consente di osservare il processo in vivo, in quanto l'**assunzione di gadolinio**, che mostra un'alterazione della barriera ematoencefalica, è presente fin dagli stadi iniziali, ancor prima che il processo demielinizzante si manifesti, ed è indice dell'evoluitività della placca

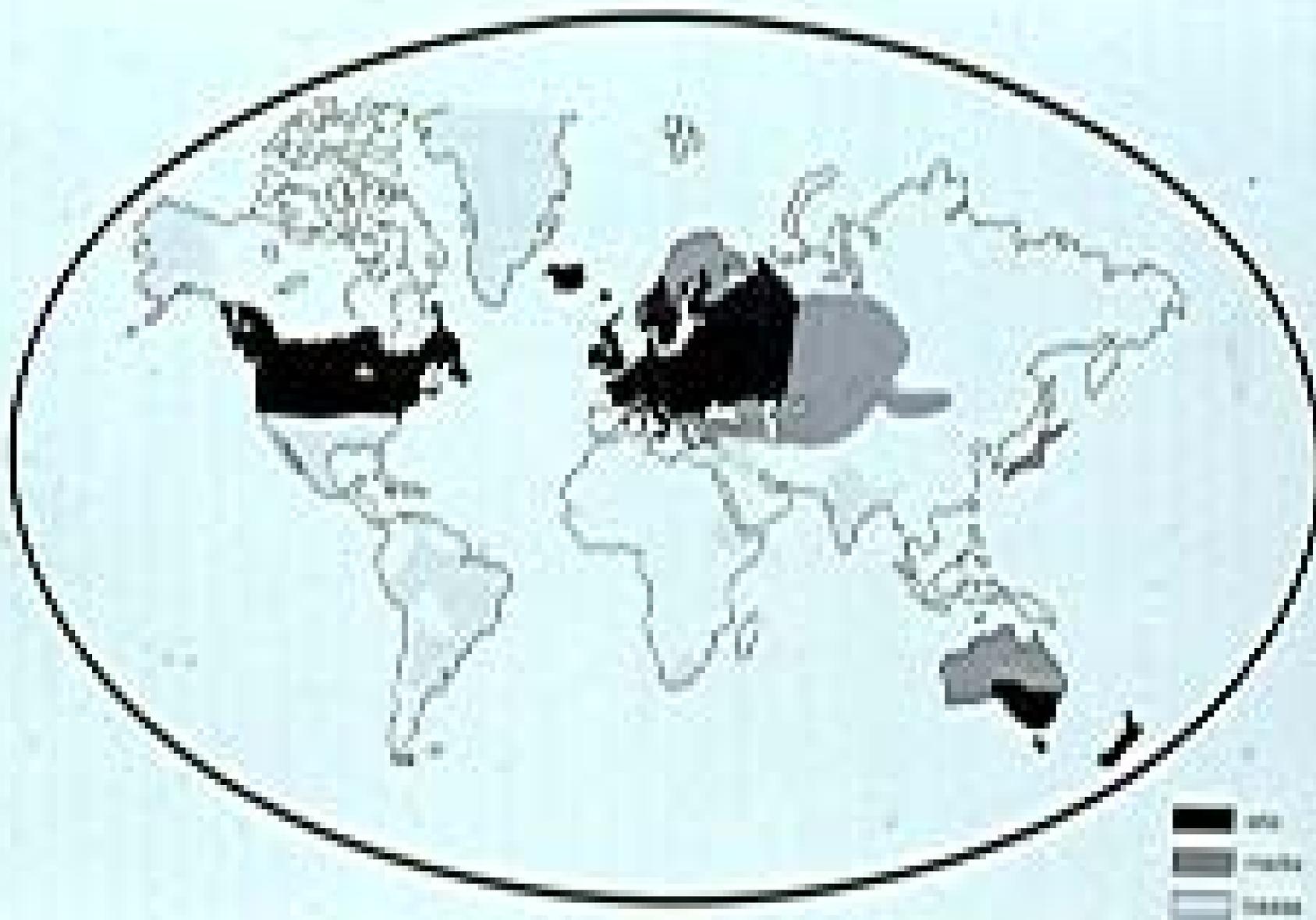
- Le manifestazioni di un **episodio evolutivo della malattia** sono correlate allo sviluppo di uno o più **focolai di nuova insorgenza**, che disturbano il funzionamento della via nervosa in cui sono collocati
- Il disturbo è, almeno in parte, reversibile, fino al momento in cui inizia la cicatrizzazione, e ciò spiega la possibile regressione delle manifestazioni cliniche

EPIDEMIOLOGIA

- Il rischio di sviluppare la SM nelle diverse regioni del globo **aumenta allontanandosi dall'equatore verso i poli**: l'incidenza è inferiore a 1/100000 nelle aree equatoriali, è pari a 6 – 14/100000 nell'Europa centrale e negli Stati Uniti, ed è pari a 30 – 80/100000 nell'Europa del Nord e nel Canada
- In **Italia** l'incidenza è di **3 – 8 casi per 100000 all'anno**, e la prevalenza è di 30 – 60 casi, con marcate differenze a livello regionale

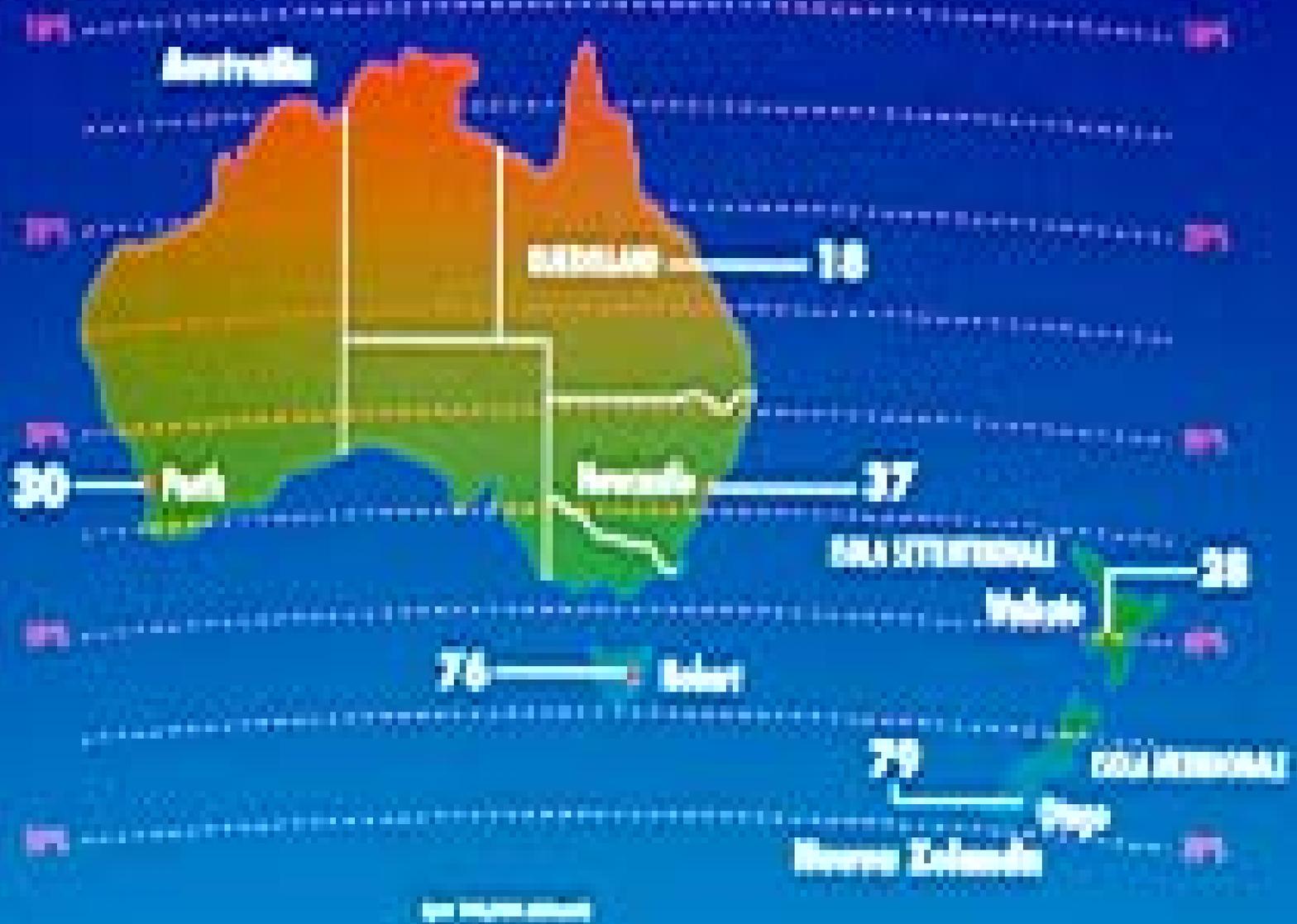
World Distribution of Multiple Sclerosis





1.1. - Prevalenza della alterazione polmonare nei tessuti inalata da Kuryla, 1991, con il progresso dell'Urbanità.

Andamento della prevalenza della SIDA in Australia e in Nuova Zelanda



- La popolazione di **razza nera** presenta un **rischio minore** rispetto a quella di razza bianca di ammalare di SM, ma per entrambe le razze si osserva lo **stesso incremento di rischio allontanandosi dall'equatore**, suggestivo per l'importanza di un **fattore ambientale indipendente dalla razza**

Differenze rischio per la SMI tra i vari gruppi etnici negli USA



Maschi di
razza bianca
1.0



Maschi di
razza nera
0.43



Maschi di "altri"
origine etnica
0.73

- A sostegno dell'ipotesi ambientale è stato descritto un aumento dell'incidenza di SM in Islanda e nelle isole Faroe in periodo post-bellico, interpretato come risultato dell'esposizione ad agenti patogeni portati dalle truppe britanniche nel periodo della loro occupazione durante la seconda guerra mondiale

Epilobus di SHP

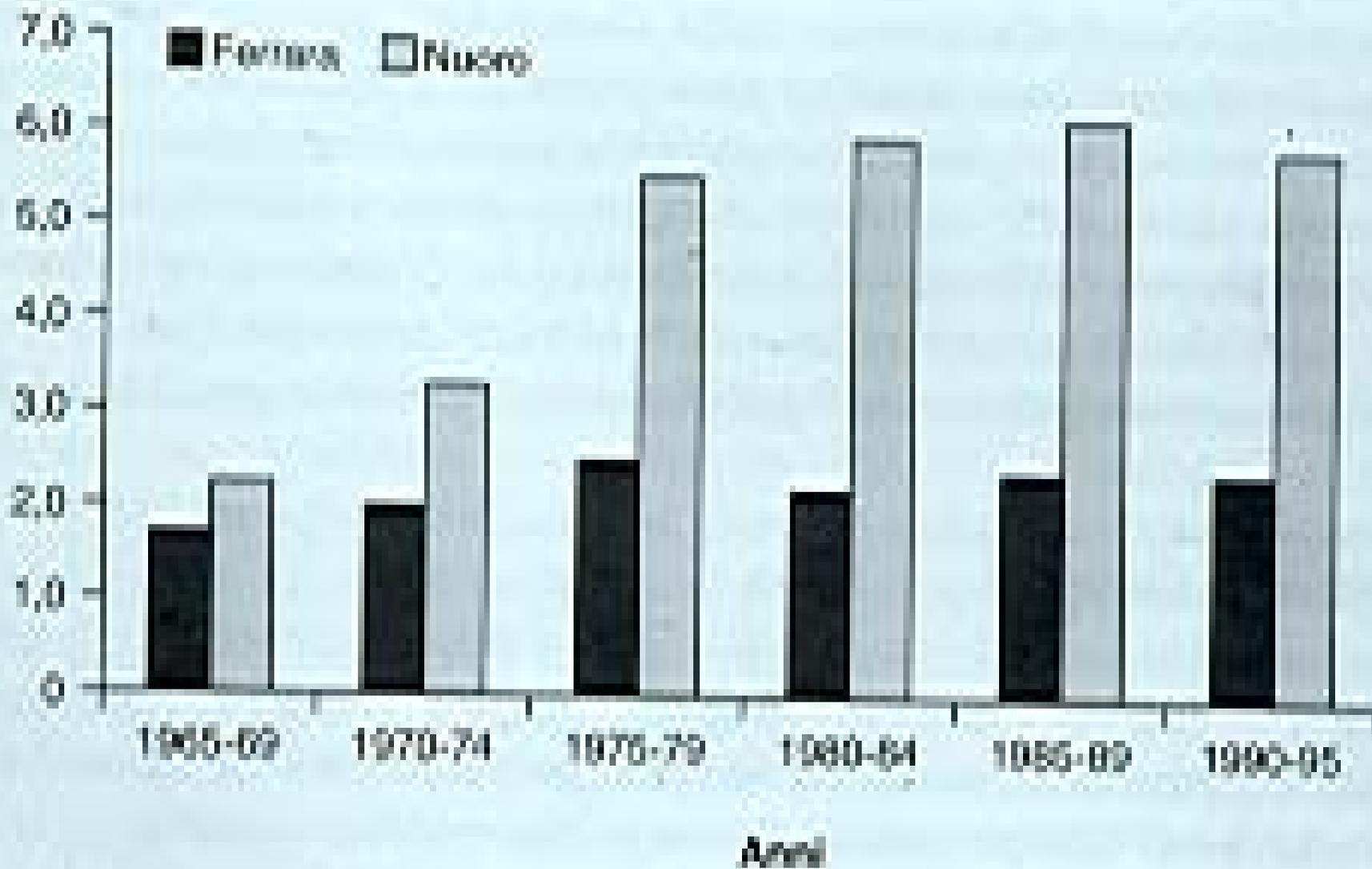
Islands
1945

Faroes
1943
1955
1967
1986

Orkney &
Shetland
1943

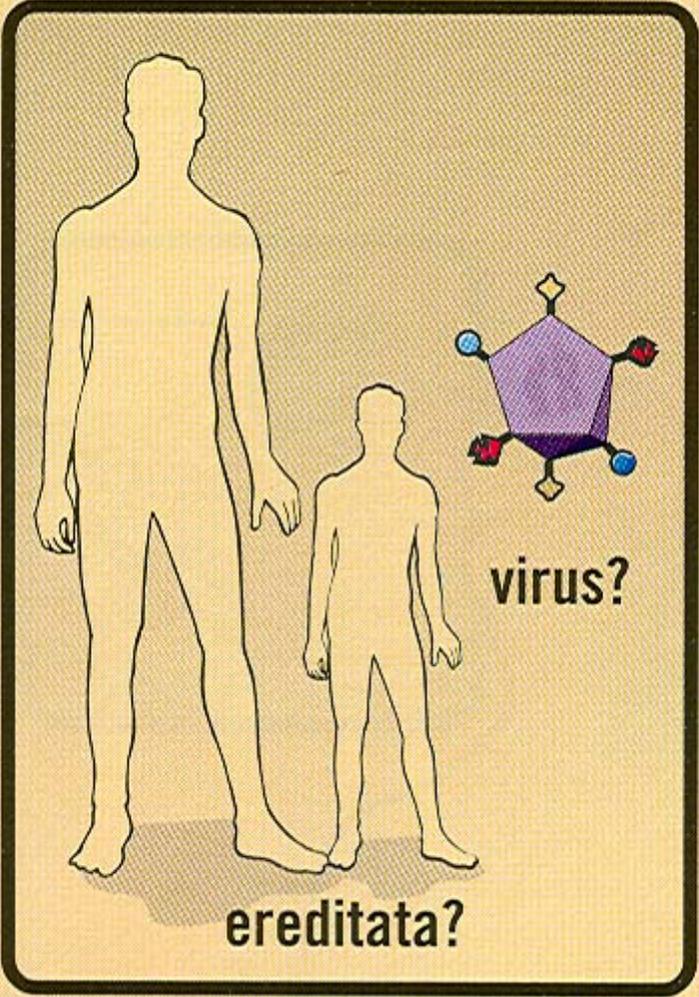
Sardinia
1952





- Vi sono numerosi studi che indicano che le **persone che migrano** da una zona ad alto rischio ad una zona a basso rischio mantengono il **rischio correlato al loro luogo d'origine**
- L'età della migrazione gioca un ruolo critico: nelle **persone migrate prima dei 15 anni il rischio risultava simile a quello del Paese di destinazione**, mentre nei soggetti migrati dopo tale età il rischio era simile a quello del Paese d'origine

- La bassa incidenza di SM tra coniugi conferma che l'**esposizione comune a fattori** coinvolti nella malattia **deve avvenire precocemente**
- I dati epidemiologici suggeriscono che la SM è correlata ad un **fattore ambientale** (un'infezione virale?) **con il quale si viene a contatto nell'infanzia**, e che, **dopo anni di latenza, determina l'insorgenza dell'affezione**, o contribuisce alla sua genesi, **in soggetti geneticamente predisposti**



ereditata?

virus?

Quali fattori determinano chi ammalarsi di SM?

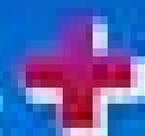
Immunologia

Genetica



Case

Fattori implicati nella etiologia della SM



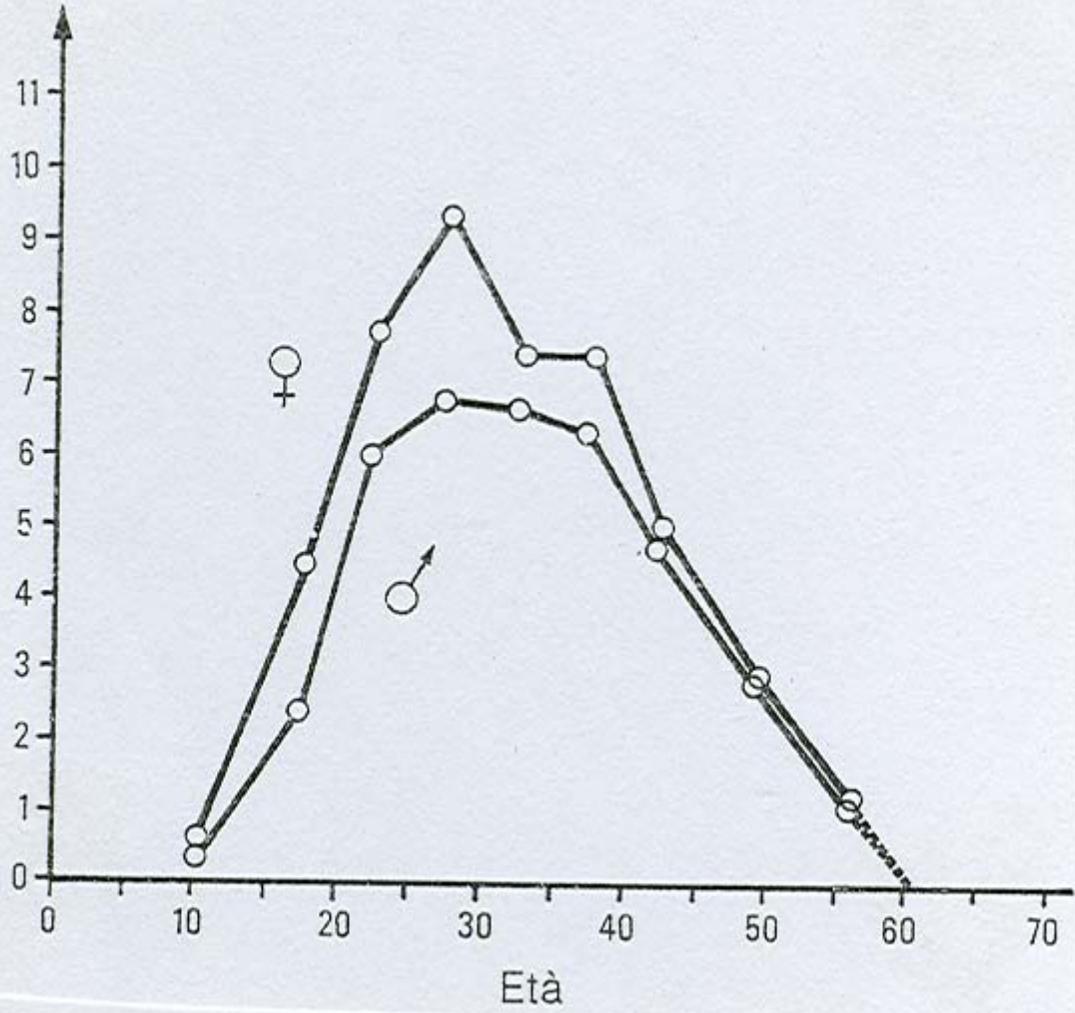
- Razza
- Latitudine
- Età
- Abitudini alimentari
- Condizioni igieniche
- Stato socioeconomico
- Load genetici multipli
- Clima
- Mutazioni



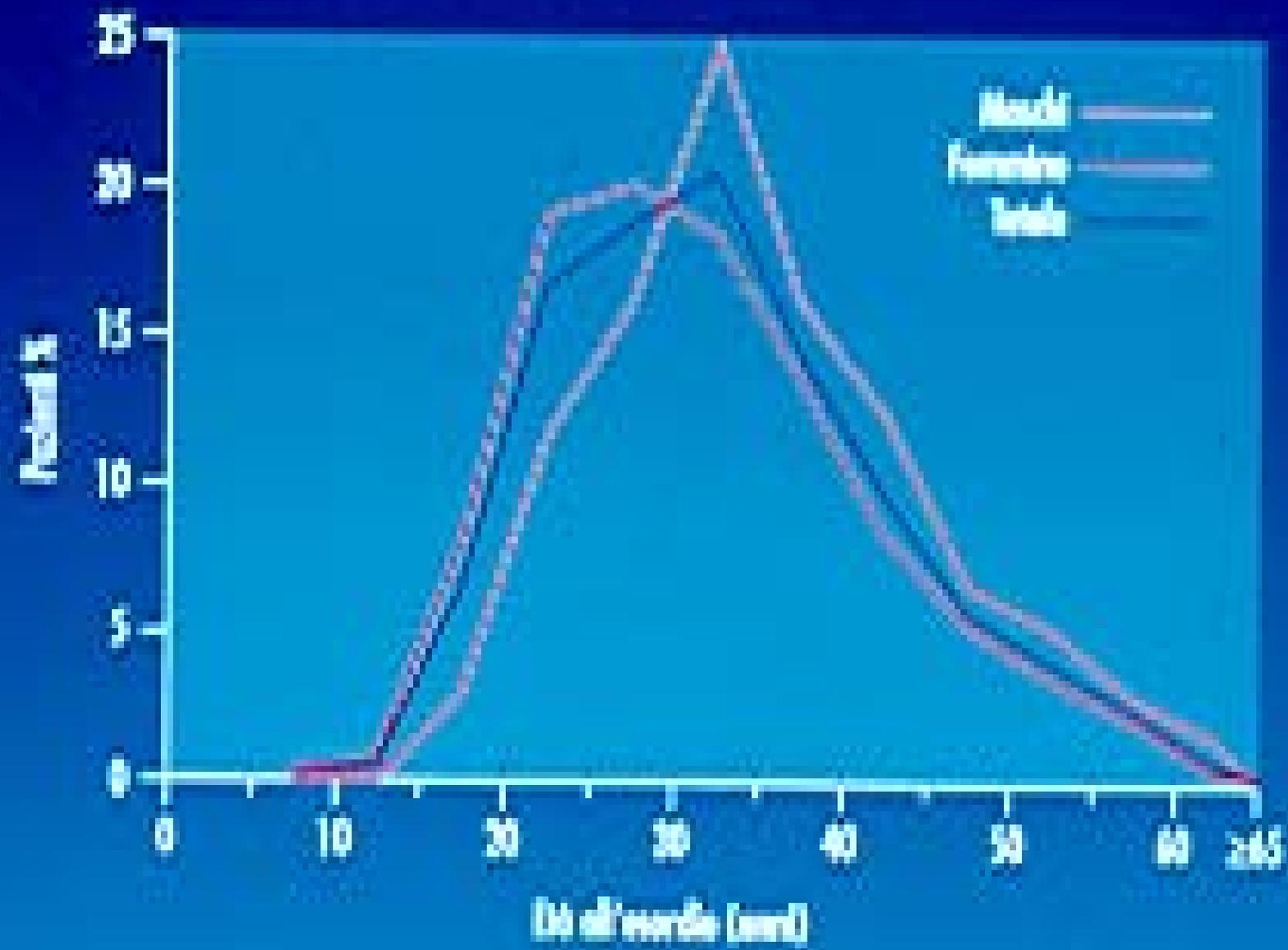
SM

- Nei due terzi dei casi la malattia **esordisce tra i 20 ed i 40 anni**, con un picco intorno ai 25 anni
- E' leggermente **più frequente nella donna** che nell'uomo (3 : 2)

Incidenza per
100.000 abitanti



con la prevalenza della SMI in base all'età



PATOGENESI

- Sono stati proposti alcuni **meccanismi**, che **non** sono **mutuamente esclusivi**, ma concorrono a determinare la malattia

Autoimmunità

- Durante l'ontogenesi i **linfociti autoreattivi** vanno normalmente incontro a **deplezione clonale**, ma **alcuni sfuggono a questo processo**
- La loro **attività** è **normalmente soppressa**, ma rimangono **potenzialmente reattivi verso autoantigeni**

- Bassi livelli di cellule autoreattive persistono anche nei soggetti normali
- Nelle **patologie autoimmuni** vi è una **ridotta attività soppressoria** dei linfociti circolanti, che determina una minore tolleranza verso gli autoantigeni

- I **linfociti autoreattivi T4** possono essere **attivati da antigeni simili** strutturalmente ad **autoantigeni**
- Alcuni **peptidi virali e batterici** condividono aspetti strutturali con la proteina basica della mielina (PBM), e sono in grado di **attivare linfociti T specifici per la PBM**

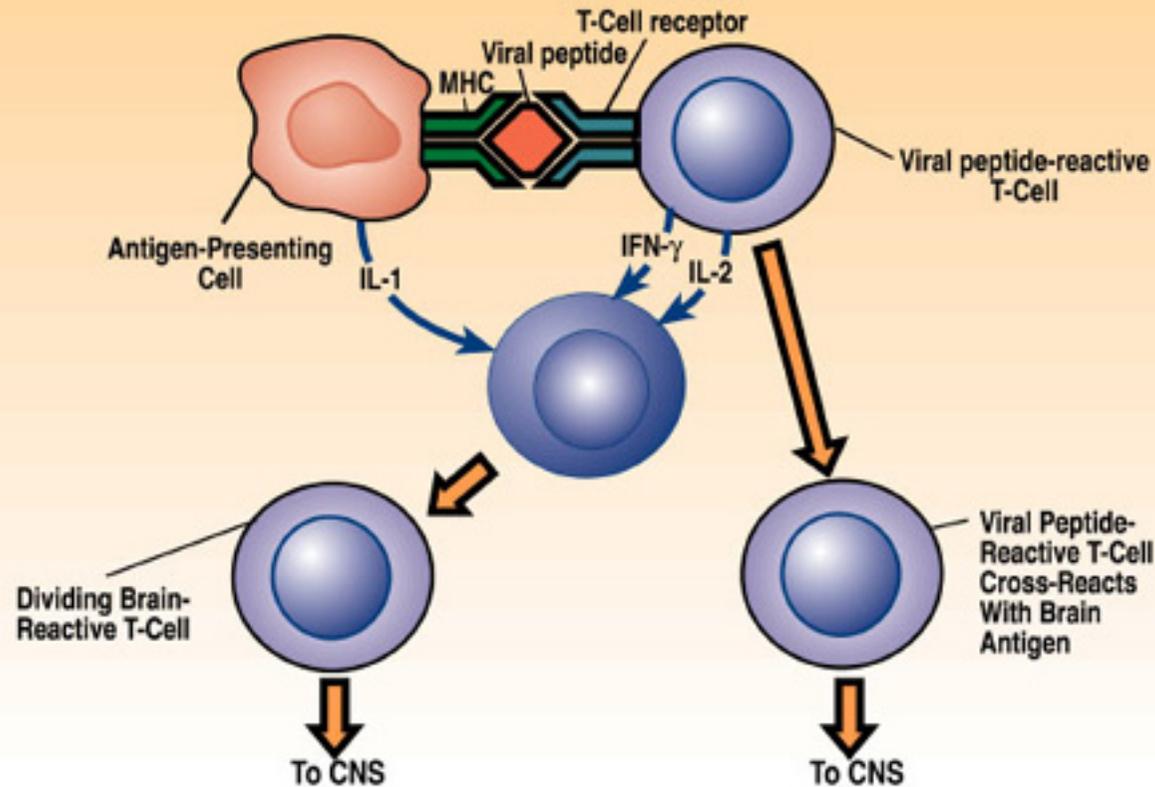
- In alternativa, un'**infezione** o un **trauma** può determinare il **rilascio in periferia di antigeni del SNC**, attivando i **linfociti autoreattivi**
- L'iniezione della **PBM** è in grado di **indurre l'encefalomielite allergica sperimentale (EAS)**, che costituisce un modello animale di **SM**

- La **PBM** costituisce, pertanto, la principale candidata come **bersaglio dell'autoimmunità nella SM**
- **Linfociti reattivi verso la PBM** sono stati identificati nel sangue e nel liquor di **pazienti affetti da SM**

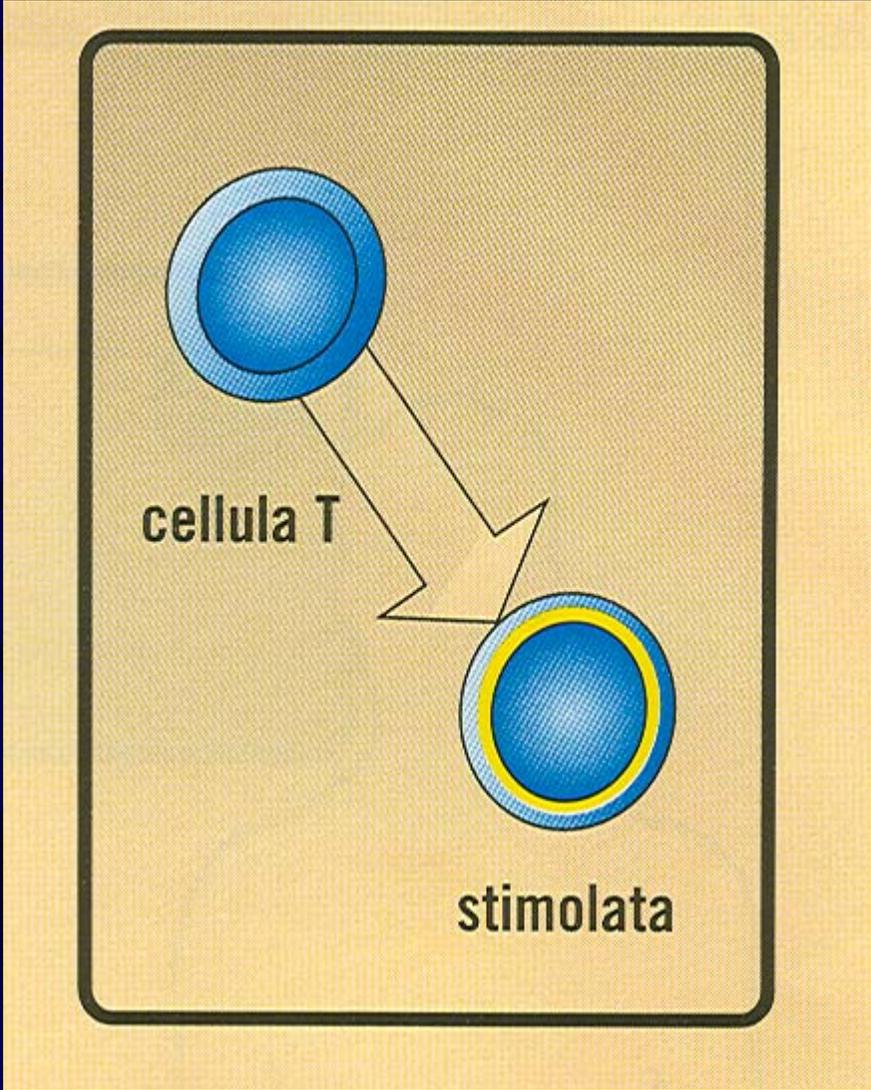
Activation Of Brain-Reactive T-Cells Non-Specific Vs. Molecular Mimicry

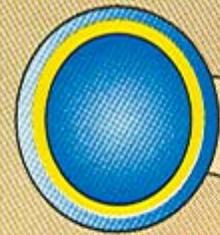
(A) Non-specific Activation of Brain-reactive Memory T-Cell

(B) Molecular Mimicry



www.fisiokinesiterapia.biz





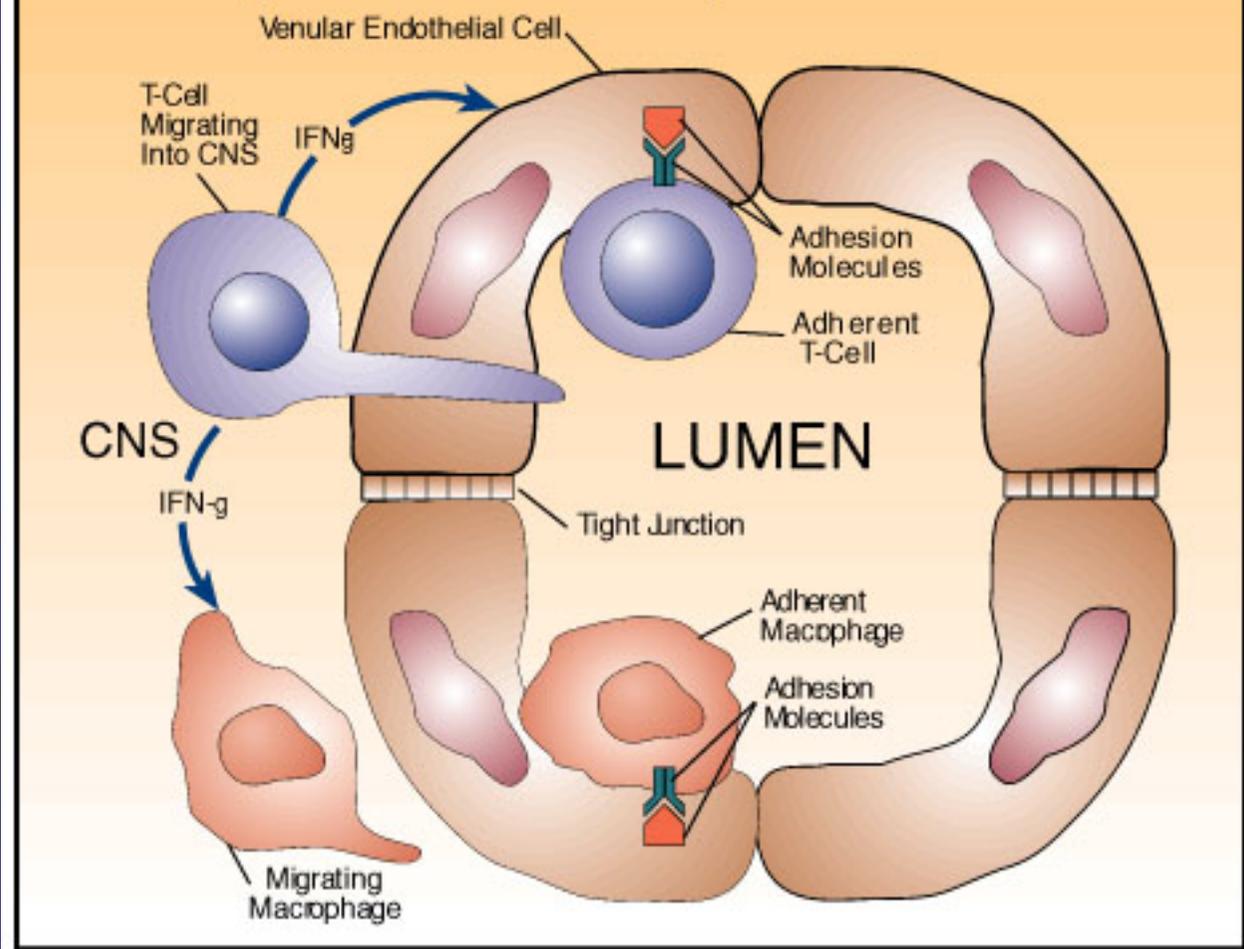
stimolata

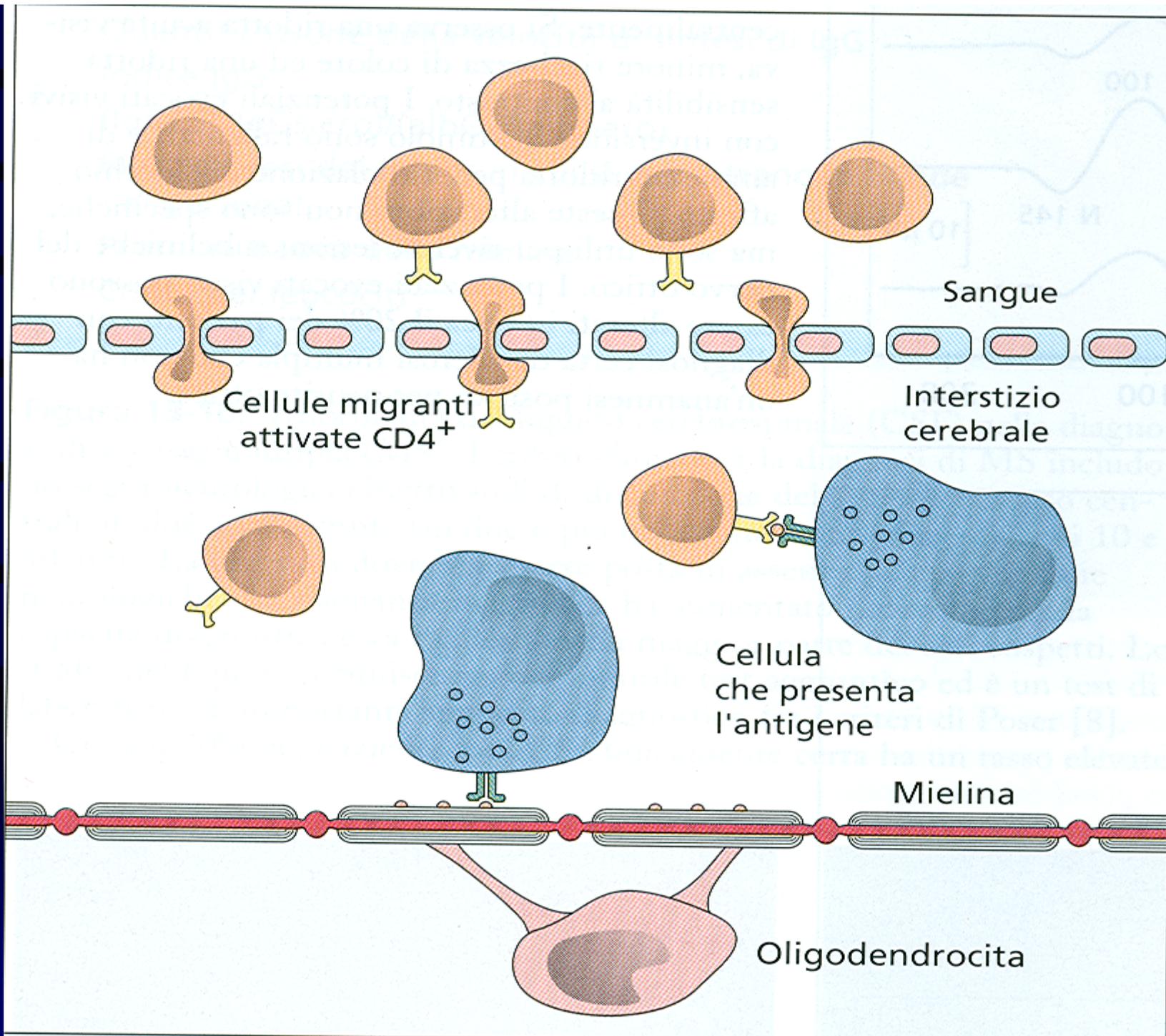


stimolata
ulteriormente

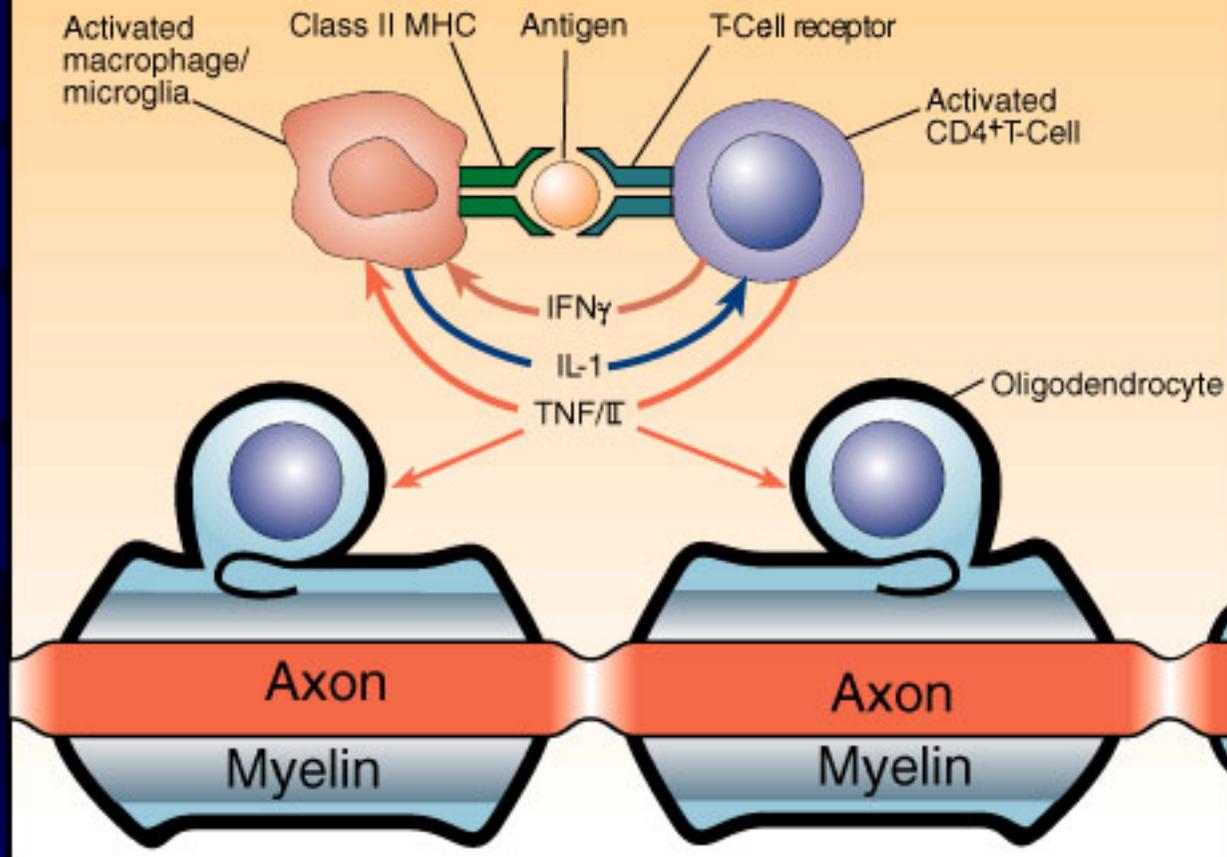
cervello

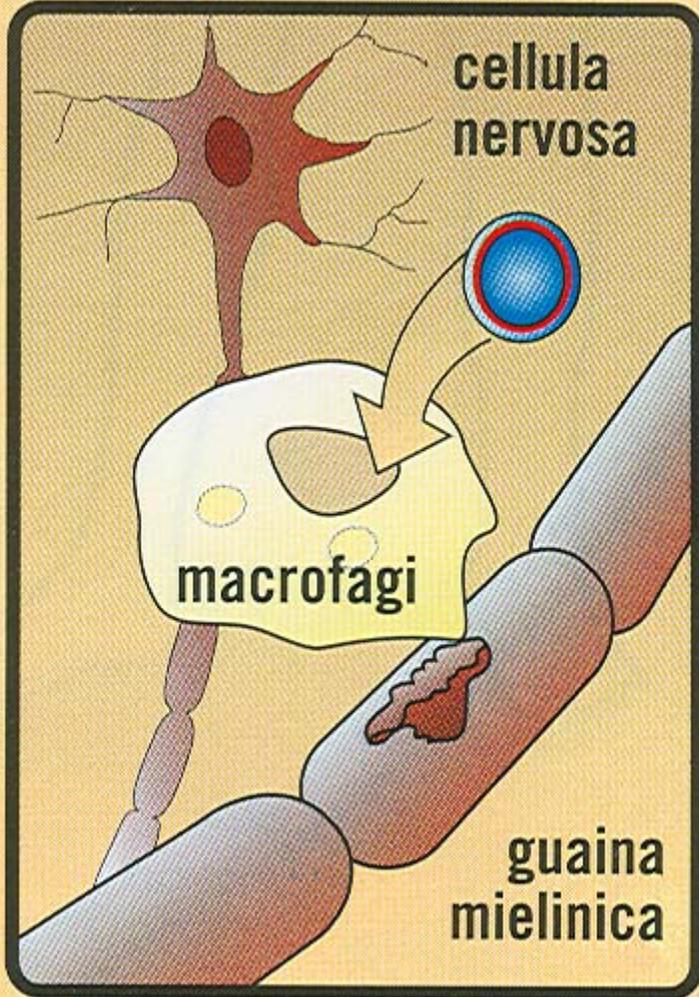
Migration Of Inflammatory Cells Into CNS

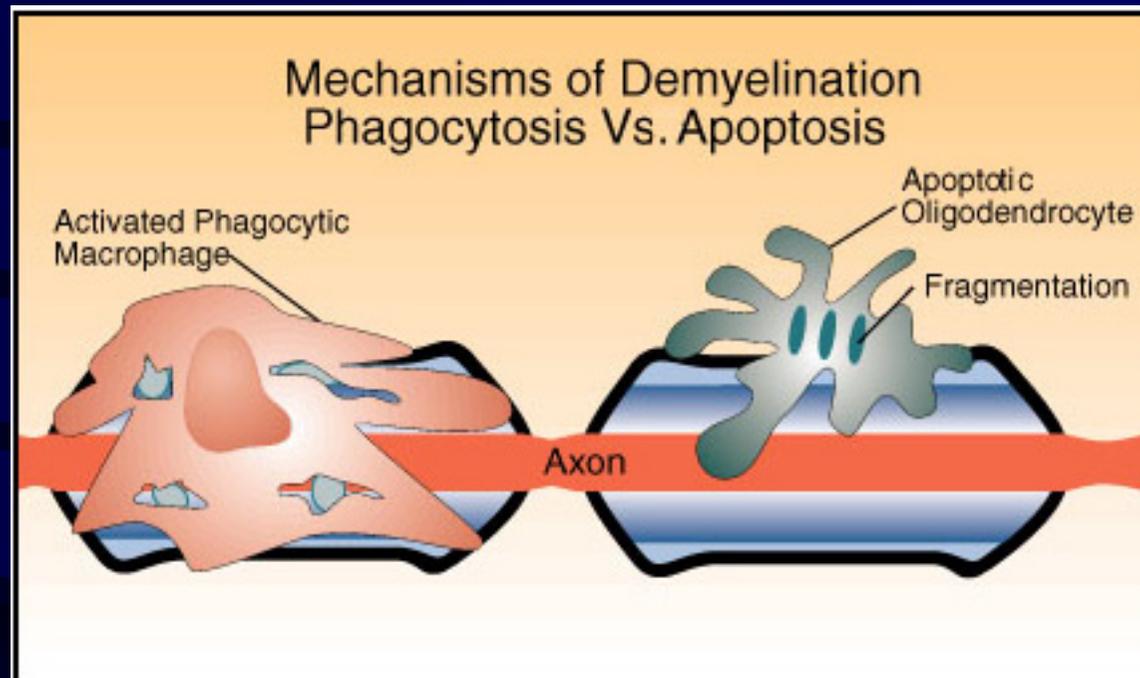




Immune Mechanism In Demyelination

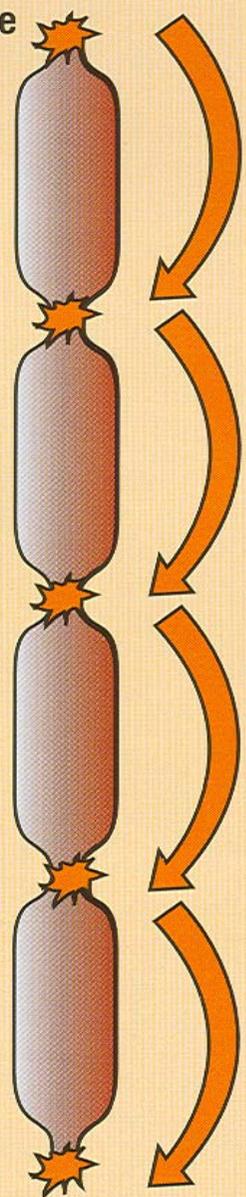




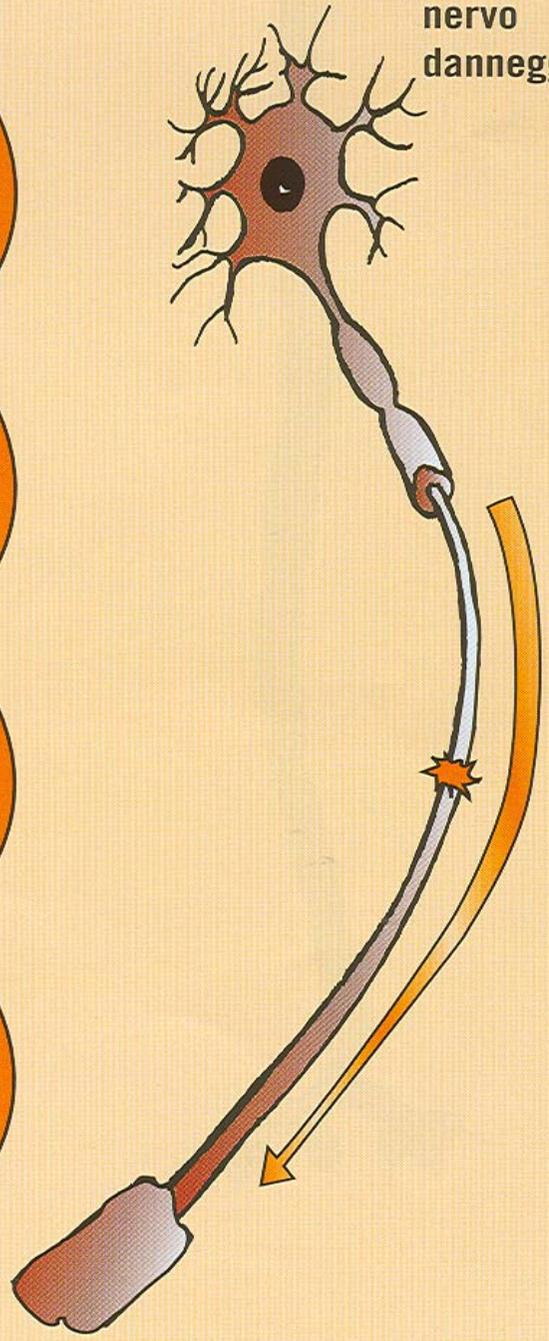


www.fisiokinesiterapia.biz

nervo
normale



nervo
danneggiato



Infezioni

- L'**epidemiologia** della SM suggerisce che **fattori ambientali** possano determinare l'insorgenza della malattia

- Vi sono vari meccanismi con cui un'**infezione virale** può essere coinvolta nella patogenesi della SM:
 - un'**infezione** transitoria o persistente **extracerebrale** può **attivare le cellule T autoreattive**, perché il **virus** presenta **antigeni strutturalmente simili agli autoantigeni del SNC**
 - un'**infezione del SNC** può determinare alterazioni della barriera ematoencefalica e **rilascio in periferia di antigeni del SNC**, che possono attivare linfociti autoreattivi

- **infezioni del SNC** possono determinare **infiammazione e demielinizzazione** negli animali e nell'uomo (ad esempio, il virus **HTLV-I** causa la **paraparesi spastica tropicale**)
- un'**infezione virale** del SNC può indurre **reazioni infiammatorie che danneggiano indirettamente gli oligodendrociti**

- Il riscontro dell'**herpesvirus umano 6** (HHV-6) nei nuclei degli oligodendrociti posti in prossimità delle placche nei pazienti affetti da SM e nel citoplasma degli oligodendrociti dei soggetti sani, indica che l'infezione da HHV-6 costituisce una **comune infezione virale persistente del SNC**
- La SM può dipendere da un'**aberrante risposta dell'ospite ad una comune infezione**

Demielinizzazione prodotta in maniera aspecifica

- Una **reazione flogistica** o immunitaria può determinare **demielinizzazione** in maniera aspecifica: i **metaboliti dell'acido arachidonico** possono determinare **mielinolisi**, ed i **radicali liberi** rilasciati dai macrofagi determinano **perossidazione lipidica**, che può essere responsabile di un **danno della mielina**

Ereditarietà

- **I dati epidemiologici** depongono anche per una **predisposizione ereditaria di tipo poligenico** nella SM
- Gli antigeni di istocompatibilità **HLA-DR2, -DR3, -B7 e -A3** sono **più frequenti nei pazienti** affetti da SM che nei soggetti di controllo

- Tali antigeni sono espressione di un **gene di predisposizione coinvolto** nei meccanismi della **risposta immunitaria**
- La presenza di uno di questi markers determina un **aumento di 3 – 5 volte del rischio di ammalare di SM**

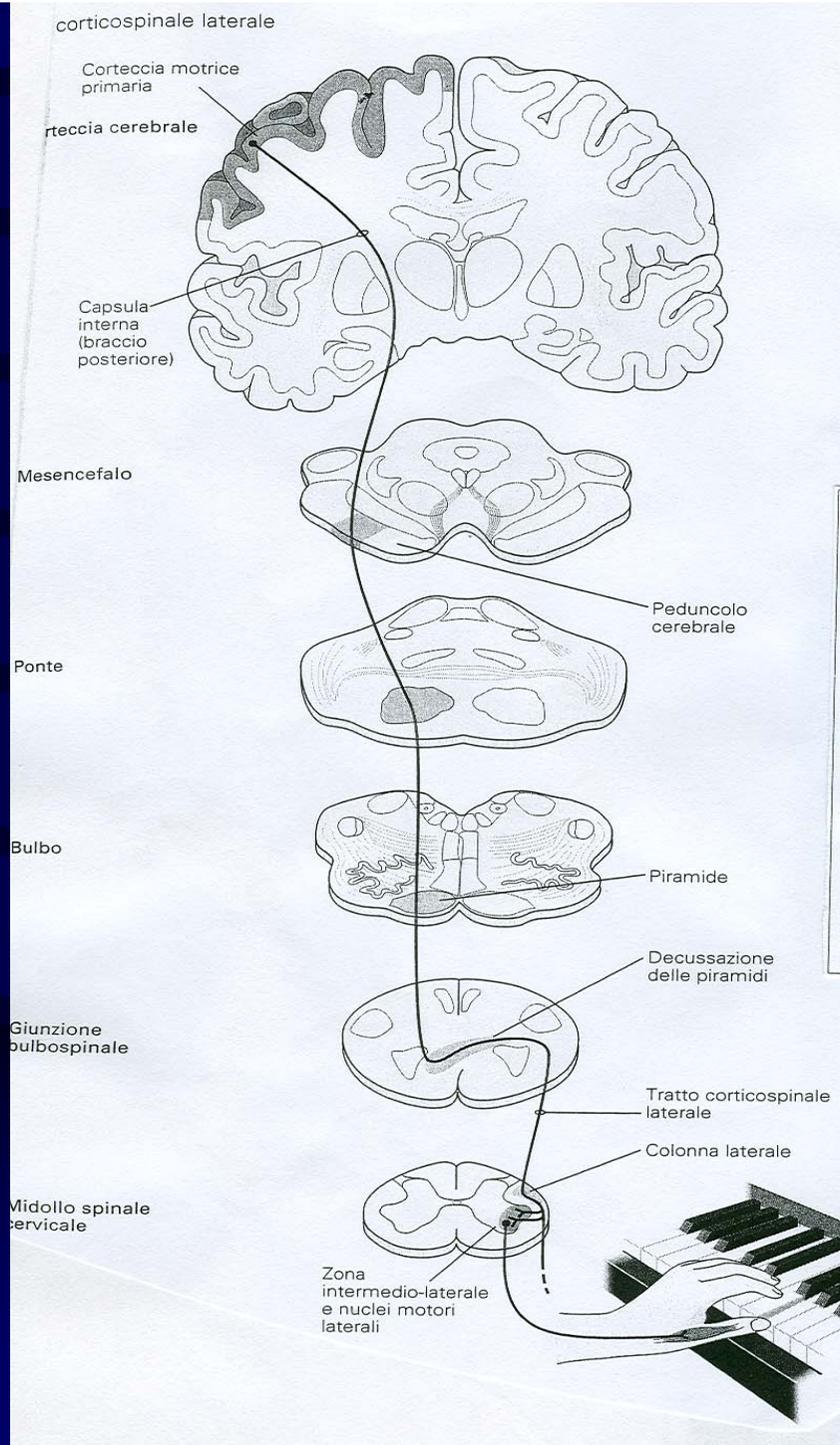
- Gli **studi sui gemelli** sono a favore dell'**influenza dei fattori genetici**: la percentuale di concordanza fra i gemelli monozigoti per lo sviluppo di SM è del 26 %, mentre quella fra i gemelli dizigoti è del 2,4 %, simile a quella fra i fratelli non gemelli
- I **familiari di primo grado** dei pazienti presentano un **rischio aumentato di 20 – 40 volte**, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare la malattia

- Spesso **in familiari asintomatici** di malati di SM si trovano **alla RM alterazioni compatibili con la malattia**

QUADRO CLINICO

Semeiologia piramidale

- La via motoria principale è **interessata frequentemente e precocemente**
- Può comparire una **grave sintomatologia motoria** in corso di un **episodio acuto** (una paraplegia flaccida o una paraparesi asimmetrica, o un'ipostenia agli arti omolaterali, con eventuale interessamento facciale)



- La **regressione** del deficit può essere **totale** o **parziale**
- Le **alterazioni irreversibili** comprendono frequentemente **ipostenia**, **ipertono spastico**, segno di **Babinski**, **iperreflessia osteotendinea** asimmetrica, **abolizione dei riflessi addominali**



- In molti malati questa sindrome piramidale **si instaura subdolamente** e contribuisce a produrre **invalidità permanente**, sia che intervenga in modo **prevalente (andatura spastica)**, sia che si combini con i **disturbi sensitivi (andatura atasso-spastica)**, o **cerebellari (andatura cerebello-spastica)**

Semeiologia sensitiva

- La sintomatologia sensitiva è caratterizzata da **parestesie e disestesie**, la cui topografia differisce dalla distribuzione dermatomericale o dei tronchi nervosi, ed esprime le **lesioni** a livello del **sistema lemniscale**, attribuibili a placche localizzate nei **cordoni posteriori del midollo spinale**, o nel **lemnisco mediale del tronco**

- Le **parestesie termiche** sono suggestive di lesioni a carico delle **vie spino-talamiche**
- Il **segno di Lhermitte** è una sensazione di scarica elettrica che si diffonde lungo il rachide in risposta ad una flessione della nuca
- La **povertà dei segni sensitivi obiettivi** contrasta con la ricchezza della sintomatologia soggettiva

- Si può obiettivare un deficit di funzionamento delle vie lemniscali evidenziando una **compromissione della sensibilità vibratoria**, una **difficoltà nella discriminazione di due stimoli ravvicinati**, un **deficit nella sensibilità di posizione**, con **andatura atassica**
- Una **compromissione della sensibilità termica-dolorifica** è suggestiva di interessamento della **via spinotalamica**

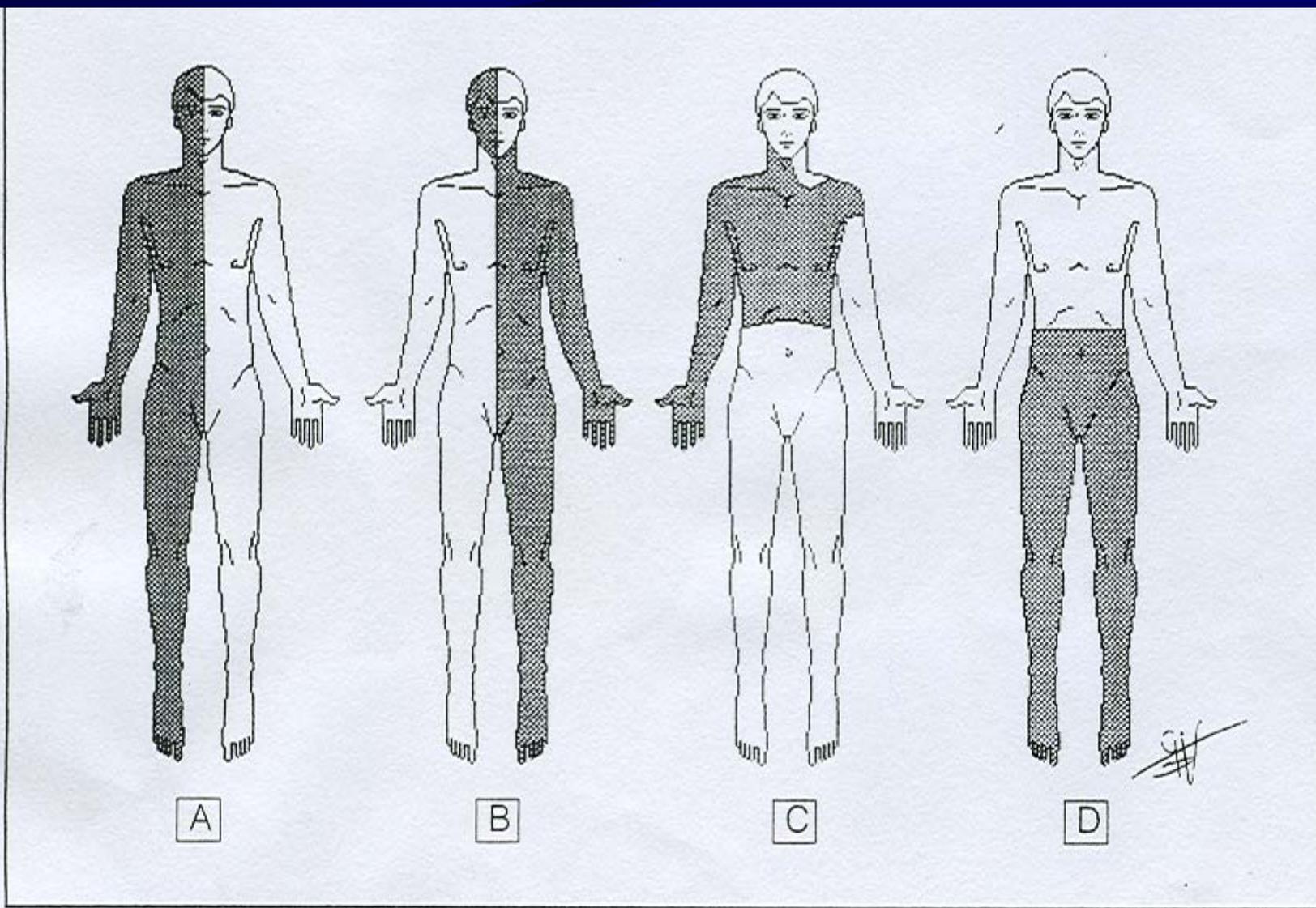


Fig. 40. Principali sindromi sensitive: [A] Sindrome talamica; [B] Sindrome tronco-encefalica; [C] Sindrome centro-midollare; [D] Sindrome da transezione midollare completa.

Semeiologia cerebellare

- E' molto frequente, e può dipendere da focolai di demielinizzazione a livello delle **vie cerebellari del midollo spinale**, del **tronco**, o della **sostanza bianca cerebellare**
- Può manifestarsi con l'**insorgenza acuta di disturbi dell'equilibrio** e difficoltà a mantenere la stazione eretta, oppure come una **sindrome cerebellare cinetica**, con **ipotonia, dismetria, e adiadococinesia**

- Il **tremore intenzionale** è caratteristico della **lesione della via dentato-rubro-talamica** (peduncolo cerebellare superiore)
- Più frequentemente la sintomatologia cerebellare si **instaura subdolamente**, ed occorre riconoscerla **mentre predominano segni piramidali** (andatura cerebello-spastica) o **sensitivi** (atassia mista, sensitiva e cerebellare)

- Nel corso dell'evoluzione della malattia la sintomatologia cerebellare contribuisce in modo predominante ai **disturbi della parola** che caratterizzano gli stadi avanzati della SM

Neurite ottica retrobulbare

- E' determinata dalla presenza di una **placca** di demielinizzazione **a livello del nervo ottico**
- Si verifica molto frequentemente nel corso della SM, ma può anche precedere la sintomatologia della SM conclamata di molti anni

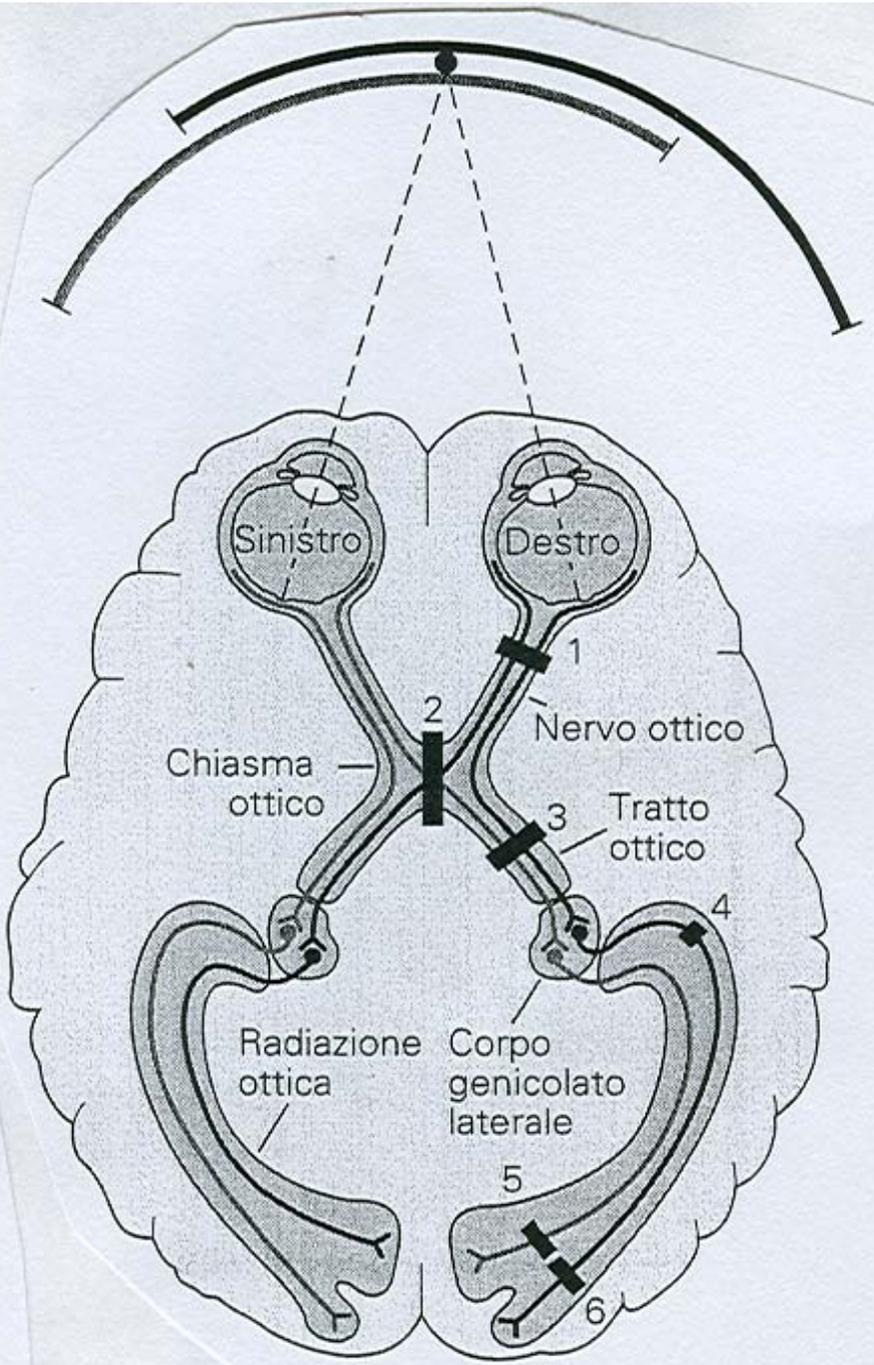
- **Il 75 % dei pazienti giovani** con neurite ottica retrobulbare (NORB) apparentemente primitiva sviluppa una SM conclamata nei 10 – 15 anni successivi

- La NORB si manifesta con l'**abbassamento rapido**, in qualche ora o qualche giorno, **dell'acuità visiva di un occhio**, accompagnato da dolore orbitario, accentuato dalla mobilizzazione del globo oculare
- L'esame del campo visivo evidenzia uno **scotoma centrale**

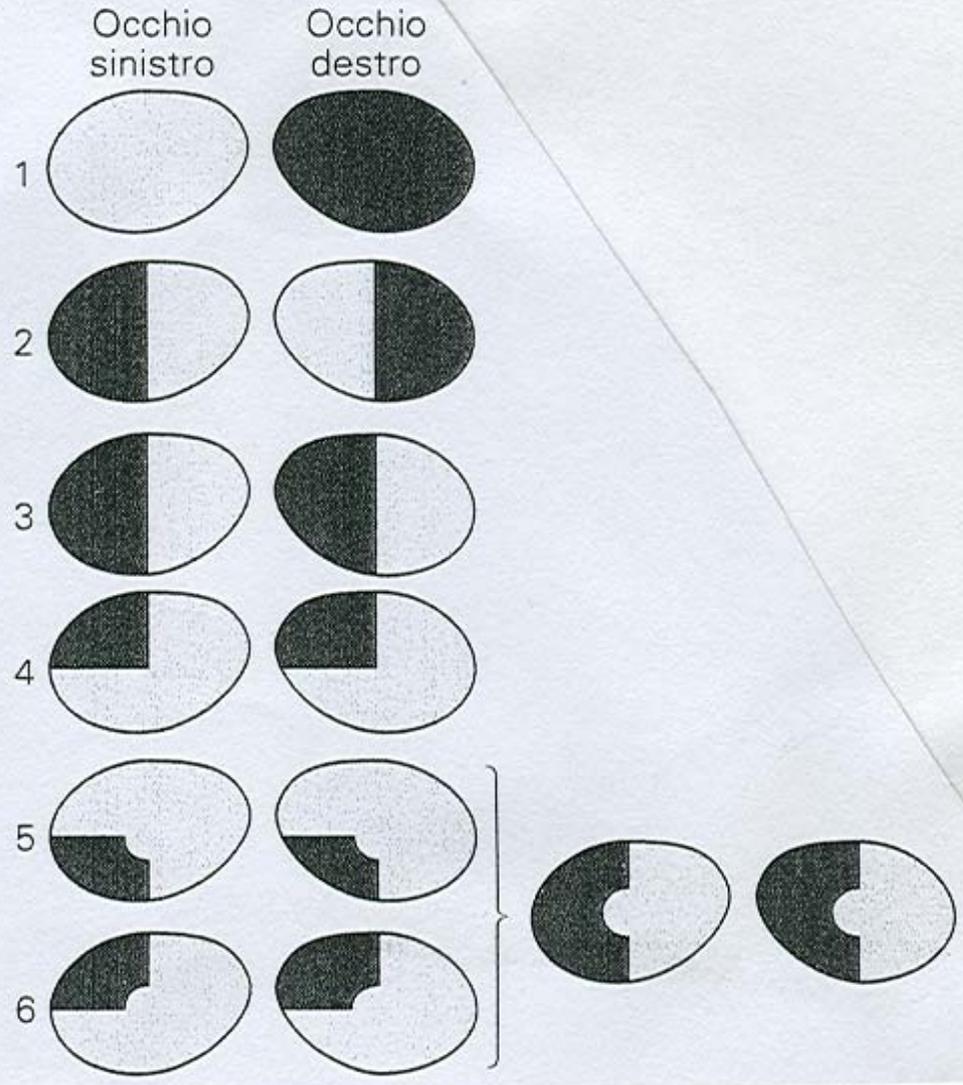
- L'esame del fondo dell'occhio è solitamente normale, ma può evidenziare **edema della papilla**, se è **interessata la testa del nervo ottico**
- In questo caso la **diagnosi differenziale con la papilla da stasi** da ipertensione endocranica è resa agevole dalla presenza di **iniziale calo dell'acuità visiva**, che è presente **solo tardivamente nell'ipertensione endocranica**

- La NORB evolve generalmente in maniera favorevole: **in alcune settimane il deficit visivo normalmente regredisce**, anche se persiste un'**atrofia ottica**, evidenziata da una decolorazione permanente del campo temporale della papilla all'esame del fondo dell'occhio
- In alcuni casi può persistere uno scotoma centrale, che compromette definitivamente la visione dell'occhio interessato

- La compromissione dei **due occhi in successione** è **frequente**, ma l'interessamento simultaneo e simmetrico è molto raro, mentre è tipico delle neuriti di origine tossica o metabolica
- La lesione del **chiasma** e delle **vie ottiche retrochiasmatiche** produce **scotomi bilaterali**, la cui distribuzione consente di localizzare le lesioni



Lacune del campo visivo



- L'esame del fondo dell'occhio può evidenziare un'**atrofia ottica** instauratasi **senza espressione funzionale**
- La comparsa di un'**amaurosi fugace** in corso di un rialzo febbrile, oppure in seguito ad un lungo bagno caldo, può segnalare un'anormale **labilità della conduzione dell'impulso nervoso**

Semeiologia del tronco cerebrale

- Il tronco cerebrale è la **via di passaggio delle grandi vie afferenti ed efferenti**: le placche che si formano all'interno di questi fasci contribuiscono a produrre una **sintomatologia piramidale, sensitiva e cerebellare**

- Le placche possono anche interessare le **fibre mieliniche dei nervi cranici** tra il nucleo e l'emergenza, o le vie che coordinano l'attività dei nuclei stessi, mediante **connessioni fra la corteccia ed i nuclei** (sovrannucleari), **o tra i nuclei** (internucleari)

- I **disturbi vestibolari** si manifestano in forma acuta con una **vertigine rotatoria**, aggravata dai cambiamenti di posizione ed accompagnata da **vomito**
- E' presente **nistagmo** orizzontale od orizzontale-rotatorio, **perdita dell'equilibrio**, deviazione alla prova dell'indicazione
- Il nistagmo persiste solitamente come segno durevole della disfunzione vestibolare

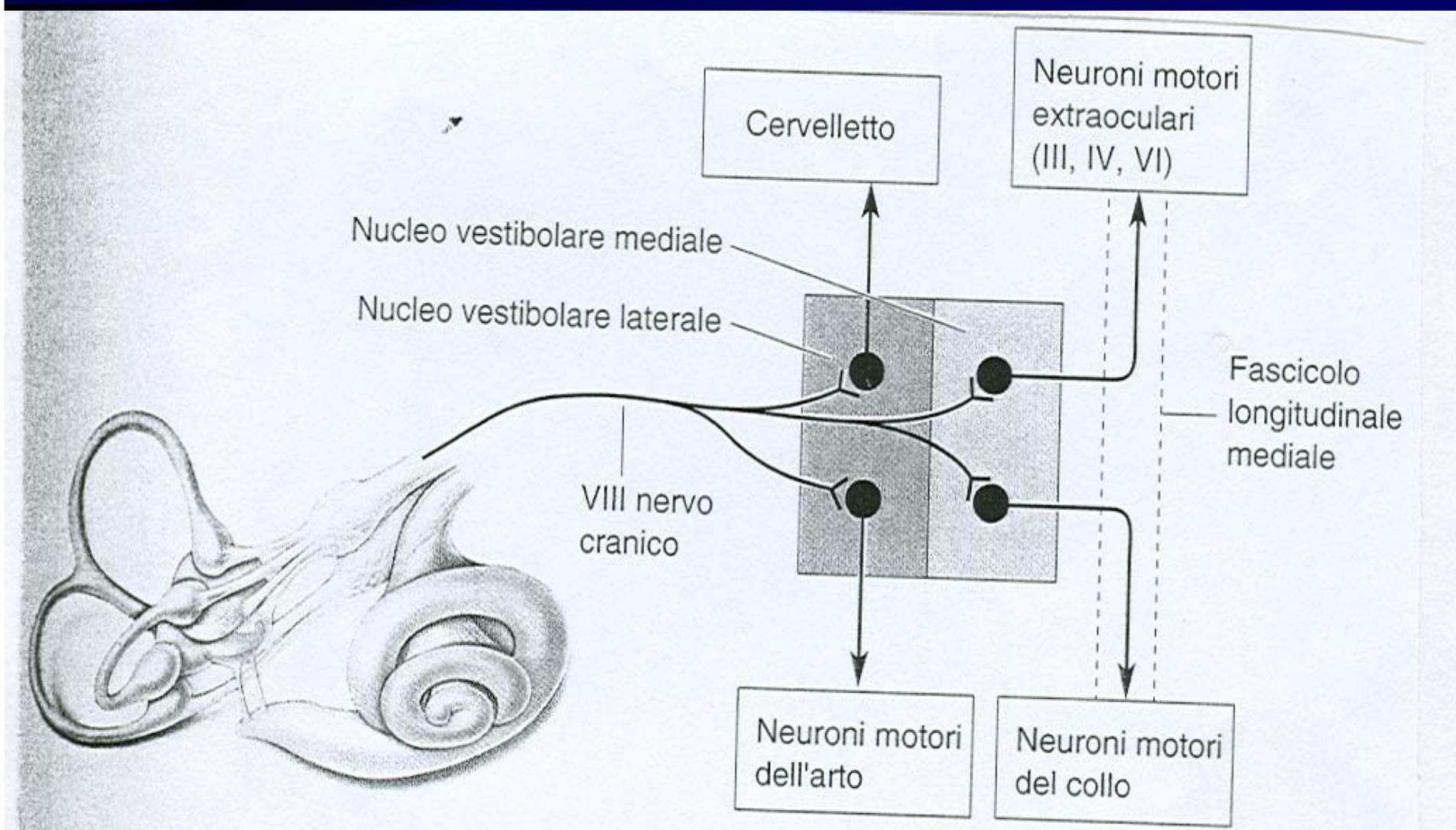


Figura 11.36
 Un riassunto delle connessioni vestibolari centrali da un lato.

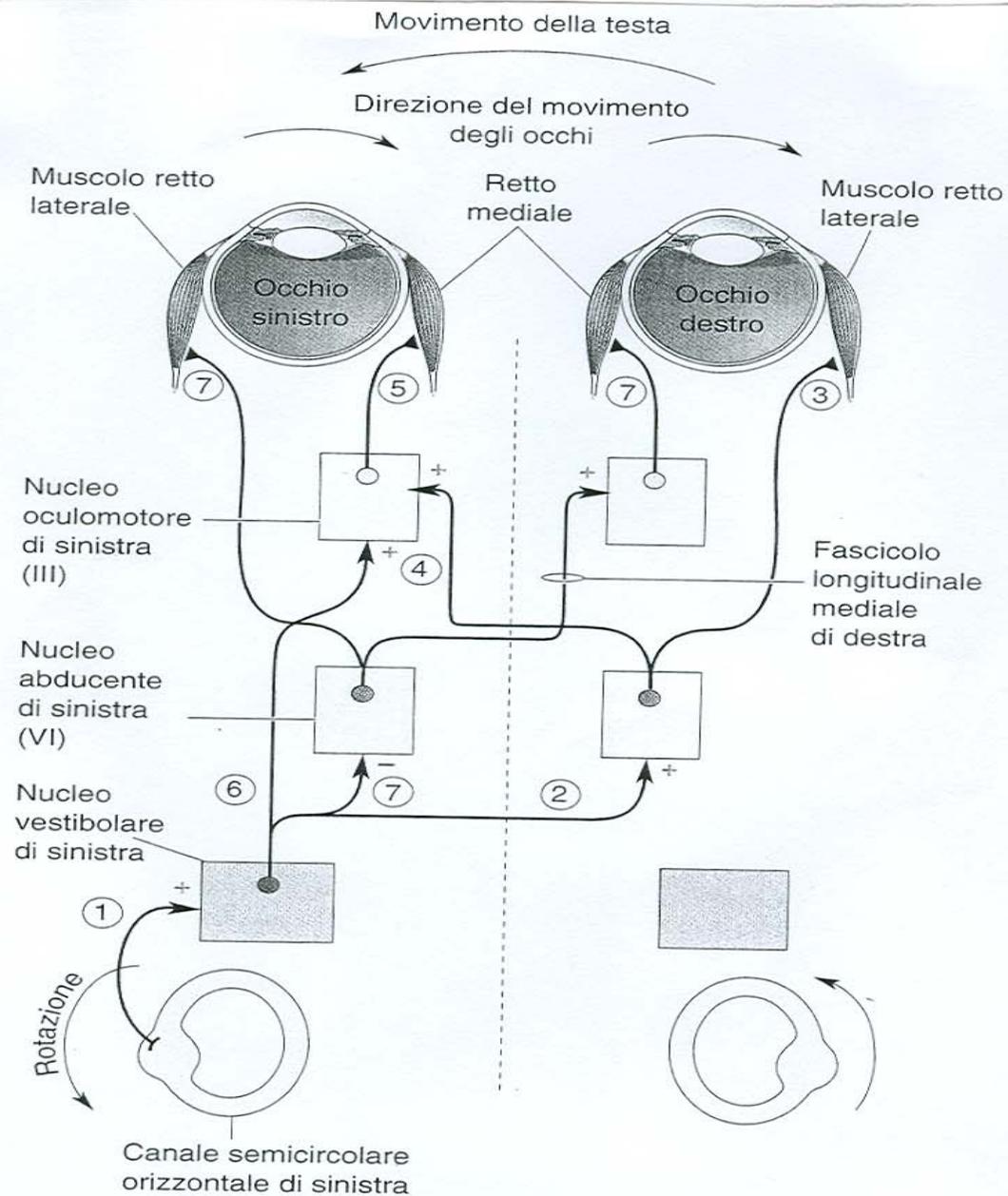
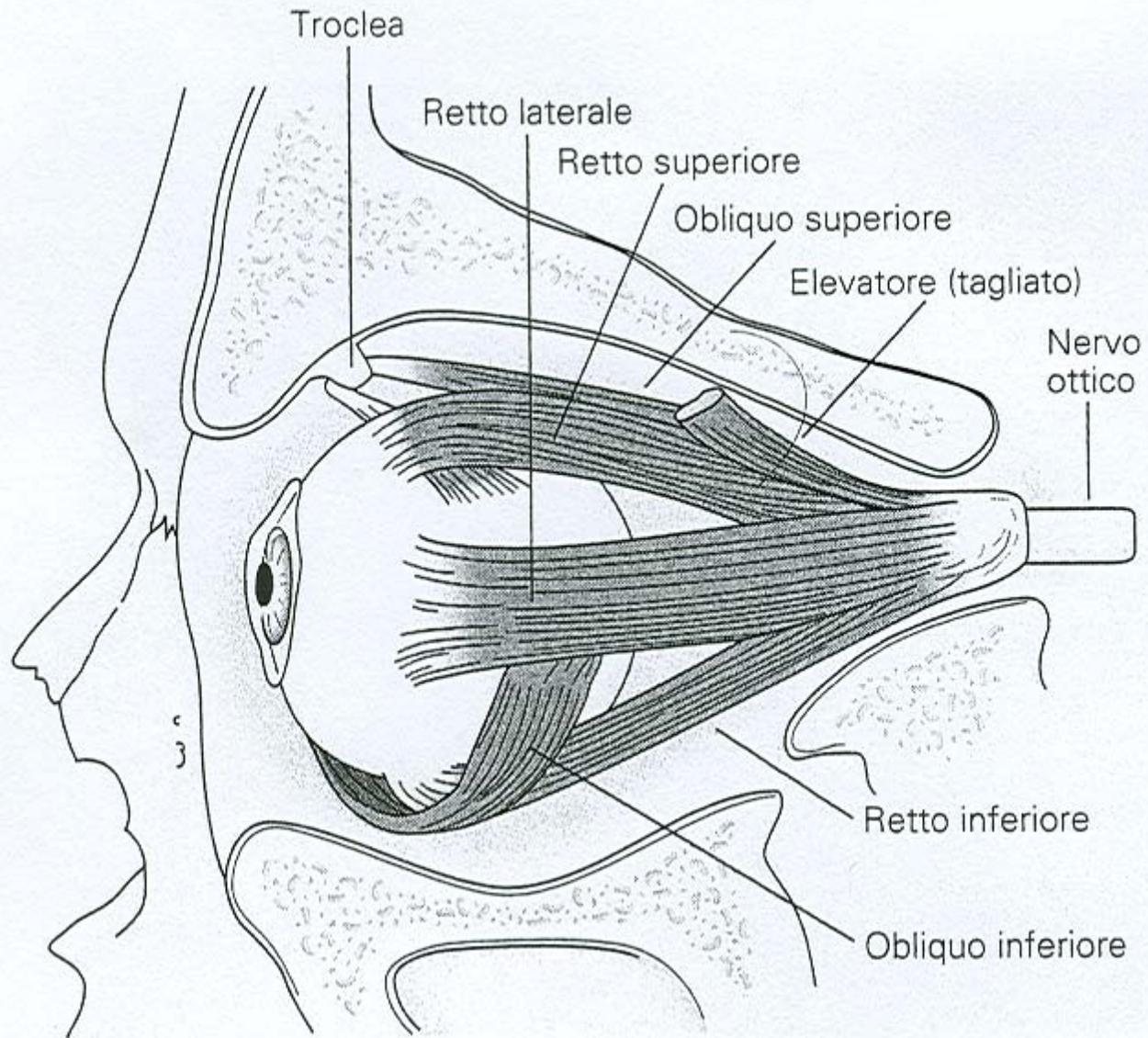
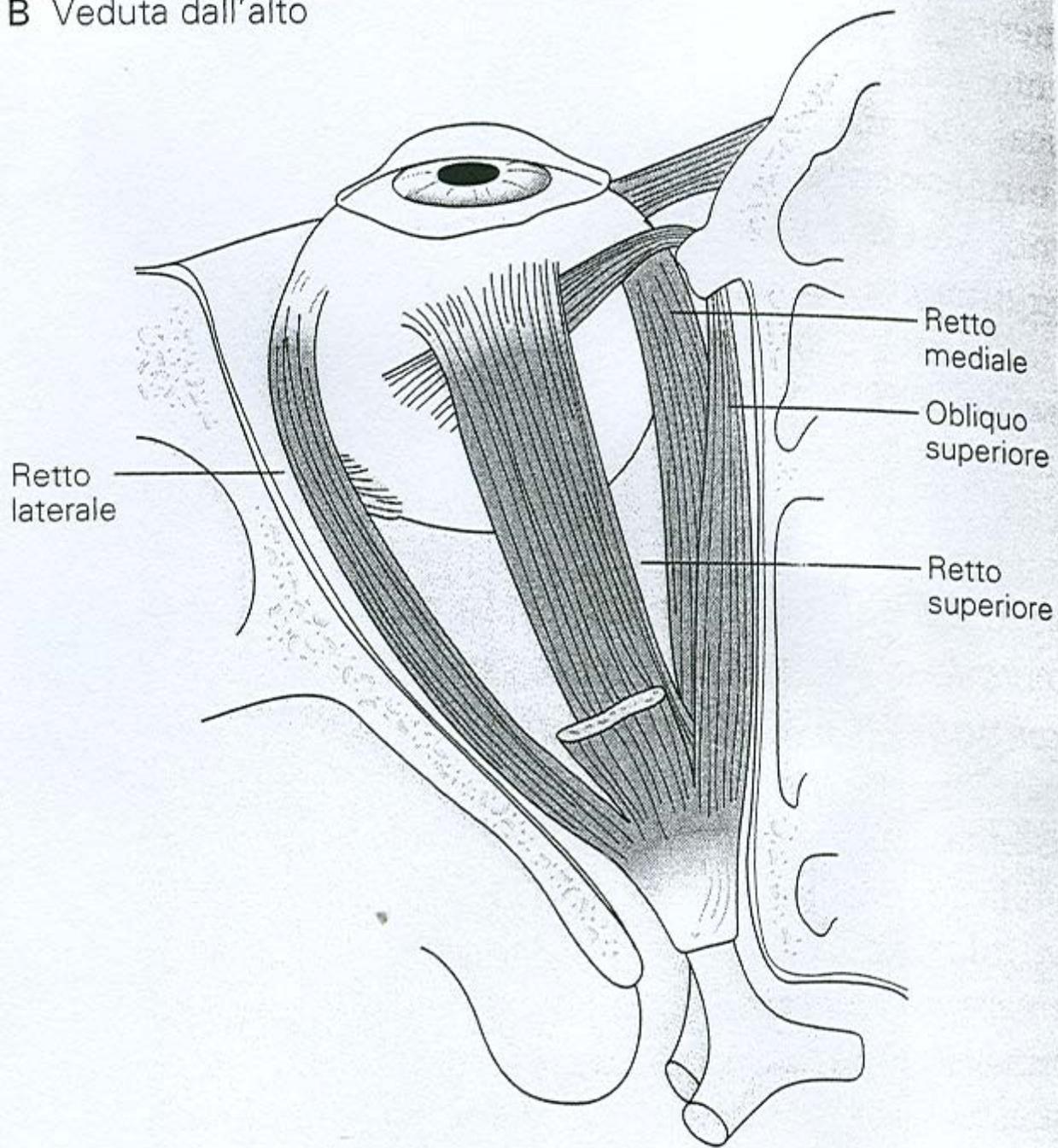


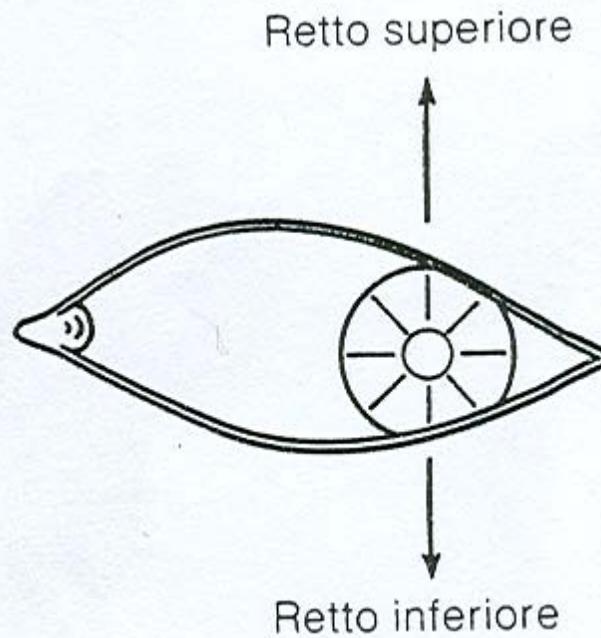
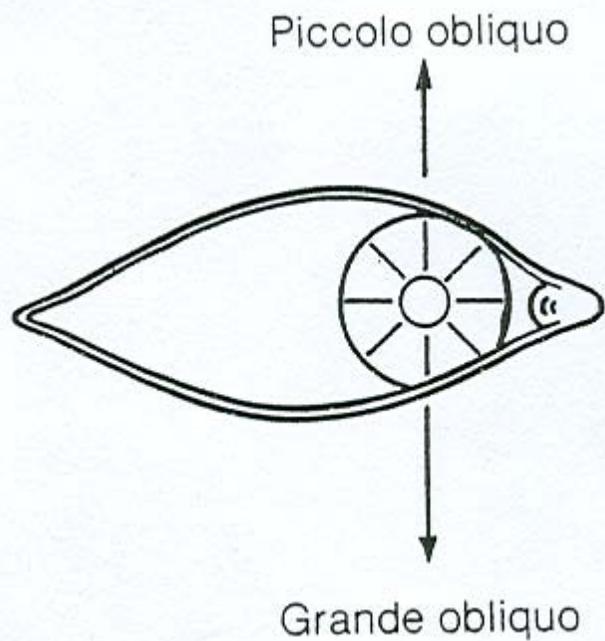
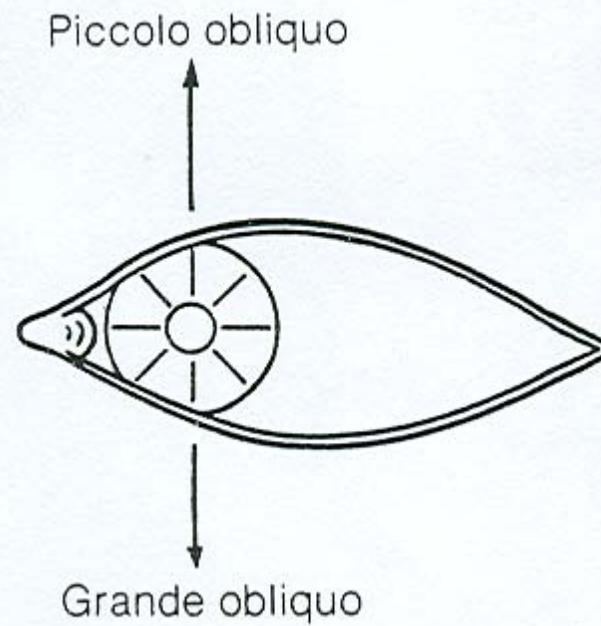
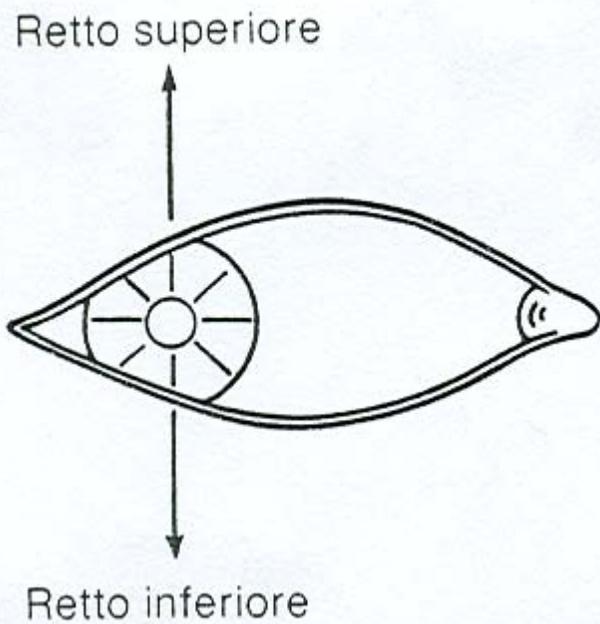
Figura 11.37
Connessioni vestibolari che mediano il movimento degli occhi durante il ROV.
 Queste vie sono attive quando la testa si volta improvvisamente verso sinistra, facendo sì che gli occhi ruotino a destra. Le connessioni eccitatorie sono in verde; quelle inibitorie in rosso.

- I **disturbi dei movimenti oculari** si possono manifestare con episodi di **diplopia** della durata di qualche giorno o settimana
- L'abducente è il nervo compromesso più frequentemente



B Veduta dall'alto





- Più frequenti e durevoli delle paralisi dei singoli nervi oculomotori sono le **paralisi internucleari**, causate dalla lesione del **fascicolo longitudinale mediano**, che determina una paralisi del retto mediale, limitata ai movimenti di lateralità, e non presente nei movimenti di convergenza, legata alla compromissione delle connessioni fra il nucleo dell'abducente ed il nucleo dell'oculomotore comune, indispensabili perché all'abduzione di un occhio si associ l'adduzione dell'occhio controlaterale

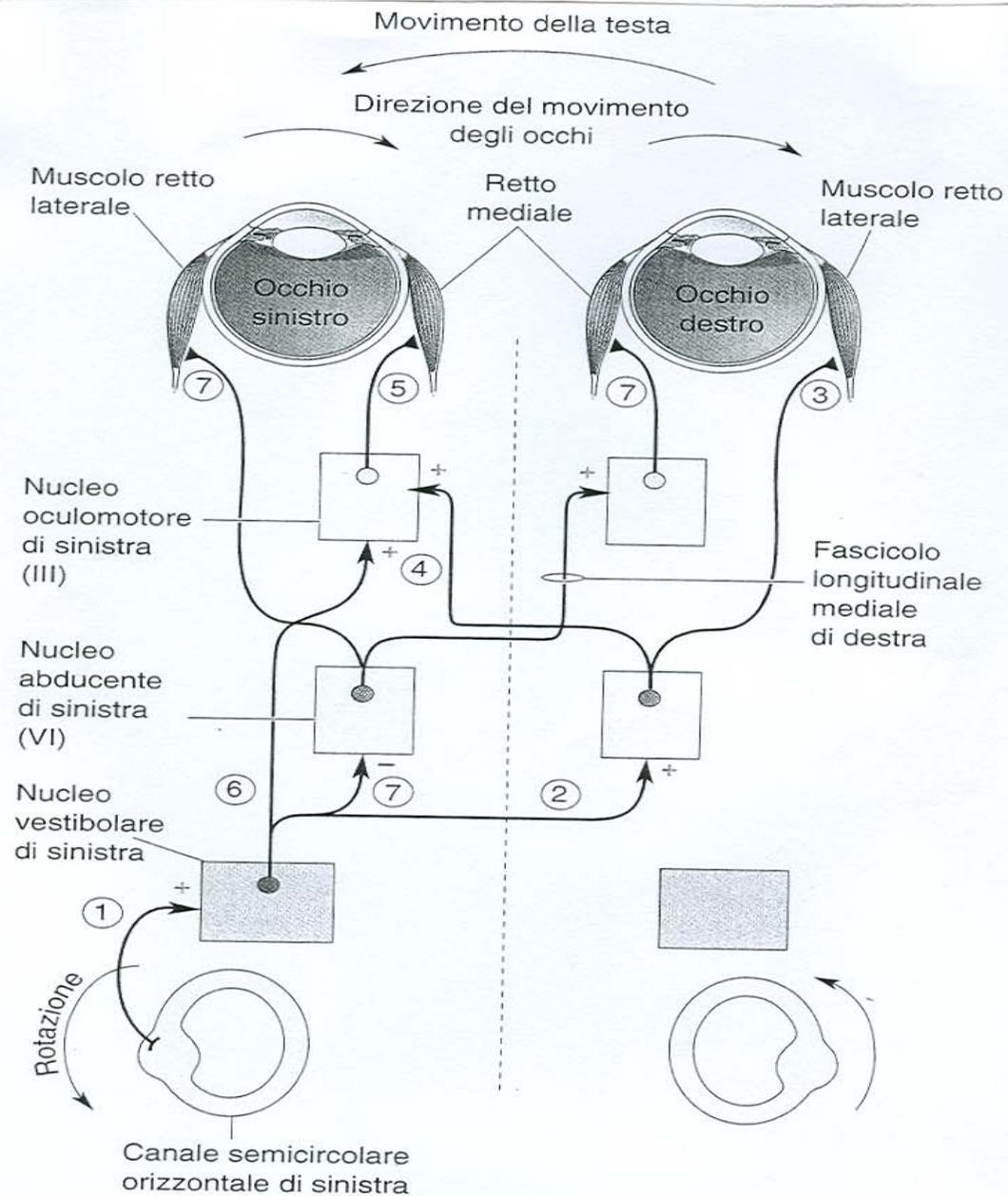


Figura 11.37
Connessioni vestibolari che mediano il movimento degli occhi durante il ROV. Queste vie sono attive quando la testa si volta improvvisamente verso sinistra, facendo sì che gli occhi ruotino a destra. Le connessioni eccitatorie sono in verde; quelle inibitorie in rosso.

- Con questa lesione si associa un **nistagmo dissociato** dell'occhio abdotto nei movimenti di abduzione

- Può esservi una **paralisi di sguardo laterale o verticale**, legata alla compromissione delle connessioni fra la corteccia ed i centri dello sguardo
- Sono possibili disturbi sensitivi in territorio trigeminale, per la compromissione delle fibre del **trigemino** all'interno del tronco

Porzione
sopranucleare

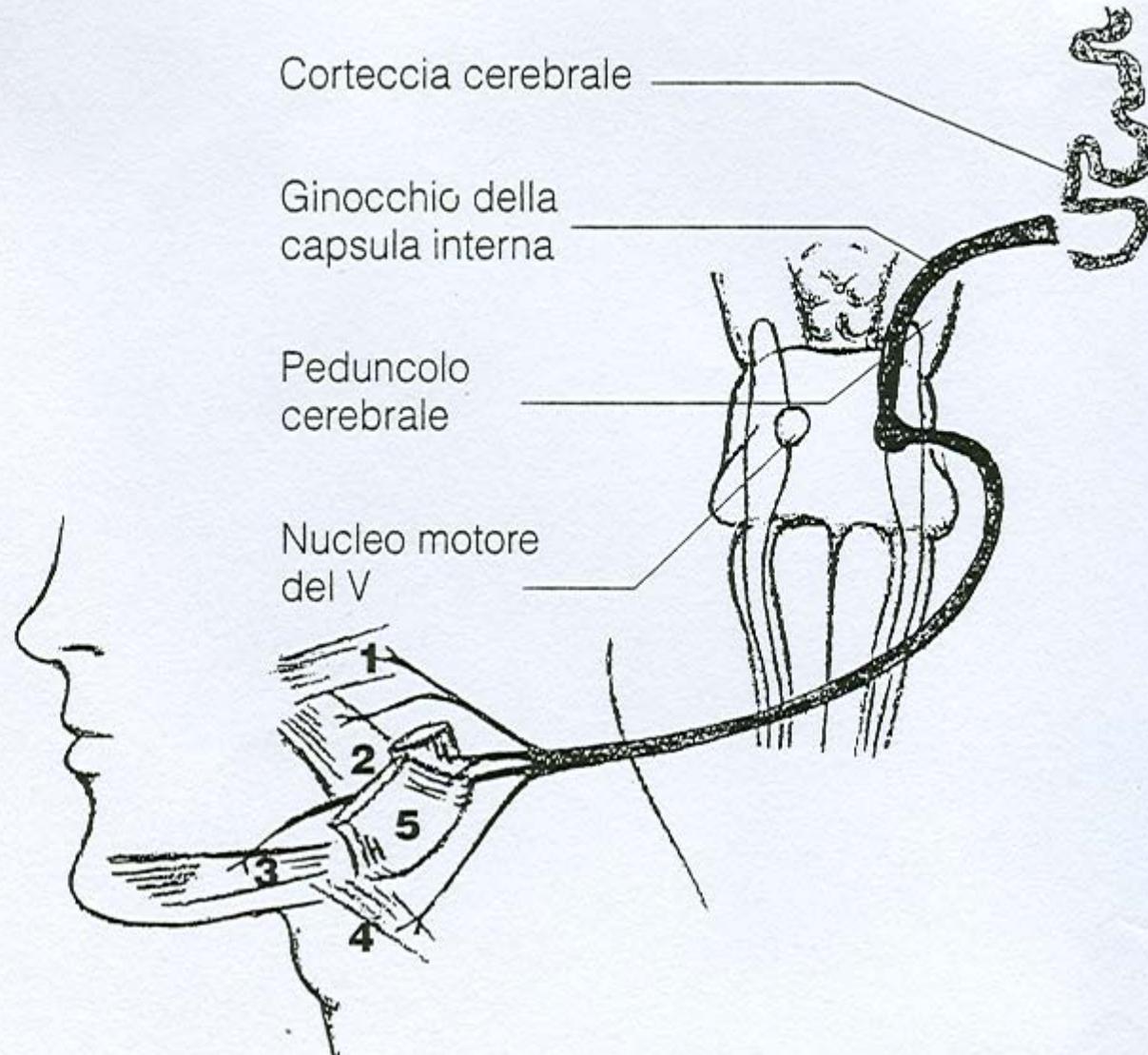
Corteccia cerebrale

Ginocchio della
capsula interna

Peduncolo
cerebrale

Nucleo motore
del V

Porzione
infranucleare



Apice della
rocca petrosa

Ganglio
di Gasser

Fessura
orbitaria
superiore

I Branca
del V

Foro
rotondo

II Branca
del V

Foro ovale

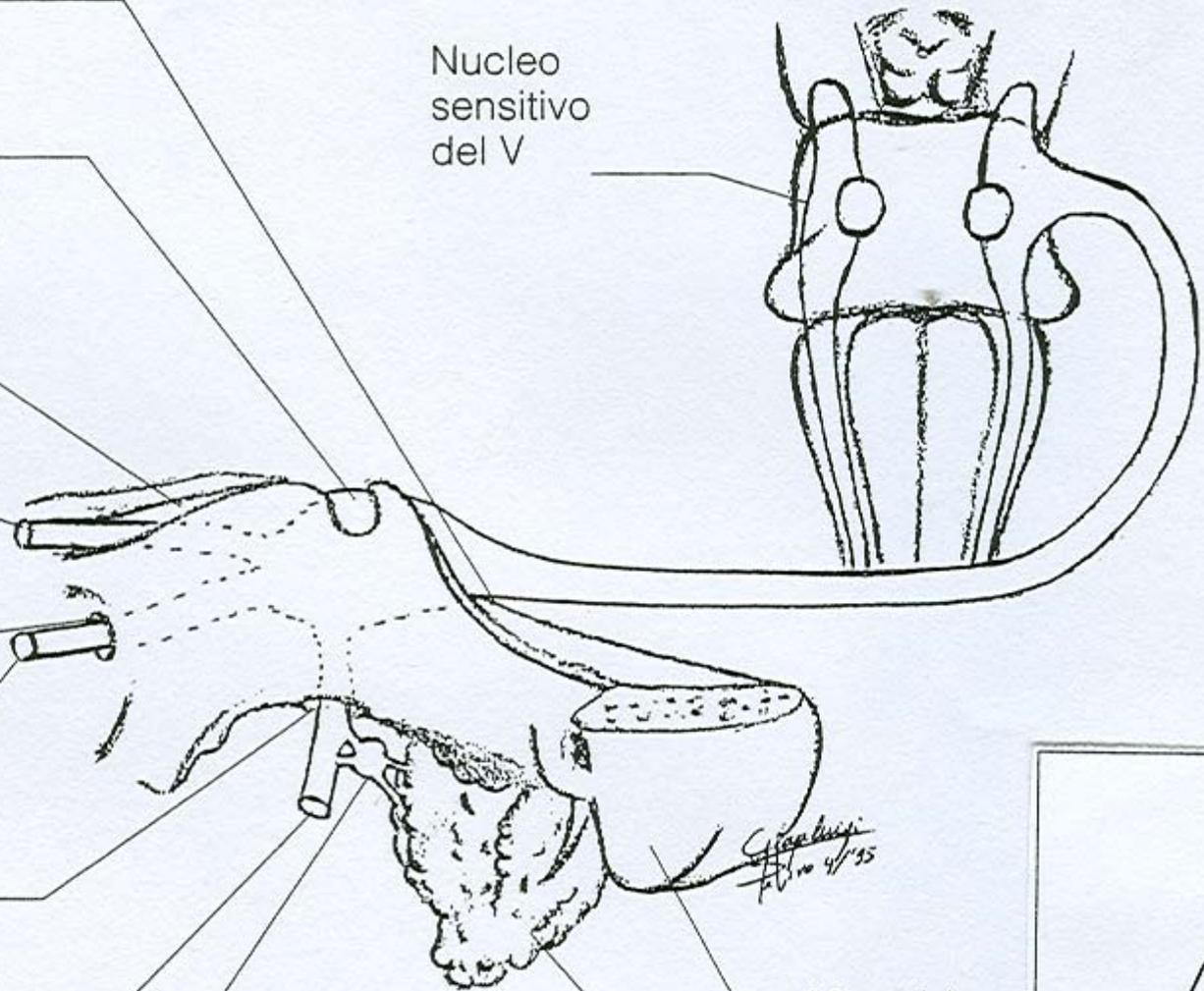
III Branca
del V

Ganglio
ottico

Nucleo
sensitivo
del V

Mastoide

Parotide



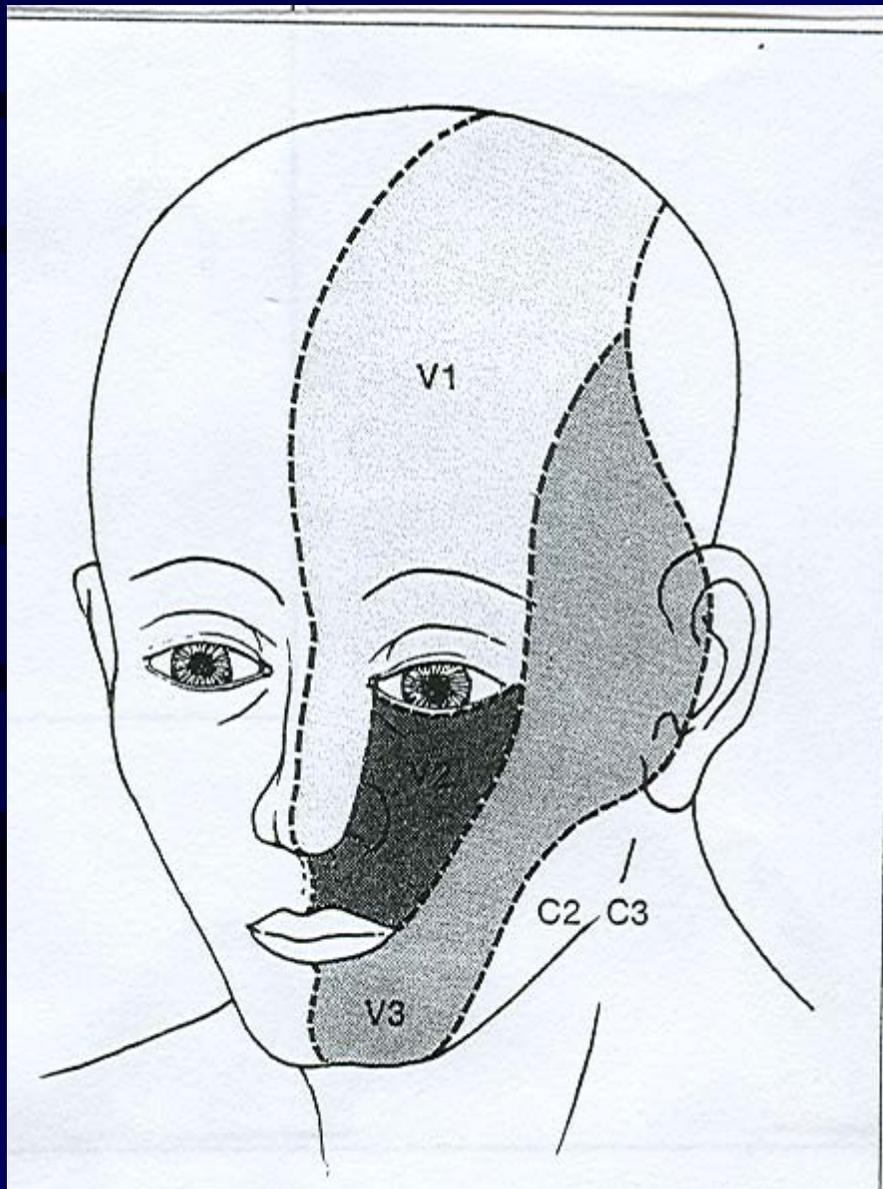
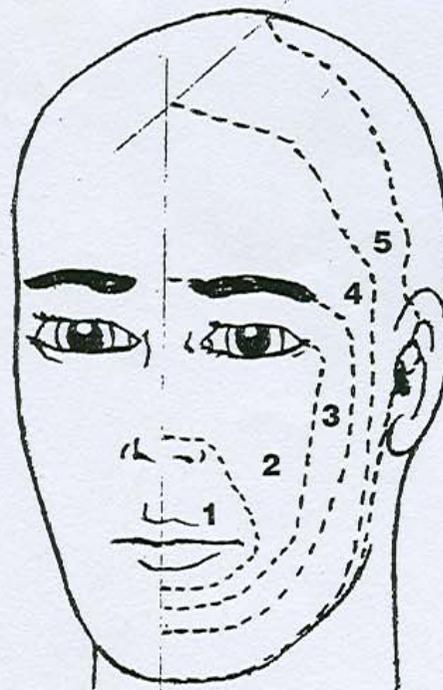
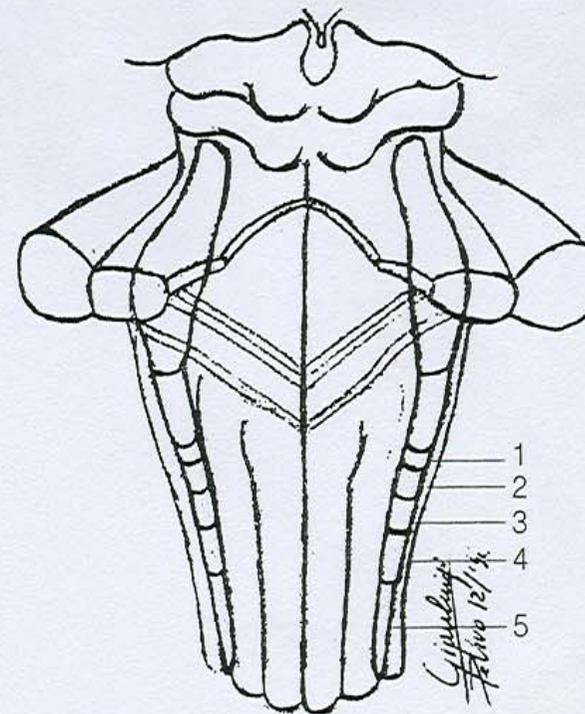


Figura 3-7.
***Innervazione
sensitiva della faccia
(nervo trigemino).***
V1: territorio del
nervo oftalmico di
Willis.
V2: territorio del
nervo mascellare.
V3: territorio del
nervo mandibolare.
Notare l'angolo
masseterino che è
indipendente dal
trigemino.

Fig. 18.
 Nucleo del tratto spinale (parte caudale) del nervo trigemino e rappresentazione somatotopica.
 [A] (Linee di Solder).
 [B] In rapporto alle aree di innervazione cutanea.



[A]



[B]

- Il lungo percorso delle fibre del **nervo facciale** nel tronco, dove possiedono una mielinizzazione di tipo centrale, spiega la frequente compromissione di questo nervo, che può manifestarsi come paralisi di tipo periferico (può costituire a volte il primo sintomo di malattia, solitamente a rapida regressione)

A

Porzione
sopranucleare

Porzione
infranucleare

Corteccia
precentrale

Ginocchio
della capsula
interna

Peduncolo
cerebrale

Nucleo
motore
del VII

Meato acustico
interno

Muscolo
stapedio

Foro stilomastoideo

- Fibre efferenti con connessione sopranucleare bilaterale
- ▨ Fibre efferenti con connessione sopranucleare omolaterale

- In alcune **forme avanzate** di SM può manifestarsi una **sindrome pseudobulbare**
- Possono manifestarsi gravi **disturbi respiratori e circolatori**, in relazione a **placche situate a livello bulbare**
- Solo estese lesioni a livello del tronco possono compromettere le funzioni della **sostanza reticolare**, e determinare **disturbi di vigilanza**

Disturbi sfinterici

- I disturbi urinari, rappresentati da **minzione frequente ed imperiosa**, o da **ritardo della minzione**, possono essere una manifestazione precoce della SM
- Essi **inizialmente regrediscono**, ma **tendono a recidivare** nel corso degli episodi successivi, e a divenire permanenti
- Tali disturbi predominano in caso di localizzazione delle placche a livello del **midollo sacrale**

Disturbi psichici e cognitivi

- Nel 25 % dei casi si osserva una reazione paradossa, con un **tono euforico dell'umore** e con la tendenza a disconoscere la gravità dei sintomi e la minaccia che rappresentano per l'avvenire
- In una percentuale analoga di casi si osserva una **reazione depressiva**
- Un certo grado di **deterioramento delle funzioni cognitive** si sviluppa nei 2/3 dei pazienti, con predominanza dei disturbi della memoria e dell'attenzione

Epilessia

- Colpisce il 5 % dei malati
- Questa incidenza, più elevata che nel resto della popolazione, indicherebbe che **talune placche**, situate vicino alla corteccia, **possono essere epilettogene**

DIAGNOSI

- La diagnosi di SM si basa sul **carattere multifocale delle lesioni**, e sull'**evoluzione a poussées** (disseminazione temporale e spaziale)

Diagnostica per immagini

- Le lesioni degli emisferi cerebrali possono apparire alla **TAC** sotto forma di **placche ipodense disseminate**

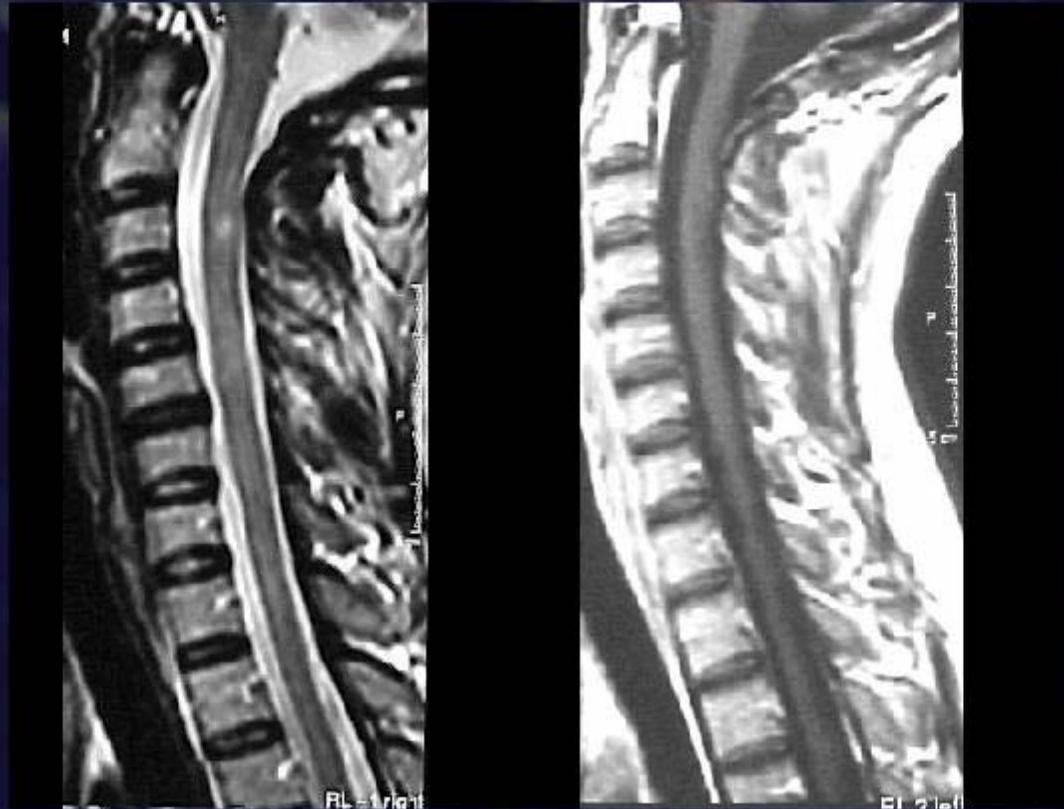
- La **RM** ha una sensibilità nettamente superiore alla TAC, e si è imposta come **esame di prima scelta**
- I **focolai di demielinizzazione** sono visibili **in T2** sotto forma di un **aumento del segnale**

- **Molte lesioni** che appaiono **in T2** hanno **scarso rapporto con la sintomatologia** del paziente, ed il loro interesse per la diagnosi consiste nel documentare la disseminazione del processo
- **Alterazioni** significative a livello della **sostanza bianca emisferica** si riscontrano anche nel **60 %** dei pazienti colpiti da **neurite ottica retrobulbare** clinicamente isolata, e nel **75 %** dei pazienti la cui **sintomatologia clinica** evoca **lesioni limitate al tronco cerebrale**
- La **RM con gadolinio** evidenzia le **lesioni recenti ed evolutive**

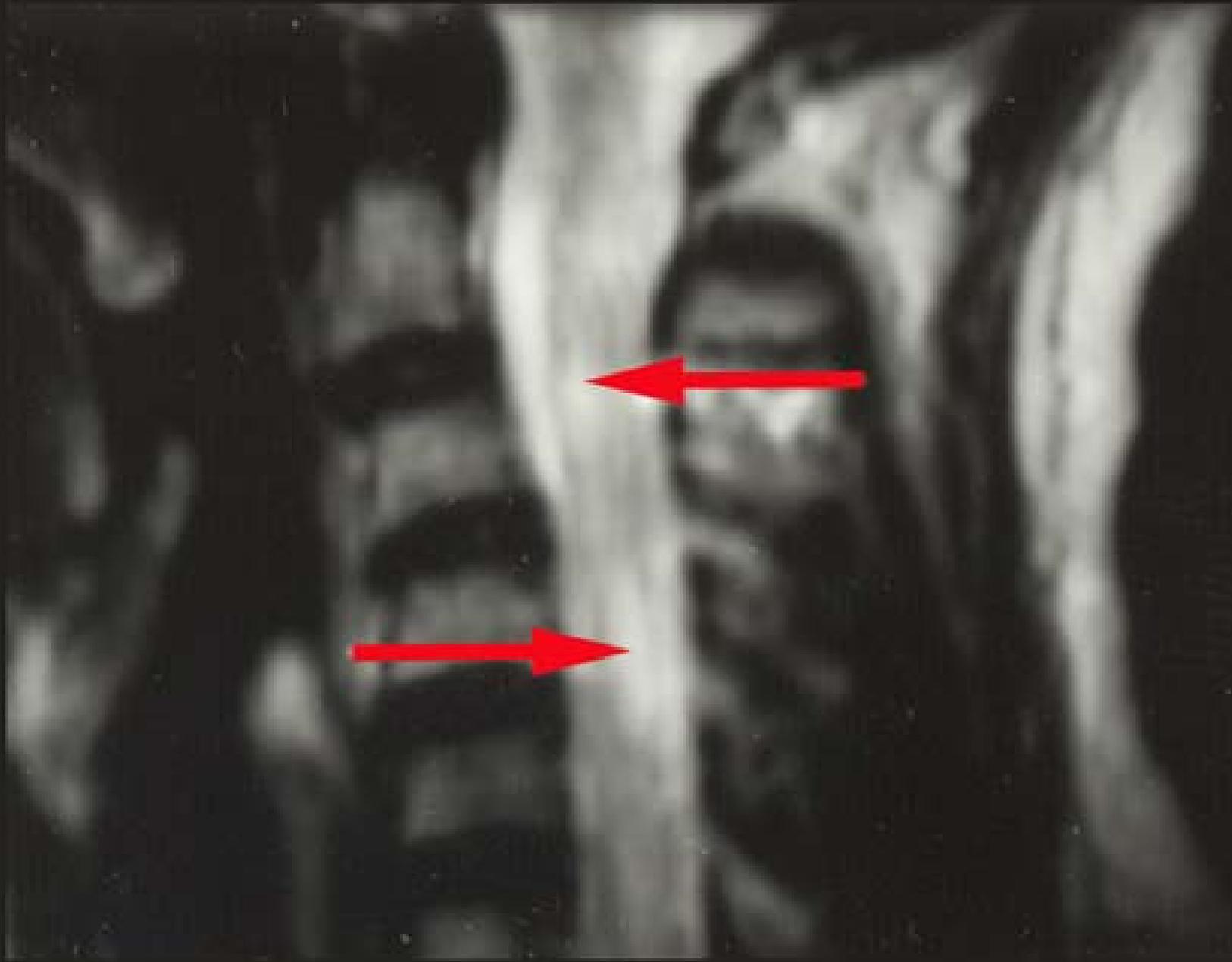
Lesione midollare



SM: immagini RM del midollo (T2 e T1)



www.fisiokinesiterapia.biz



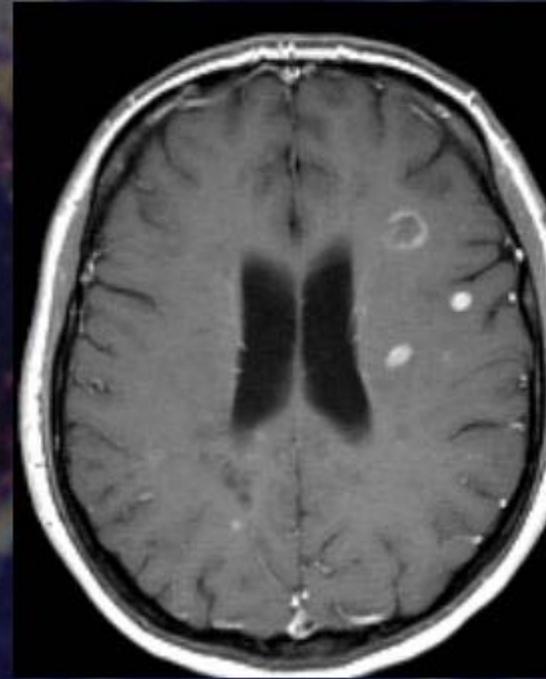
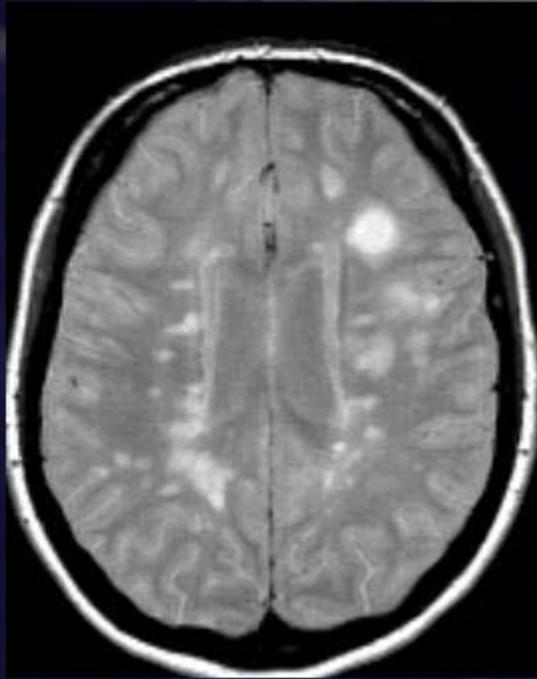




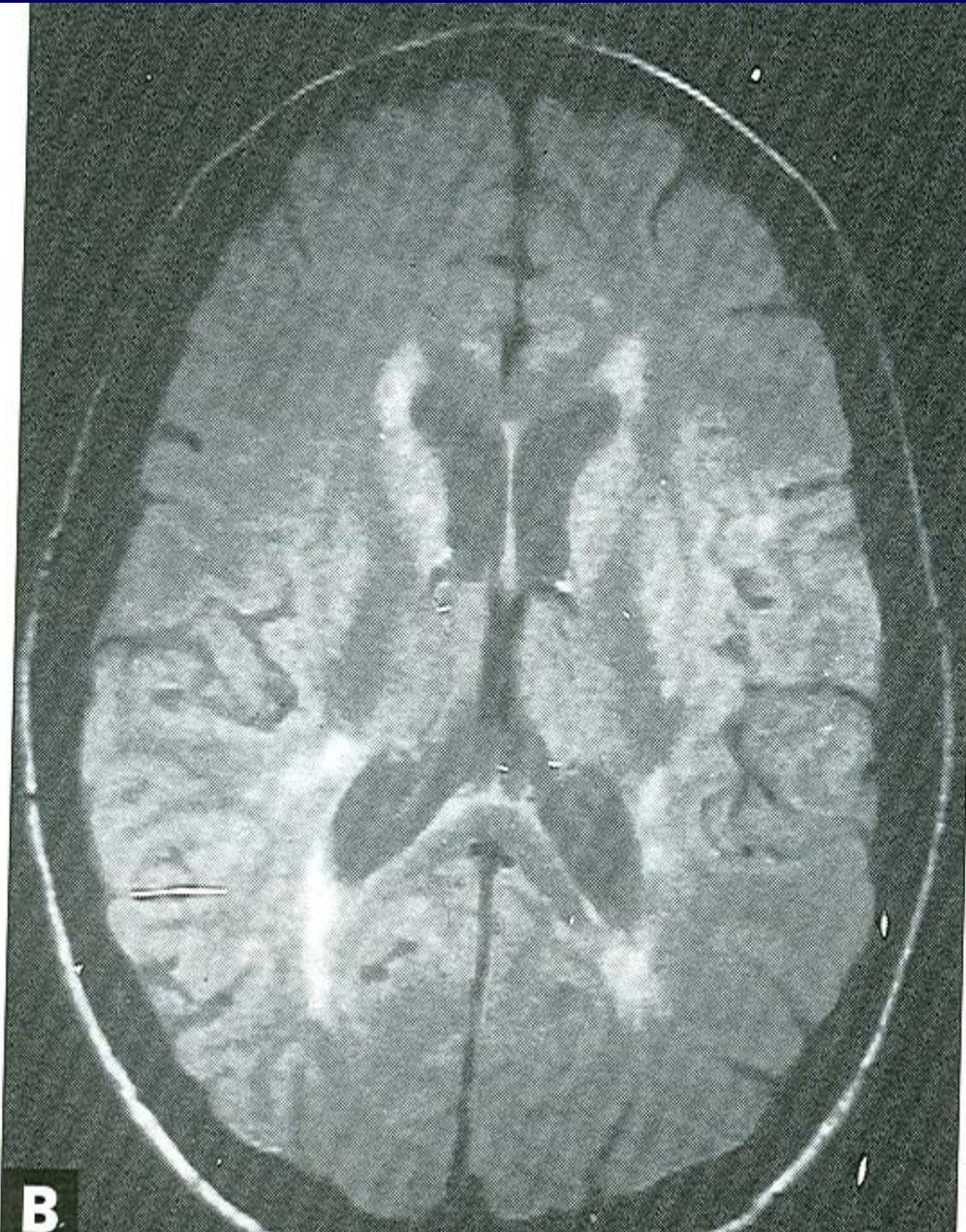
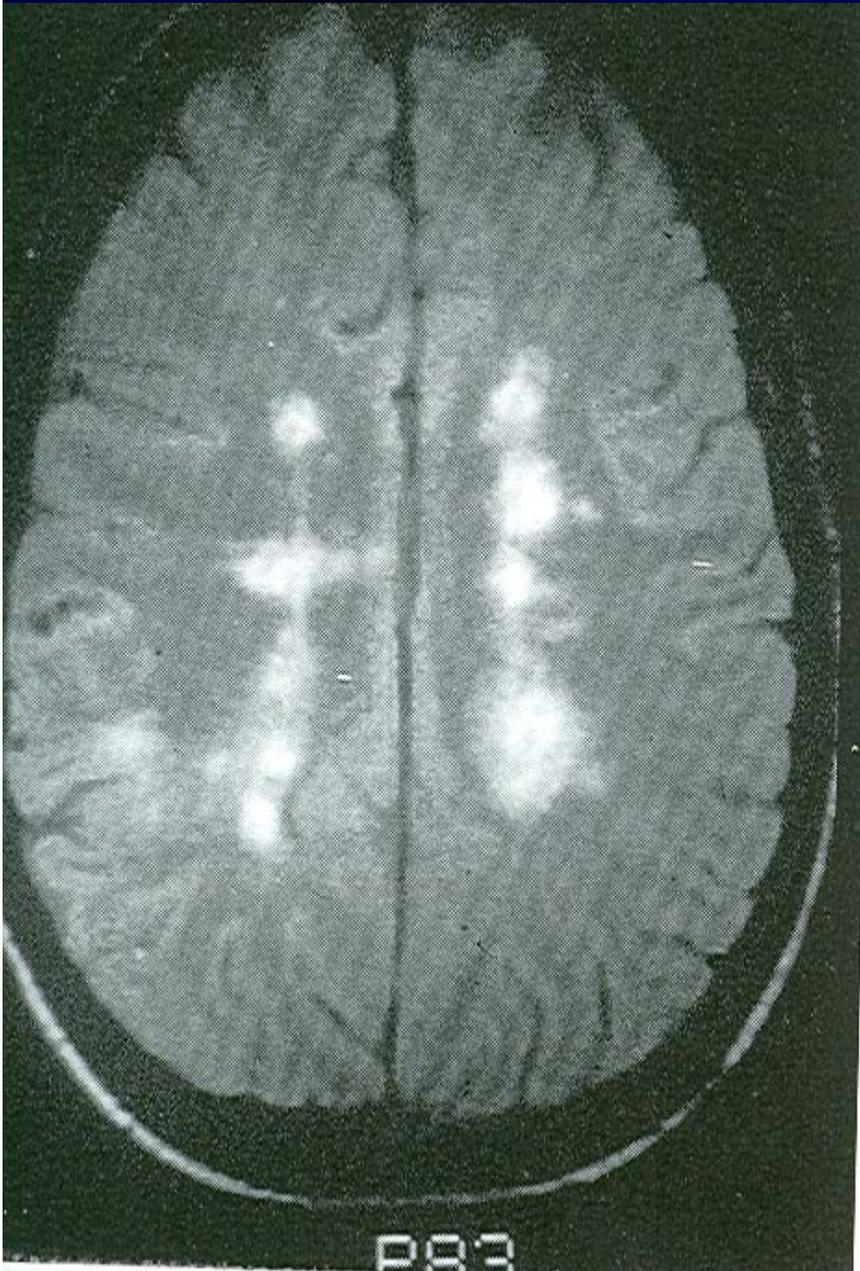


F

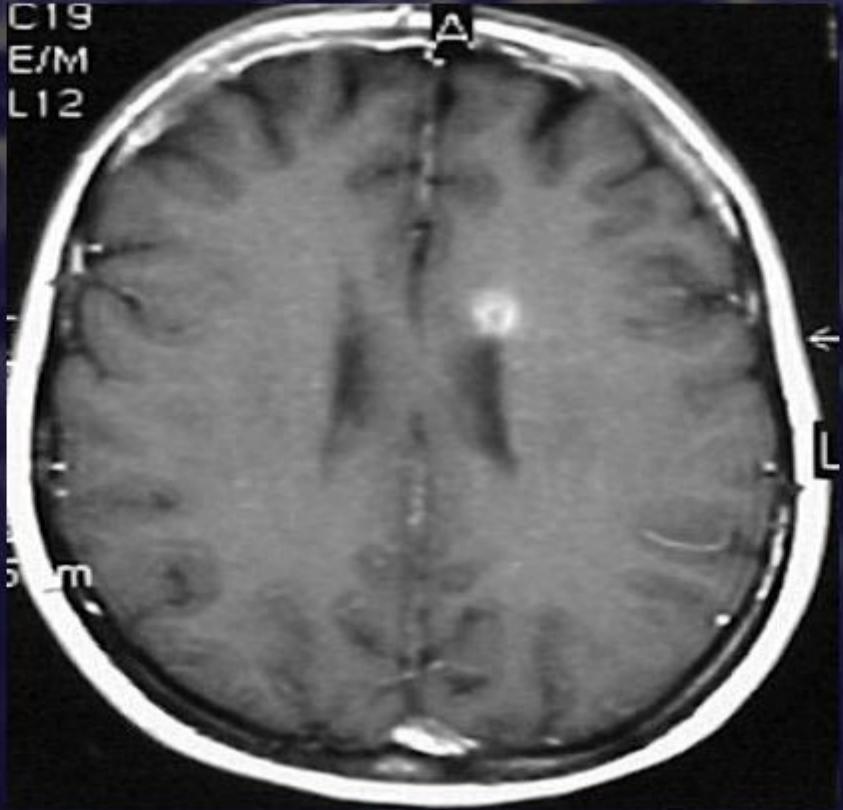
SM: immagini RM pesate in DP e T1 post Gd



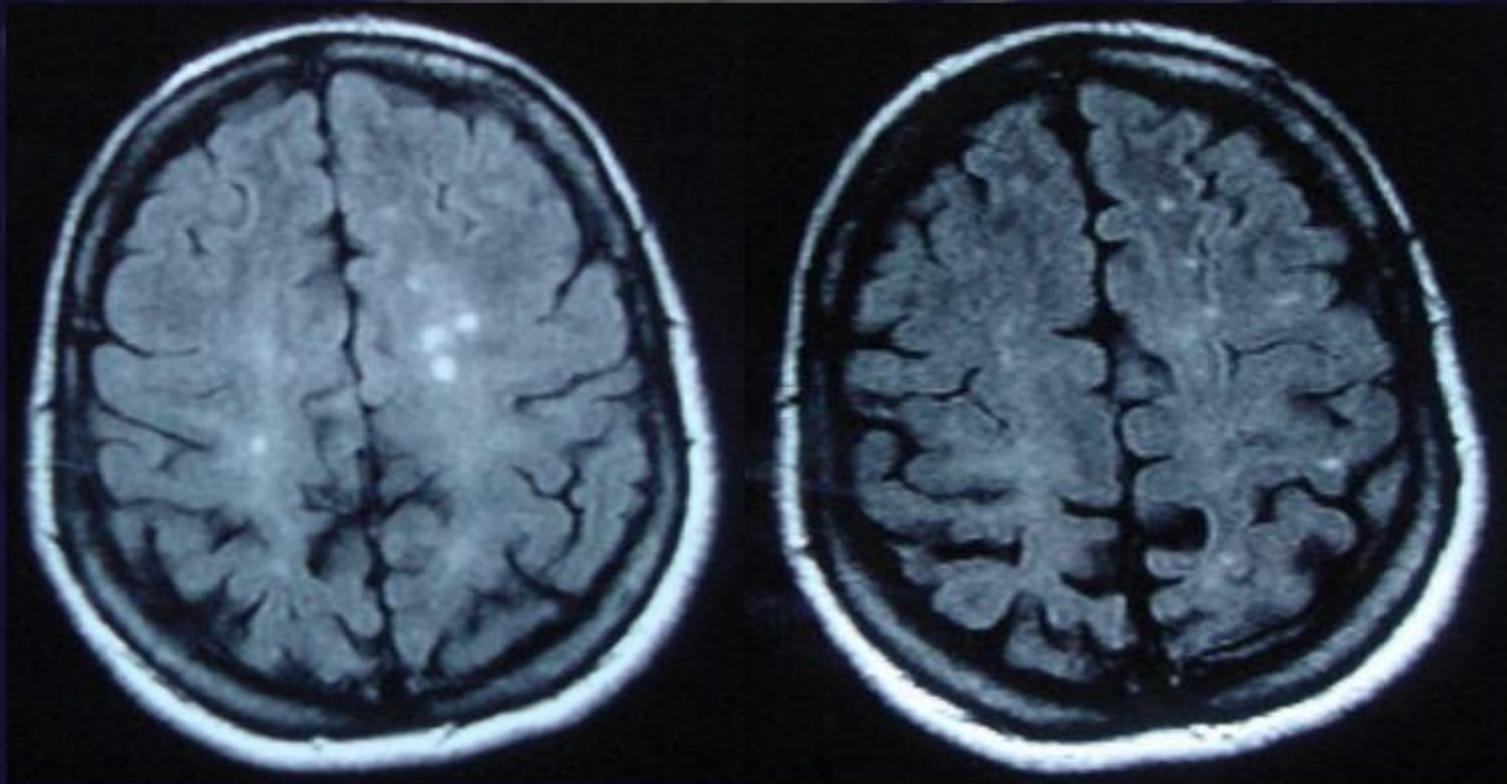
www.fisiokinesiterapia.biz

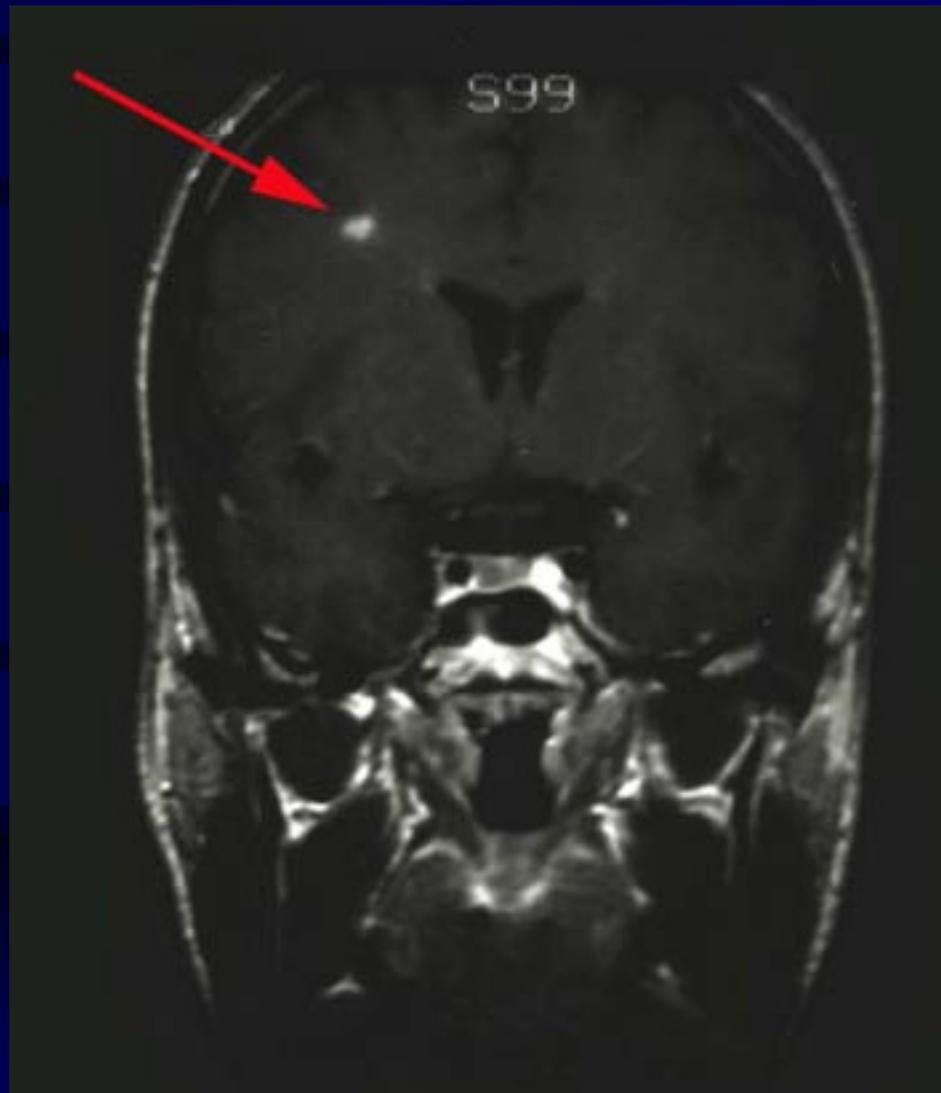


Lesione Gd captante



Localizzazione juxtacorticale





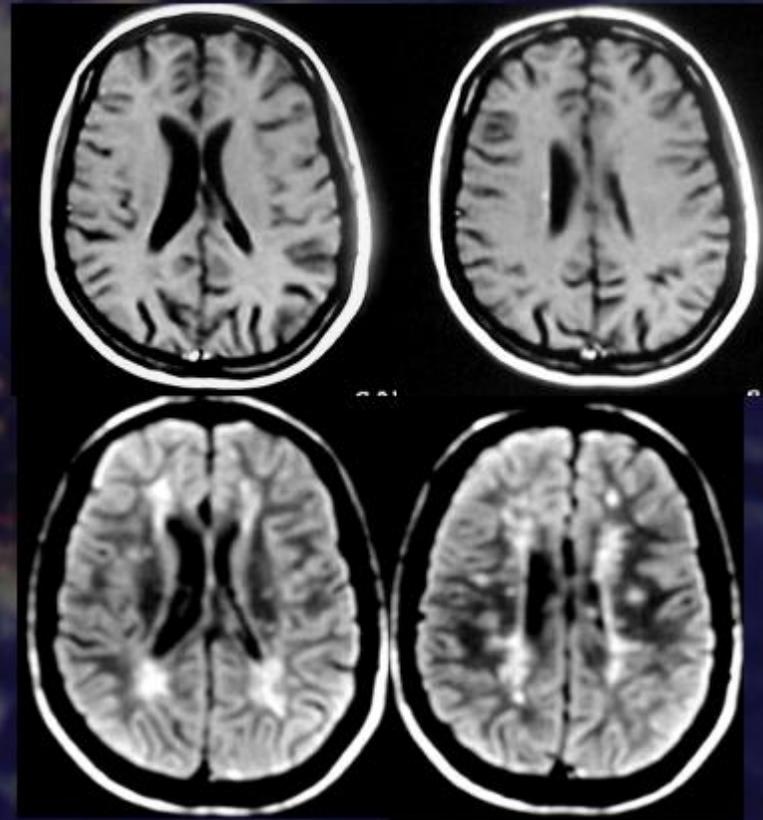
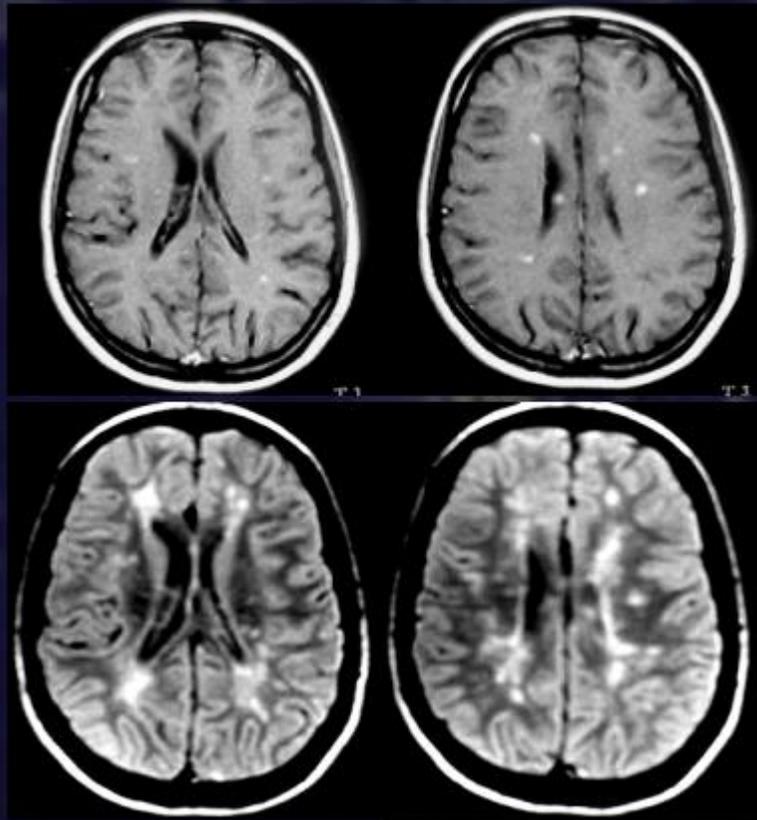
Basale

S. L., 18aa

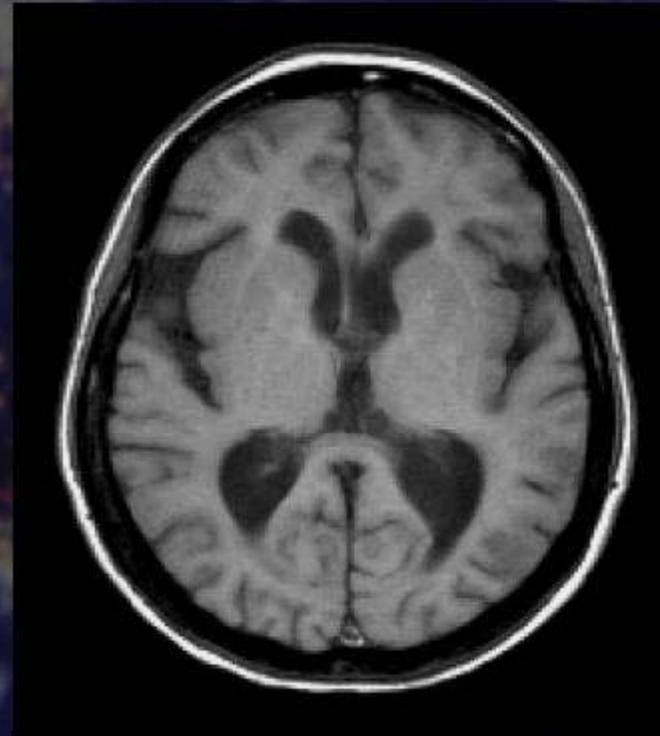
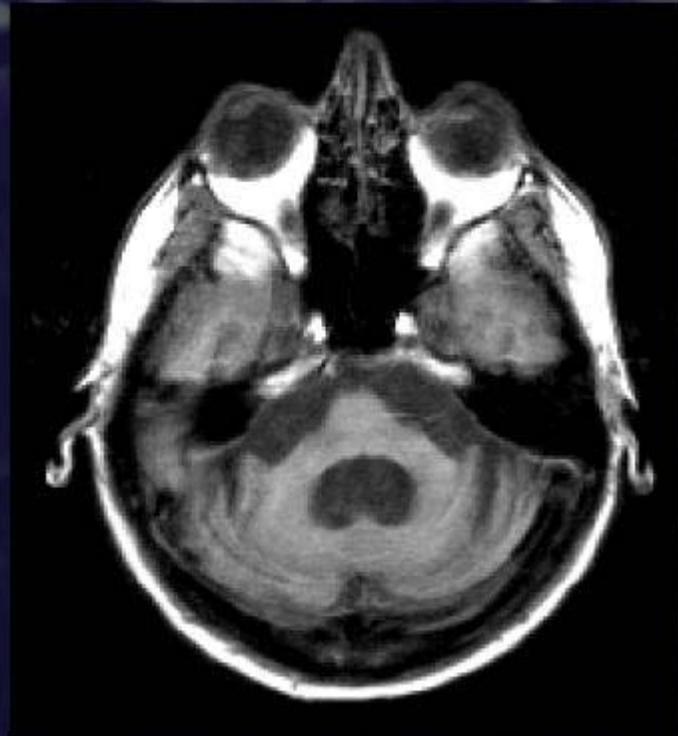
6 anni dopo

EDSS 1.5

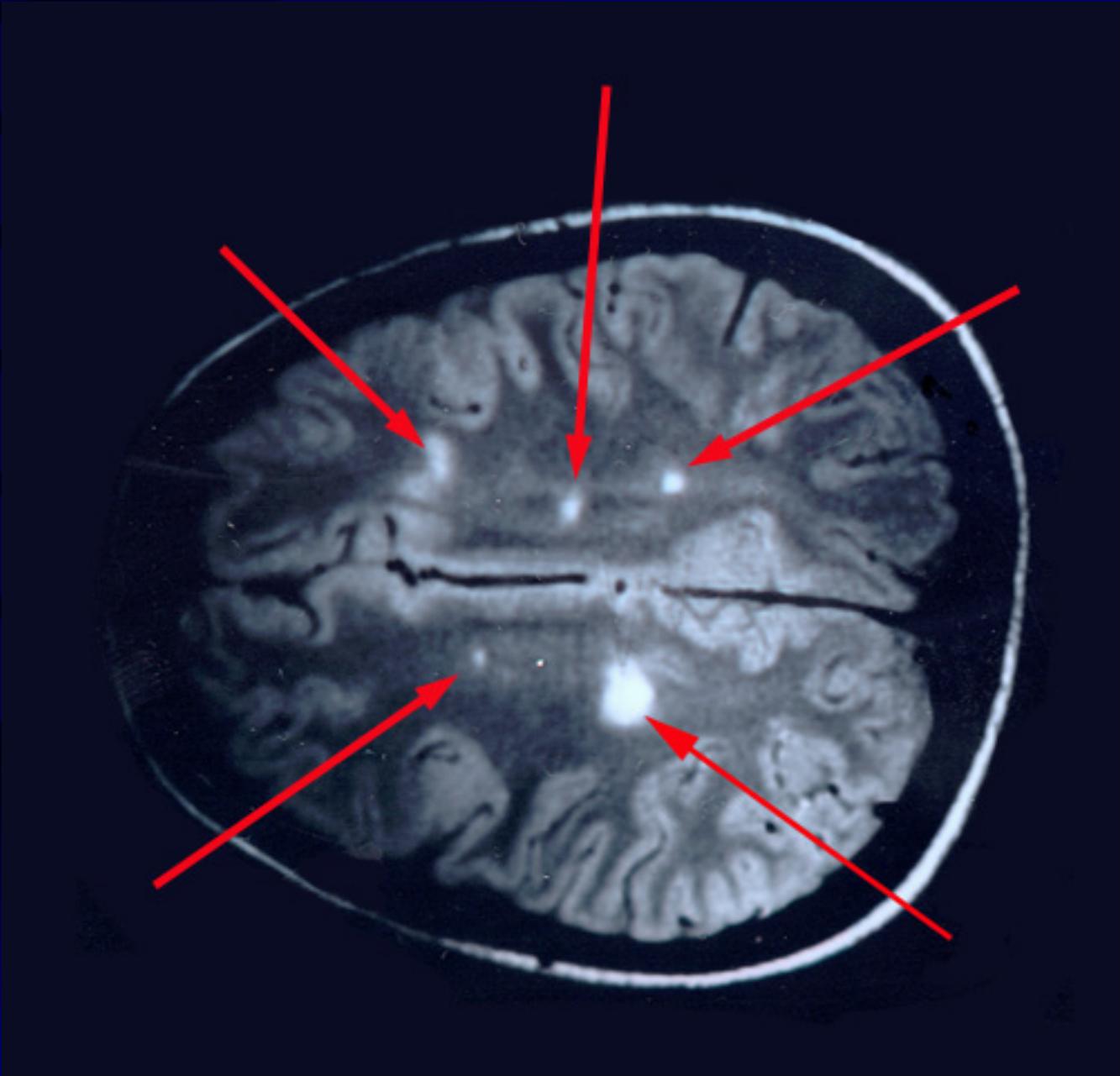
EDSS 3.5



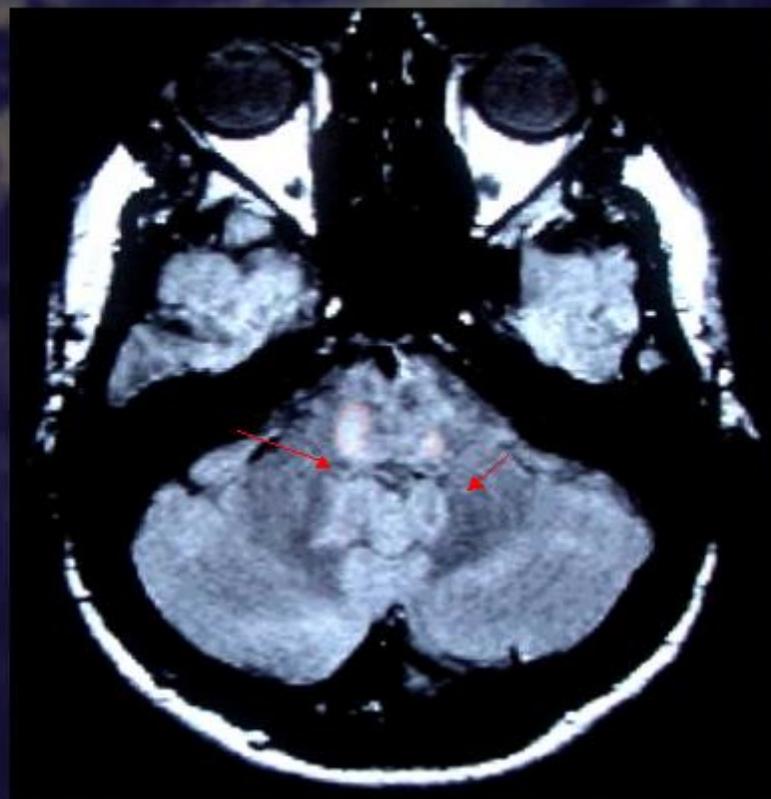
VALORE PROGNOSTICO DELLA RM
Stima dell'atrofia cerebrale

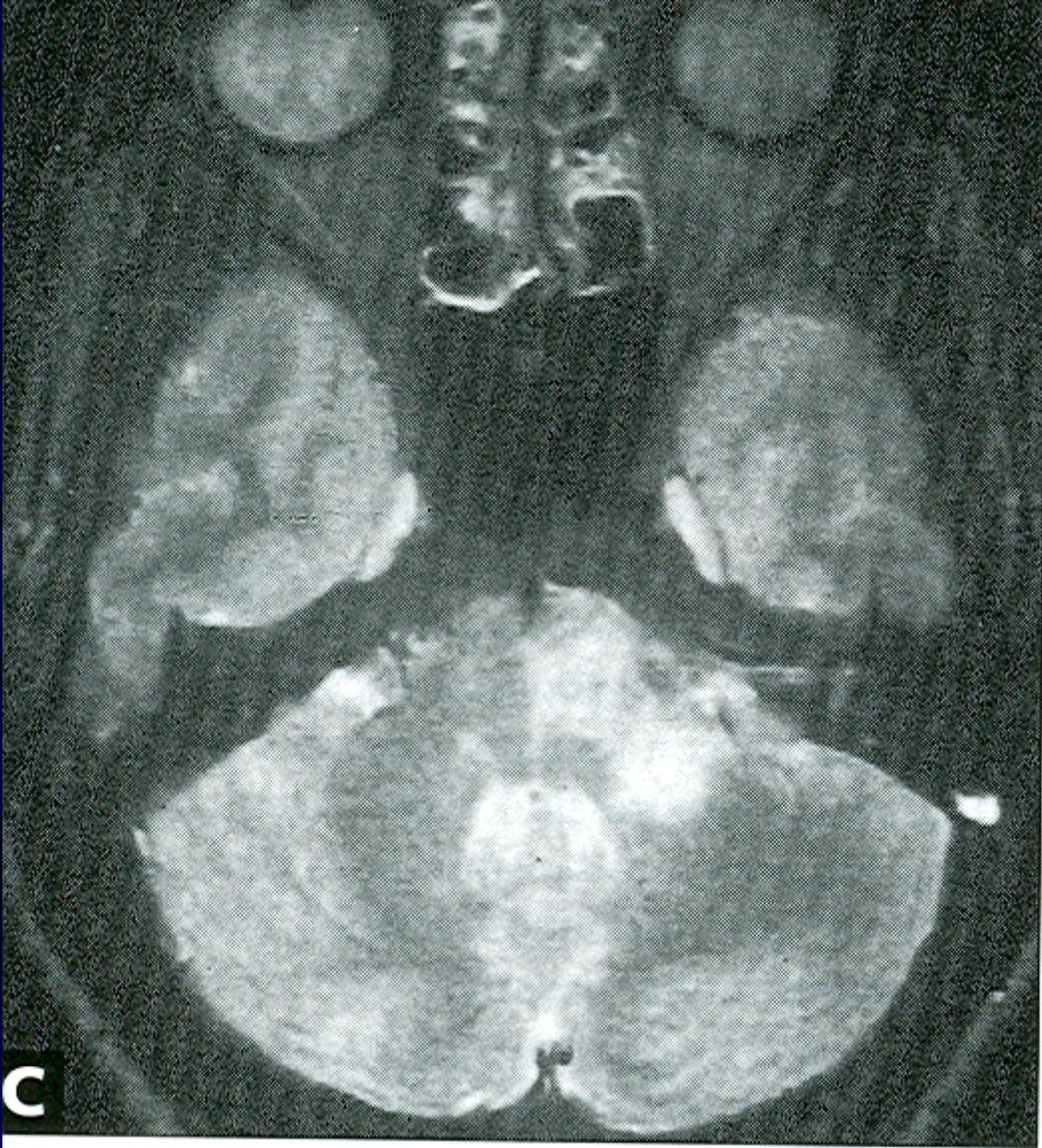


www.fisiokinesiterapia.biz



Localizzazione infratentoriale









This MRI scan from a patient with acute optic neuritis. This MRI scan shows enhancement of involved area in optic nerve (left top arrow).

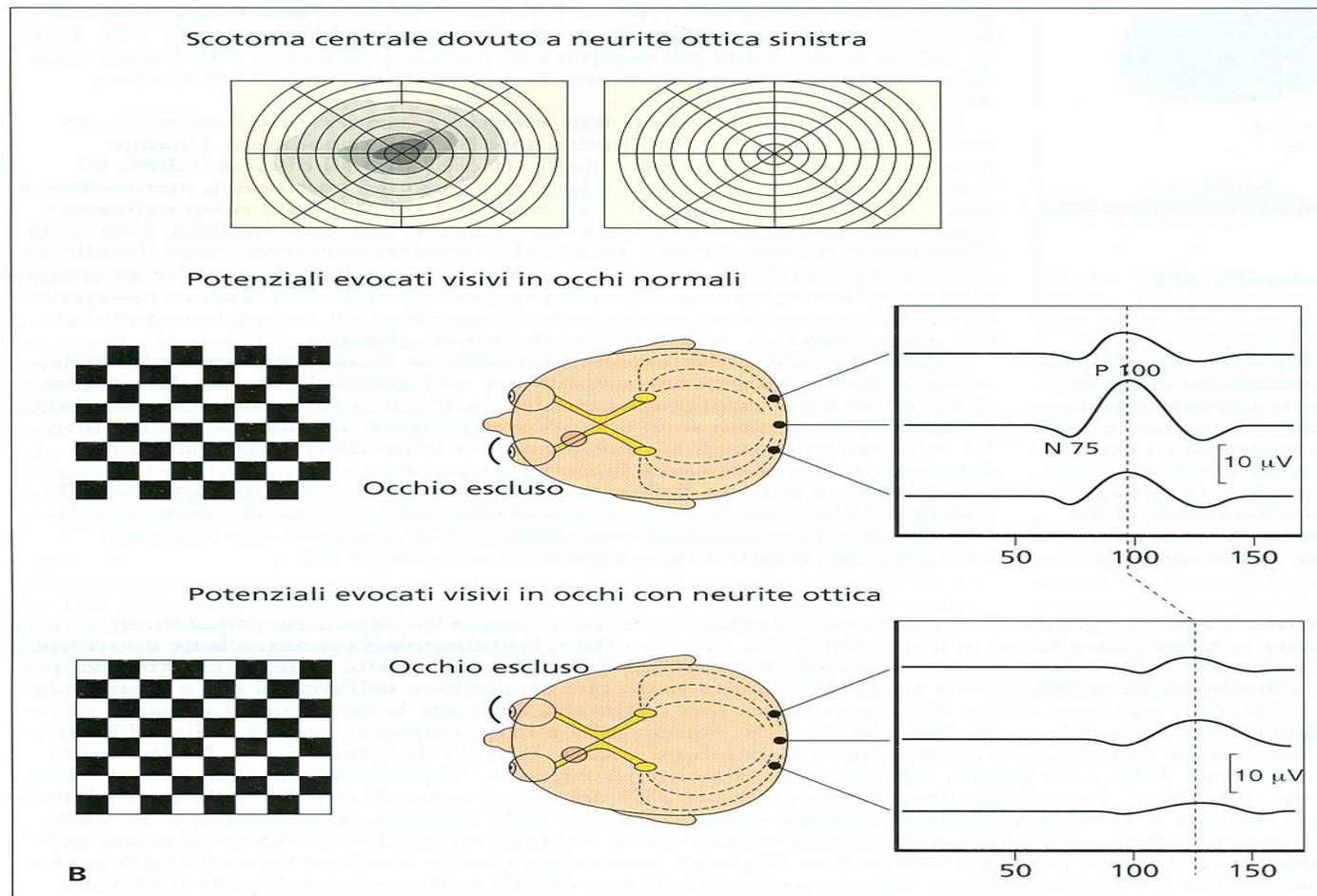
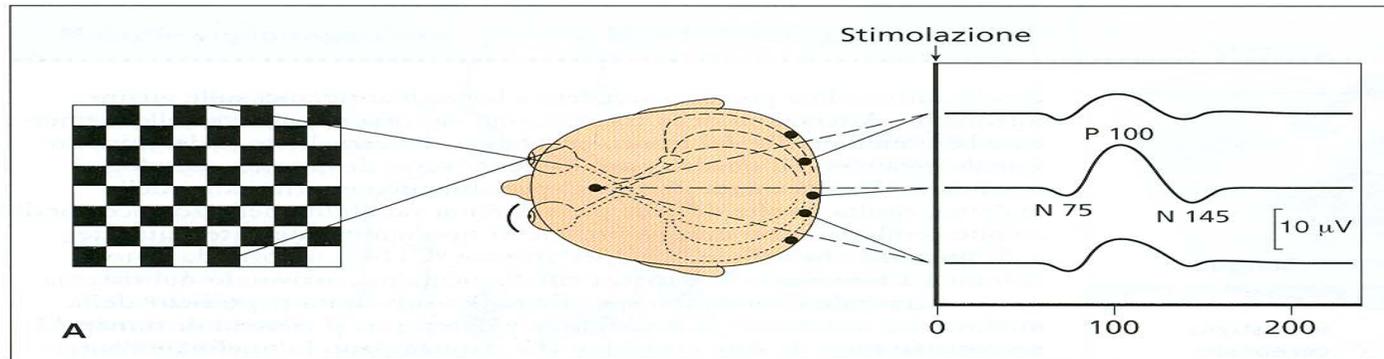
A second area of contrast enhancement is seen in the contralateral lobe (right lower arrow).

Potenziali evocati

- La loro registrazione permette di evidenziare il **ritardo** nella **trasmissione di un segnale** lungo una via nervosa, causato da una **lesione demielinizzante** situata lungo il decorso della via stessa

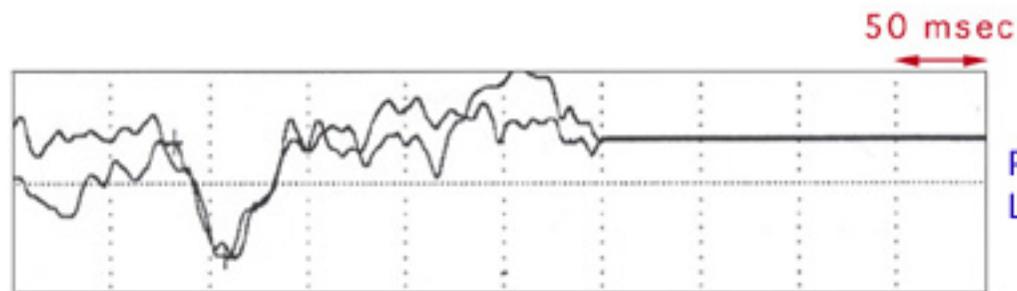
- I **potenziali evocati visivi** (PEV) mostrano un danno del nervo ottico, che si manifesta con un **aumento della latenza** e una **diminuzione dell'ampiezza dell'onda P 100**
- Nel **60 % dei casi di SM** i PEV permettono di evidenziare un **danno subclinico del nervo ottico**





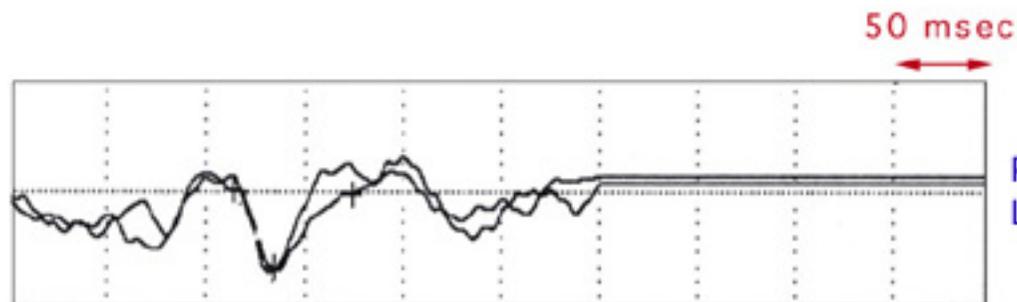
Visual Evoked Potentials

normal



P100 wave
Latency: 107 msec

abnormal



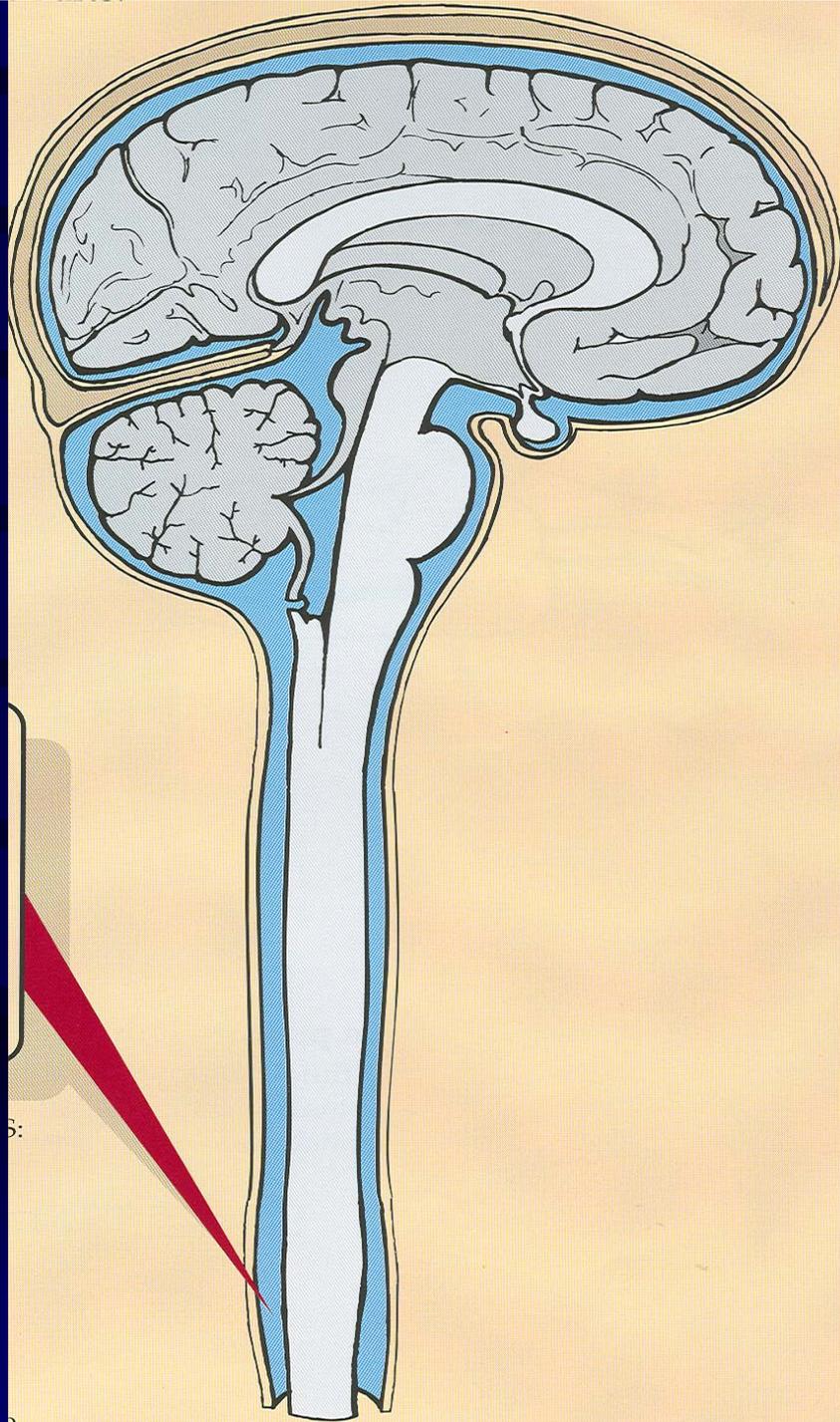
P100 wave
Latency: 134 msec

- I **potenziali evocati uditivi** sono **alterati** solo **nel 20 %** dei casi in cui non vi sono segni clinici di coinvolgimento del tronco cerebrale
- I **potenziali somestesici** permettono di misurare il **tempo di conduzione centrale**, e sono **alterati nel 60 %** dei casi di SM dopo stimolazione del **nervo mediano**, e nel **75 % dei casi** dopo stimolazione del **nervo tibiale posteriore**

- A queste metodiche di stimolazione sensoriale si aggiunge l'**esplorazione della via piramidale** mediante **stimolazione magnetica transcranica** della corteccia rolandica

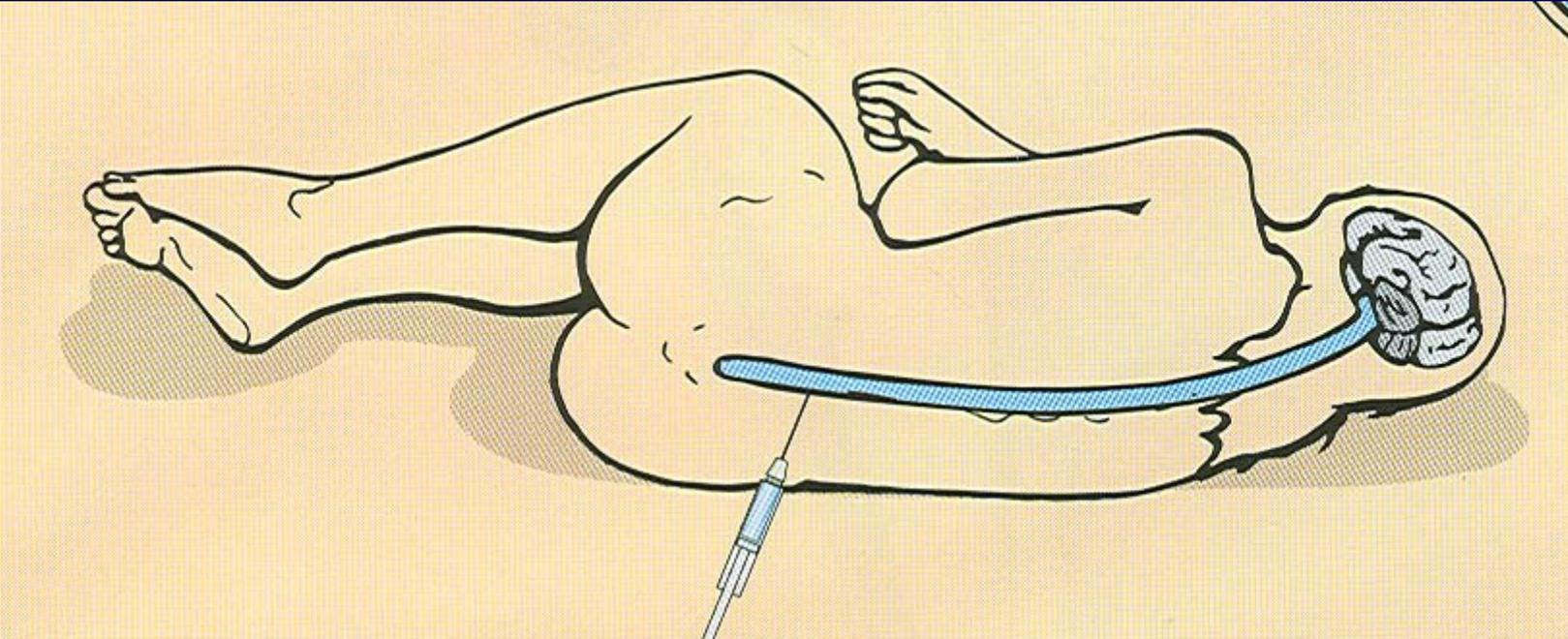
Liquido cefalorachidiano

- In un terzo dei casi vi è un **aumento della cellule**, nell'ordine di 5 – 30 linfociti/mm³
- La **proteïnorrhachia** è generalmente **aumentata** del 40 %
- Una **sintesi intratecale di immunoglobuline con distribuzione oligoclonale**, presenti all'**elettroforesi del liquor**, ma **non a quella del siero**, è presente nel 75 % dei casi, ed è indicativa di SM



5:

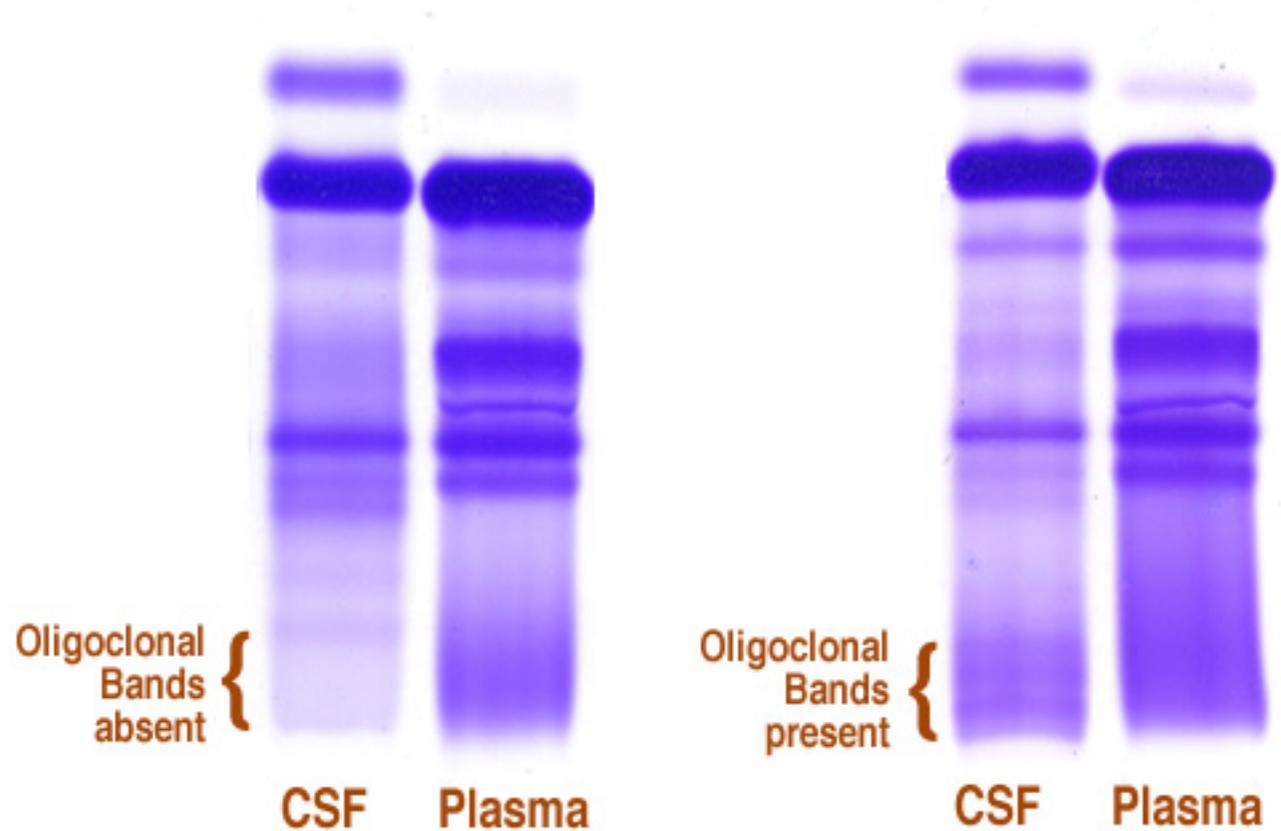
e



Oligoclonal Bands in CSF

normal

abnormal



EVOLUZIONE

- Con il termine di **poussées** si indicano gli **episodi di brusco aggravamento**, separati da una remissione più o meno completa, che caratterizzano la modalità di evoluzione discontinua della maggior parte dei casi di SM
- L'episodio è caratterizzato dalla **comparsa** di un **nuovo sintomo** o di un **gruppo di nuovi sintomi**, o da un **brusco aggravamento di manifestazioni precedenti**

- L'aggravamento avviene **in qualche ora** o **in qualche giorno**, dopo i quali i nuovi segni si stabilizzano
- Nella maggioranza dei casi l'episodio è seguito da **regressione**, che inizia **dopo qualche giorno o qualche settimana**, e può essere **totale**, sebbene sia **più frequentemente incompleta**
- Alcuni episodi determinano un **aggravamento definitivo**, non seguito da regressione

Cosa è una esacerbazione o ricaduta?

- **Presenza di un deficit neurologico tipico della SM**
- **Osservazione oggettiva o racconto anamnestico da parte del paziente**
- **Durata minima di 24 h**
- **Esclusione di pseudoattacchi**

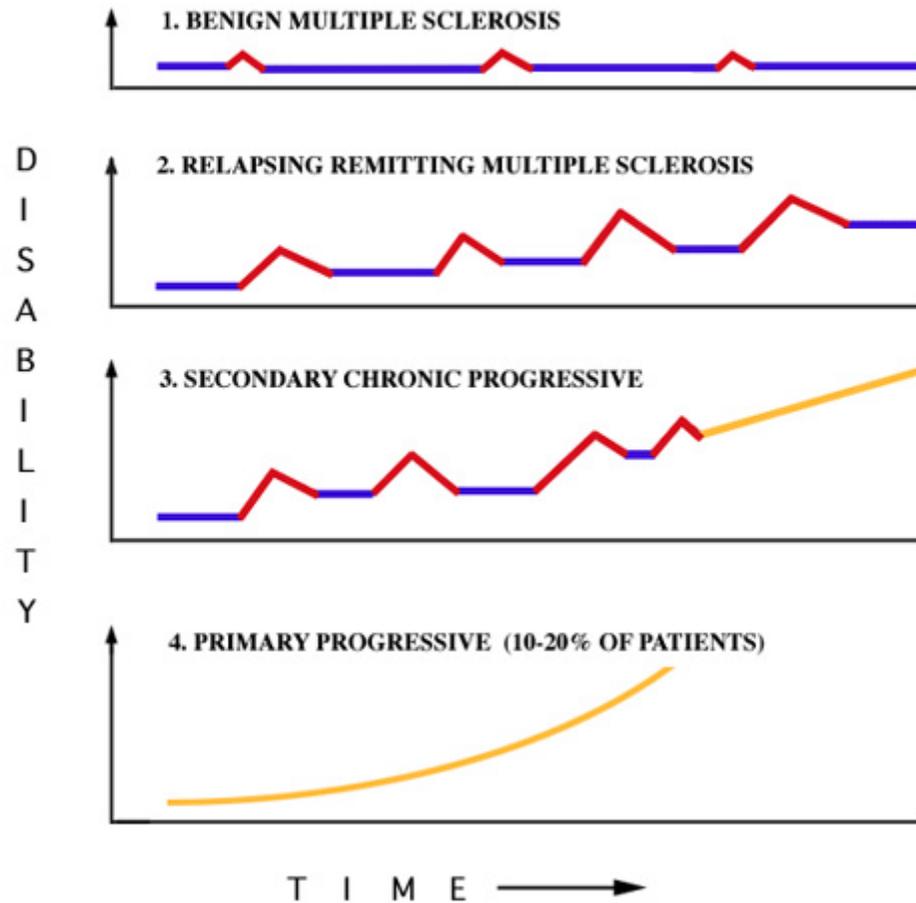
- Un ruolo nello **scatenare le poussées** può essere svolto dalle **vaccinazioni**, come conseguenza di un'attivazione aspecifica della reazione immunitaria
- La **gravidanza** non sembra accrescere il rischio di nuove poussées: si assiste, al contrario, ad una **riduzione** del loro numero, che **aumenta**, invece, **nei primi tre mesi dopo il parto**
- Il **ruolo** dei **traumi**, delle **procedure chirurgiche** e delle **infezioni** come evento scatenante è **controverso**

- Il decorso temporale della SM può essere descritto mediante una delle seguenti categorie: **remittente/recidivante** (RR), **secondariamente progressivo** (SP), **primariamente progressivo** (PP), **progressivo recidivante** (PR)
- Il termine **SM benigna** si riferisce alle forme in cui i pazienti sono affetti da tempo dalla malattia, ma presentano una **scarsa o assente disabilità**

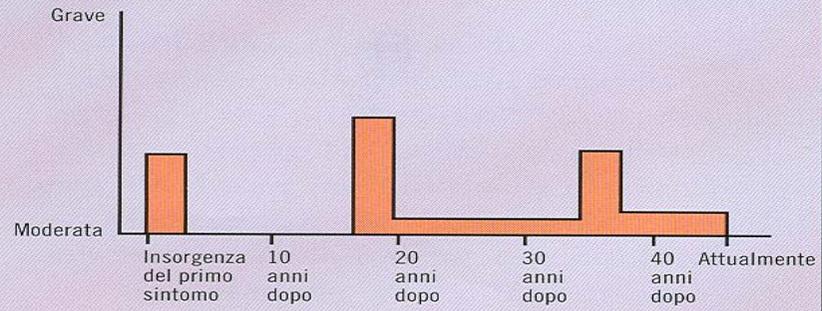
Classification

- Stable
- Relapse
- Progression

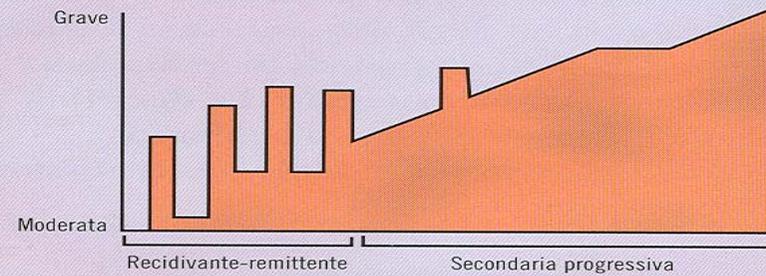
Click on graphs 1-4 for a description.



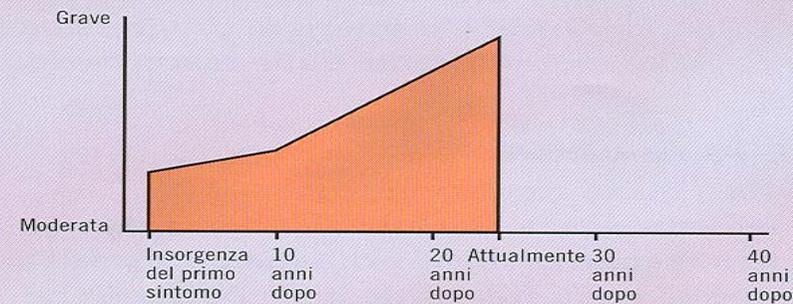
Severità dei sintomi nel tempo per la forma benigna



Severità dei sintomi nel tempo per la forma recidivante-remittente



Severità dei sintomi nel tempo per la forma primaria progressiva



Forme remittenti, secondariamente progressive

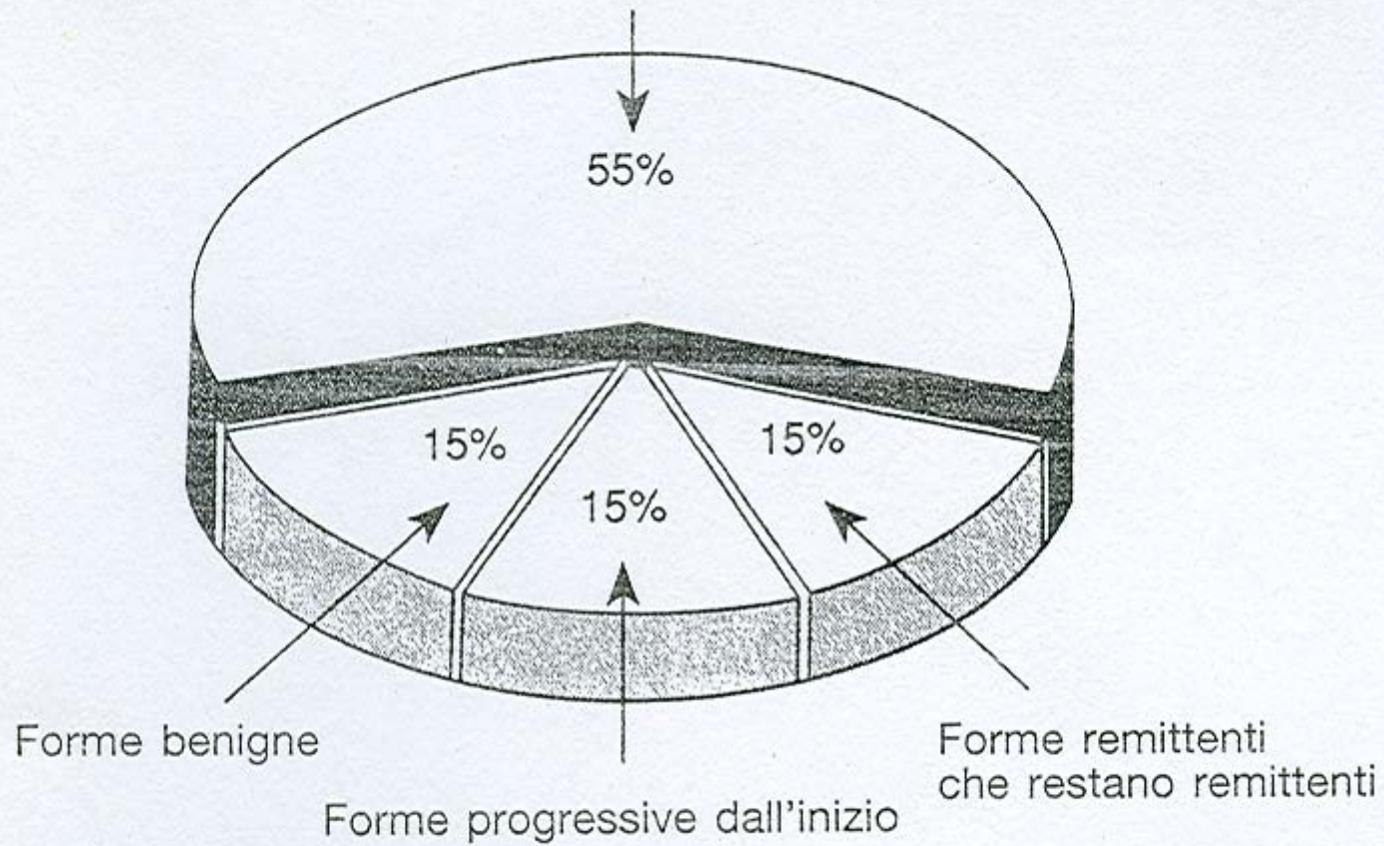


Figura 12-2
*Aspetti evolutivi
della sclerosi
a placche.*

TERAPIA

- Alcune terapie si sono dimostrate efficaci nell'**accelerare il recupero delle esacerbazioni**
- Sono stati, inoltre, sviluppati trattamenti che **modificano il decorso della SM**
- Non deve essere trascurato il **trattamento sintomatico**

Terapia delle esacerbazioni acute

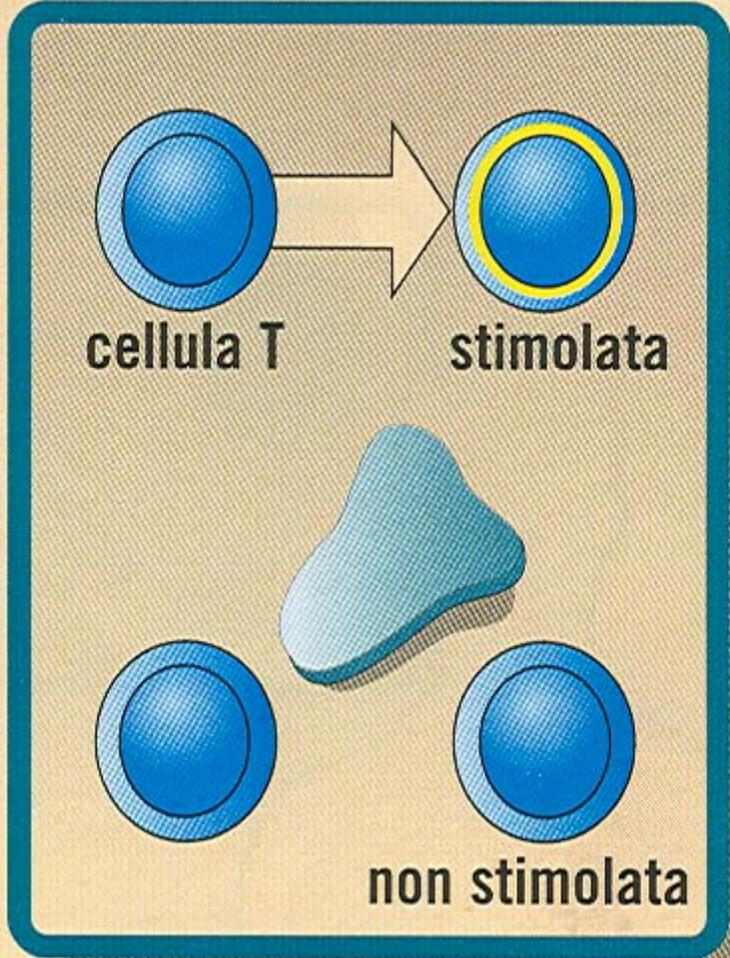
- Gli attacchi disabilitanti vengono trattati con **500 – 1000 mg di metilprednisolone al giorno per 3 – 5 giorni**, seguiti o meno da breve somministrazione orale di steroidi

Terapia per modificare la storia naturale della malattia

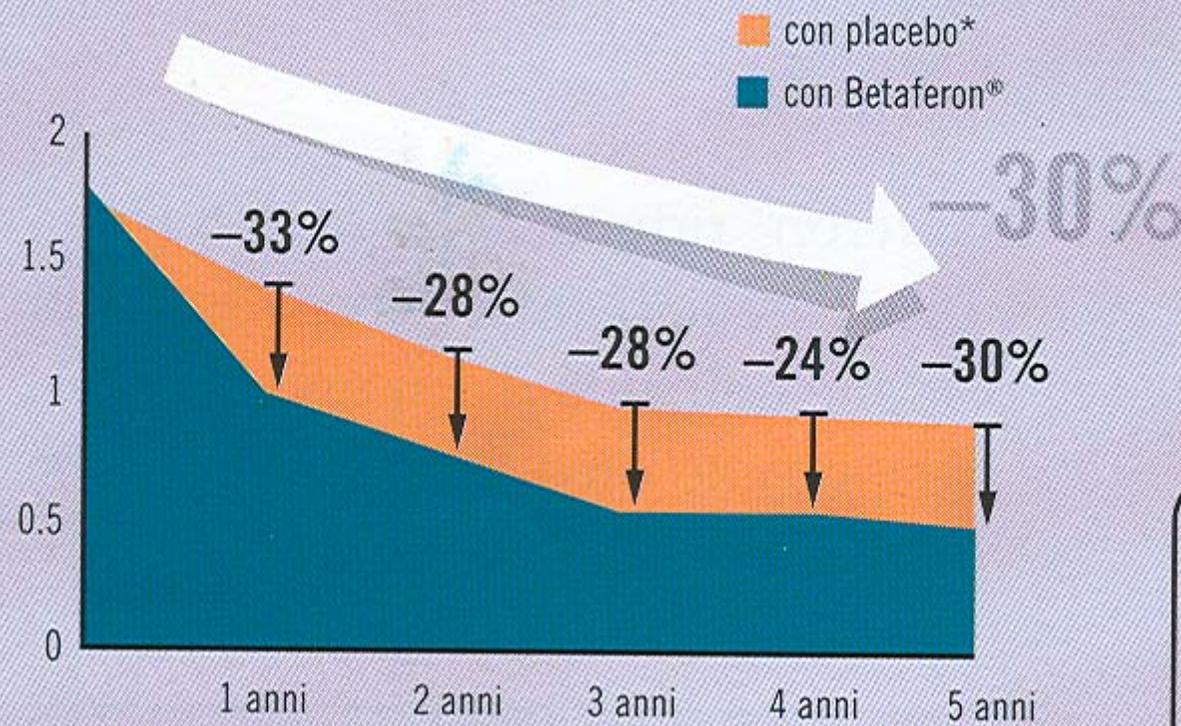
- Hanno lo scopo di **ridurre la frequenza e la gravità delle ricadute**, prevenendo la comparsa della fase cronica progressiva, e rallentando la progressione della disabilità

- Gli **interferoni** sono una classe di peptidi che hanno una **funzione antivirale ed immunoregolatoria**
- Uno studio con **interferone gamma** è stato interrotto per il riscontro di un **incremento del numero di ricadute** (ciò non sorprende, essendo attualmente noto che agisce come agente proinfiammatorio)

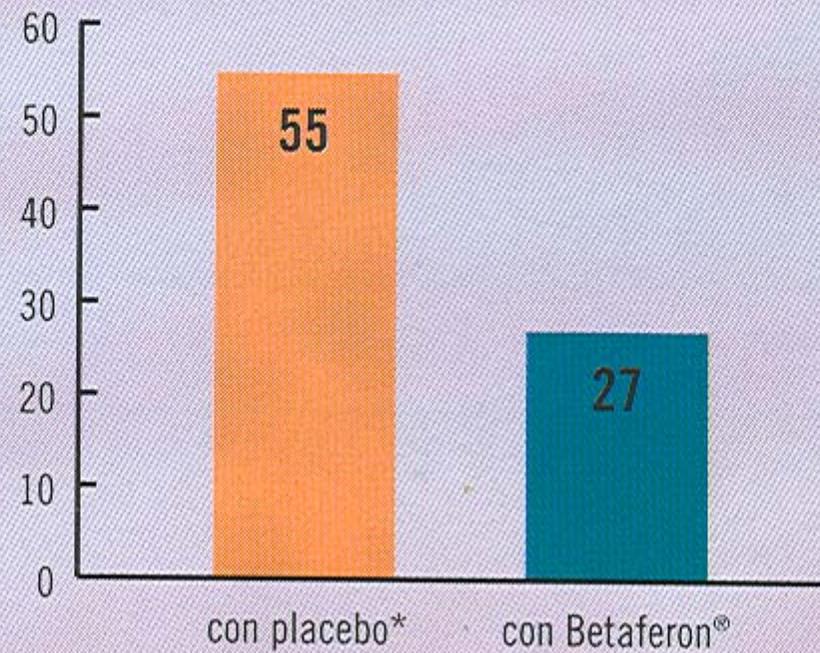
- L'**interferone beta 1b** (Betaferon), somministrato con un'iniezione quotidiana sottocute, ha determinato in uno studio su pazienti affetti da **SM RR** una **riduzione** di circa un terzo della frequenza **delle ricadute**, che si presentano con **minore gravità**
- Nei pazienti trattati vi è una **minore comparsa di lesioni alla RM** rispetto al gruppo di controllo, anche se non vi è alcuna differenza significativa fra i due gruppi nel grado di disabilità



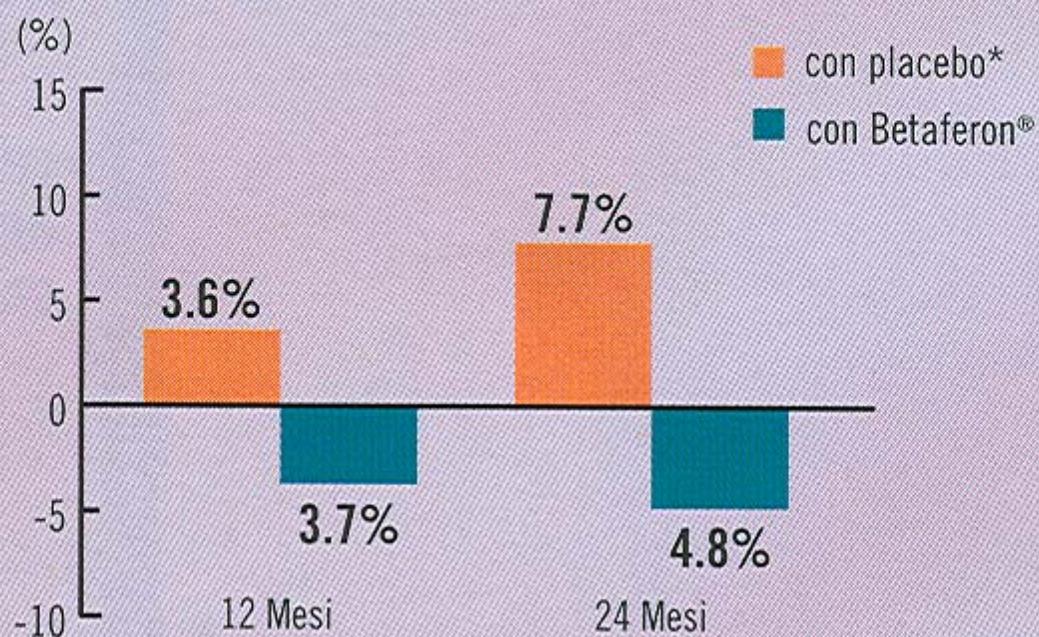
Numero di recidive per anno



Numero medio di giorni con recidive moderate e severe per paziente in un periodo di tre anni



Cambiamento medio del volume lesionale originale (visto alla Risonanza Magnetica)



- Gli **effetti collaterali** sono costituiti da febbre, mialgie, cefalea, reazioni nel sito di iniezione, linfopenia, aumento degli enzimi epatici, depressione
- Dopo tre anni di trattamento nel 38 % dei pazienti compaiono **autoanticorpi neutralizzanti**, che **bloccano l'azione del farmaco** ed interferiscono anche con la funzione dell'interferone beta naturale



- L'**interferone beta 1a** (Avonex) differisce dall'1b per un solo amminoacido e per la presenza di carboidrati
- La sua somministrazione sottocute una volta alla settimana ha dimostrato effetti simili a quelli dell'interferone 1b nel **ridurre la frequenza delle ricadute**, ma anche un **effetto favorevole sulla disabilità**, oltre ad una **minor frequenza di effetti collaterali** ed una **minor comparsa** (solo nel 20 % dei casi) **di anticorpi neutralizzanti**

- Il **copolimero 1** è una **miscela di polipeptidi**, **prodotta dalla combinazione di quattro aminoacidi frequenti nella PBM**, la cui somministrazione ha determinato una **riduzione del 29 % del tasso di ricaduta**, e una **lieve riduzione della disabilità** nei pazienti affetti da **SM RR**

- Il **mitoxantrone**, farmaco immunosoppressore, ha dimostrato **efficacia nelle forme molto attive** di SM

- L'**azatioprina**, farmaco immunosoppressore, ha dimostrato di **ridurre le ricadute**, e di **rallentare la progressione** della malattia
- Purtroppo il farmaco determina **tossicità ematologica ed epatica**, e, forse, un' aumentata incidenza di neoplasie

Trattamento sintomatico

- La **spasticità** è generalmente presente anche in pazienti con ipostenia lieve
- Il trattamento con una **dose serale di benzodiazepine** può essere utile
- Con il progredire della spasticità è necessario l'utilizzo del **baclofen** (Lioresal)
- Nei pazienti **paraplegici con grave spasticità** la **somministrazione intratecale di baclofen** mediante una **pompa sottocute** è spesso efficace nell'alleviare spasmi intrattabili

- La minzione imperiosa, correlata ad un'iperreattività del detrusore, può essere migliorata dagli **anticolinergici**
- La ritenzione urinaria è spesso conseguenza di una **dissinergia vescico-sfinterica**, determinata da un **ipertono dello sfintere**, che può essere ridotto con gli **alfa bloccanti** e con il **baclofen**