

SMéquipe

Il 26mo congresso dell'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), il più importante confronto annuale in Europa sulla ricerca e il trattamento sulla Sclerosi Multipla (SM) quest'anno si è unito alla 15ma conferenza annuale della Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) e ha riunito più di 4.000 partecipanti, con circa 1.000 lavori scientifici presentati che ricoprono i molteplici ambiti di studio sulla sclerosi multipla (vedi programma scientifico su: http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNKONGRESS_ID=126&XNSPRACHE_ID=2).

A Goteborg, dal 13 al 16 ottobre 2010, si sono confrontati esperti internazionali della ricerca sulla SM, scienziati e clinici, per condividere e discutere sui progressi e lavori scientifici realizzati, dando spazio soprattutto ai più importanti ambiti di interesse per la SM.

Di seguito riportiamo alcune sintesi dei lavori presentati all'ECTRIMS.

GENETICA ed EPIDEMIOLOGIA

Nuovi geni associati alla SM

Il dottor **Sawcer** di Cambridge, in rappresentanza dei maggiori Consorzi di genetica internazionali (International Multiple Sclerosis Genetic Consortium, IMSG, e il Wellcome Trust Case Control Consortium, WTCCC), ha presentato i risultati del più grande studio di associazione di genomica (Genome Wide Association Studies, GWAS) nella SM. Lo studio ha analizzato il genoma di 9774 persone con SM e 17376 controlli e ha permesso di identificare 102 nuovi possibili geni associati alla SM che verranno riconfermati e analizzati in ulteriori studi già in corso. Questi dati GWAS nuovi hanno permesso di espandere la lista dei geni associati alla SM e questo permetterà di capire meglio la patogenesi della malattia.

Influenza dei fattori ambientali sulla SM

Il dottor **Olsson** di Stoccolma, che ha tenuto la lettura magistrale di apertura dell'ECTRIMS 2010 intitolata "Geni e stile di vita/fattori ambientali nella SM", ha presentato i dati degli studi su tre dei maggiori fattori di rischio associati alla malattia:

l'esposizione solare/livelli di vitamina D, il fumo, e l'infezione da virus di Epstein Barr (EBV). In particolare questi ultimi due fattori presentano di per sé un rischio di associazione con la SM non elevato, ma tale rischio è fortemente aumentato quando risultano associati alla variante genetica HLA di suscettibilità per la SM, HLA DRB*15. Per quanto riguarda gli effetti dei livelli di vitamina D e di esposizione solare si è visto che bassi livelli di tali fattori aumentano il rischio di SM soprattutto in età pediatrica, ma sono indipendenti dall'associazione con HLA.

Il dottor **Graziano** in rappresentanza del Gruppo di Ricerca dei Registri "MSBase" ha presentato un grande studio che ha dimostrato un incremento del rapporto sesso femminile/sesso maschile tra un vasto gruppo di persone con SM provenienti da diverse parti del mondo in 60 anni dal 1930 al 1989 con un aumento d'incidenza maggiore nei Paesi Setentrionali ad alte latitudini (da 60°N a 45°N).

Il dottor **Shirani** dell'Università del British Columbia, Canada, ha presentato i risul-

nella popolazione canadese del British Columbia dal 1975 al 1995: il tasso di progressione della malattia e il rapporto tra i sessi sono rimasti stabili dopo 20 anni dall'esordio di SM ma l'età d'esordio della malattia è risultata aumentata.

Il dottor Jun-ichi Kira dal Giappone ha condotto un'analisi dei dati di 40 anni di un gruppo di persone giapponesi con SM dimostrando che il fenotipo della SM è cambiato in relazione alla latitudine: nella parte a Nord del Giappone ci sono forme di SM di tipo convenzionale come quelle dei Paesi occidentali, mentre nella parte Sud si riscontrano molte SM di tipo ottico-spinale. Apparentemente i fattori ambientali come la latitudine e il fenomeno di "Occidentalizzazione" che ha subito negli anni il Giappone, ha portato a un'alterazione del fenotipo della SM.

IMMUNOLOGIA E FORMAZIONE DELLE LESIONI

Infiammazione e neurodegenerazione nella SM

Lo studio dei meccanismi alla base della neuroinfiammazione e che portano alla neurodegenerazione è importante per arrivare a scoprire la causa/le cause della SM

Il dottor Wekerle della Germania supporta l'ipotesi che le cellule immunitarie giocano un ruolo fondamentale nell'induzione della neuroinfiammazione che viene prima della neurodegenerazione. Inoltre l'infiammazione è associata al danno assonale e a differenti stadi della SM.

Il dottor Frisher di Vienna ha analizzato l'infiammazione durante la progressione della SM: nelle fasi precoci della SM RR l'infiammazione dà origine alle lesioni focali della materia bianca e in tali lesioni si verifica una demielinizzazione acuta. Nei successivi stadi secondariamente progressivi di SM i danni diffusi

alla sostanza bianca e la demielinizzazione corticale aumentano il deterioramento clinico. Mentre negli stadi tardivi della malattia l'infiammazione diminuisce raggiungendo i livelli dei controlli che corrispondono per età, sottolineando i benefici dell'invecchiamento nella riduzione dei fenomeni infiammatori.

La dottoressa Dijkstra da Amsterdam ha studiato il ruolo dei macrofagi attivati infiltrati nelle lesioni corticali della SM. I macrofagi sono presenti fin dall'inizio dell'infiammazione. Nei modelli sperimentali di SM l'infiltrazione di macrofagi attivati è legata alla perdita assonale e queste cellule del sistema immunitario sono predominanti nelle lesioni, dove producono NGF e sono neurotossici.

Sono stati inoltre presentati molti studi sul ruolo delle cellule B e T nella patologia del midollo spinale nelle SM progressive.

Il dottor Reali di Londra ha dimostrato la presenza delle cellule B nelle meningi del midollo spinale in persone con SMSP suggerendo un loro ruolo nella patologia del midollo spinale.

Il dottor Androdias dalla Francia ha visto che anche le cellule T delle meningi giocano un ruolo nella patologia del midollo spinale e in particolare tali cellule sono associate alla perdita degli assoni nel midollo spinale di persone con SM progressive.

Nuovi meccanismi implicati nel danno dei tessuti cerebrali

Le nuove tecniche di immagini hanno messo in evidenza che oltre alla mielina anche gli assoni, i neuroni e i nodi di Ranvier sono danneggiati nella SM. È importante conoscere i meccanismi alla base della risposta autoimmunitaria che danneggiano i tessuti anche per elaborare future nuove terapie. I target specifici della risposta immunitaria che

determinano danni diffusi sono parzialmente conosciuti.

Il dottor **Edgar Meinl** di Monaco, Germania ha trovato nuove proteine che sono un bersaglio delle cellule infiammatorie che determinano i danni ai tessuti come la *neurofascina* e la *contattina-2*, che sono molecole di adesione. La neurofascina ha un'isoforma che si trova nei nodi di Ranvier e che è bersaglio di anticorpi che mediano il danno agli assoni. La contattina-2 invece è target di cellule T specifiche coinvolte nei danni della sostanza grigia.

Il dottor **Marignier** di Lione ha dimostrato che gli anticorpi neuromielite ottica (NMO) svolgono un ruolo patogenetico sulla demielinizzazione. In particolare gli anticorpi NMO agiscono in prima linea inducendo la citotossicità degli astrociti e creano un danno secondario sugli oligodendrociti, probabilmente mediato dal rilascio di glutammato da parte degli astrociti.

Il dottor **Argaw** di New York ha studiato, in un modello sperimentale di SM, un nuovo meccanismo di distruzione della barriera ematoencefalica mediato dal fattore VEGF-A degli astrociti. La distruzione di tale barriera è una caratteristica precoce delle ricadute acute della malattia che correla con un aggravamento clinico. Quando il fattore VEGF-A viene specificatamente eliminato dagli astrociti del modello sperimentale, la distruzione della barriera, indotta dall'infiammazione del sistema nervoso centrale, viene completamente abolita. Questi risultati aiutano a chiarire i meccanismi iniziali della distruzione della barriera ematoencefalica che portano alla formazione delle placche.

NEUROBIOLOGIA E MECCANISMI DI RIPARAZIONE NELLA SM

La prima osservazione sulla demielinizzazione nella SM a livello ultra strutturale è stata fatta dal dottor Perrier al dottor Gregoline nel 1965. Durante il 26°ECTRIMS sono state presentate diverse possibili strategie di riparazione della mielina danneggiata.

Sono stati presentati studi sui diversi tipi di **cellule staminali** che hanno dimostrato potenzialità di remielinizzazione *in vivo*: il dottor **Martino** di Milano ha parlato delle cellule staminali neurali (NSC), il dottor **Baron** di Parigi ha presentato un nuovo tipo di cellule staminali, le cellule della cresta neuronale (NCC), e il dottor **Uccelli** di Genova ha presentato le cellule staminali mesenchimali (MSC).

Oltre a questi meccanismi di riparo esogeni delle lesioni demielinizzate è stato sottolineato che è importante trovare un modo per promuovere la riparazione endogena spontanea nella SM. In tale contesto sono stati studiati dei **nuovi meccanismi che inibiscono il riparo endogeno** nelle lesioni e negli spazi perilesionali. Il dottor **Lau** di Calgary in Canada ha dimostrato che i proteoglicani Condroitin-solfato (CSP) che fanno parte della matrice extracellulare, agiscono inibendo il processo di riparo. In un modello sperimentale di SM i CSP si accumulano precocemente dopo la demielinizzazione pregiudicando la maturazione e il numero degli oligodendrociti e in questo modo inibiscono il processo di remielinizzazione. Il blocco dell'accumulo di CSP potrebbe aprire nuove potenziali strategie terapeutiche.

MARCATORI DELL'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA

Per arrivare a nuove terapie abbiamo bisogno di avere marcatori validi dell'evoluzione della malattia e anche per studiare i meccanismi alla base della patogenesi della SM.

Biomarcatori

Il dottor **Della Libera di Milano** ha individuato come biomarcatori potenziali di neuroinfiammazione e neuro degenerazione le **micro particelle rilasciate dalla microglia attivata**. Tali micro particelle sono state ritrovate nel liquido cerebrospinale (CSF) di persone con SM e con malattia di Alzheimer e riflettono la presenza di cellule della microglia attivate che a loro volta sono indice dello sviluppo di placche infiammatorie nelle fasi precoci e progressive della SM.

Il dottor **Arrambide di Barcellona** ha visto che i livelli della catena leggera dei neurofilamenti nel CSF sono predittivi per la conversione da CIS a SM clinicamente definita. L'individuazione di questi fattori di conversione potrebbe favorire trattamenti precoci per ritardare le ricadute nella SM.

Tra i biomarcatori di malattia sono stati proposti i **MicroRNA** (miRNA). I miRNA sono piccoli frammenti di RNA che si è visto essere coinvolti nello sviluppo e nelle funzioni delle cellule del sistema immunitario e in varie malattie. Recentemente è stato evidenziato che nella SM si trovano livelli di espressione alterati di alcuni miRNA. Il dottor **Munoz-Culla** ha visto che la combinazione dei valori di espressione di almeno 4 miRNA, che correlano maggiormente con lo stato di remissione della malattia, è in grado di distinguere le persone con SM dai controlli sani. Inoltre il dottor **Lindberg di Basilea** ha presentato dati preliminari sul possibile ruolo dei livelli di alcuni miRNA circolanti come indicatori del decorso della malattia.

Tecniche di risonanza magnetica per evidenziare lesioni e danni assonali nella SM.

Alcuni studi hanno evidenziato l'importanza del valore di tecniche di RMI ad alto campo

(Tesla) per evidenziare le lesioni cerebrali nella SM.

Il dottor **de Graaf di Amsterdam** ha testato tecniche di RMI a **7 Tesla** per rilevare piccole lesioni nelle regioni corticali.

Il dottor **Ugradar di Londra** ha analizzato in tessuti cerebrali post-mortem lesioni demielinizzate e remielinizzate utilizzando RMI a **9,4 Tesla** e suggerisce l'utilizzo di queste tecniche per monitorare la demielinizzazione.

Il dottor **Freeman di Parigi** ha analizzato il danno assonale con **PET imaging** con 11C- flumazenil, che lega i recettori per le benzodiazepine, che sono state identificati e quantificati nel danno neuronale precoce, nelle fasi recidivanti remittenti della SM prima che l'atrofia diventi rilevabile. Precocemente si osserva una riduzione del numero totale di recettori per le benzodiazepine e questa riduzione è associata alle modificazioni degli assoni suggerendo la possibilità di quantificare il danno assonale precoce.

Le lesioni corticali hanno un ruolo sia sui sintomi che sulla disabilità nella SM. Diverse comunicazioni sono state presentate su questo argomento. In particolare il dottor **Seewann di Amsterdam** ha combinato le analisi con MRI con quelle istopatologiche in tessuti post-mortem per evidenziare le lesioni corticali dimostrando che la tecnica **MRI Double inversion Recovery** (DIR) permette di evidenziare meglio le lesioni intracorticali riducendo i falsi positivi.

TRIAL CLINICI

Di seguito un focus dei principali trial clinici presentati durante l'ECTRIMS che hanno raggiunto risultati significativi o hanno aperto nuove prospettive per studi futuri.

Nuove terapie orali

Il **Teriflunomide** è una nuova terapia orale "Disease Modifying" che agisce inibendo la sintesi delle pirimidine e riducendo la proliferazione delle cellule T e B.

Studio TEMSO (*Study of Teriflunomide in Reducing the Frequency of Relapses and Accumulation of Disability in Patients With Multiple Sclerosis*): di fase III, randomizzato, controllato con placebo e condotto in doppio cieco, sono stati somministrati due dosaggi di 7 e 14 mg di teriflunomide a due gruppi di 356 persone ciascuno, e placebo in 363 persone, con SM recidivante remittente (SMRR) e con EDSS $\leq 5,5$. La durata del follow-up è stata di 2 anni e l'endpoint primario è stato l'analisi del tasso annuo di ricadute, tra gli obiettivi secondari è stata valutata la progressione della malattia misurando l'EDSS e attraverso risonanza magnetica a 3 mesi.

I risultati hanno dimostrato che il teriflunomide:

- riduce significativamente il tasso di ricadute nel 31% di persone con entrambi i dosaggi rispetto al placebo;

- il dosaggio maggiore del farmaco riduce il rischio di progressione della disabilità sostenuta, misurato con EDSS, nel 31% di persone e con un trend di riduzione del 24% di rischio di progressione.

- riduce significativamente l'attività di malattia evidenziata tramite risonanza magnetica in entrambi i gruppi trattati.

Il farmaco è risultato complessivamente sicuro e ben tollerato, senza differenze di eventi avversi rispetto al gruppo placebo e non si è nessuna manifestata nessuna infezione opportunistica.

I risultati dello studio TEMSO sono supportati da altri studi di fase II a lungo termine che confermano i benefici a lungo termine e la sicurezza del teriflunomide. Attualmente sono in corso altri studi di fase II e di fase III.

Il **firategrast** un nuovo farmaco anti integrina alfa-4 che ha lo stesso meccanismo di azione di natalizumab ossia interferisce con l'ingresso delle cellule immunitarie (linfociti) dal sangue al sistema nervoso, attraverso la cosiddetta barriera ematoencefalica

(BEE), ma si differenzia da quest'ultimo in quanto può essere assunto per via orale.

Lo studio di fase II randomizzato doppio cieco ha testato il firategrast in persone con SMRR. Diverse dosi di farmaco sono state somministrate due volte al giorno: 150mg (n 48), 600mg (n95) o dosi maggiori di 900mg nelle donne e 1200mg negli uomini (n 100) e placebo (n 99) in persone con SMRR e EDSS da 1 a 6. Il tempo di follow-up è stato di 6 mesi, più 3 mesi e 1 anno di estensione con obiettivo primario la valutazione mensile del numero di nuove lesioni T1 captanti gadolinio presenti alla risonanza. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa delle lesioni T2 e captanti gadolinio nel gruppo ad alto dosaggio. Il firategrast ha mostrato di essere sicuro e tollerabile in 6 mesi di trattamento e i maggiori effetti collaterali riportati sono stati vomito, infezioni del tratto urinario e del tratto respiratorio, inoltre nessun caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva si è verificato fino ad 1 anno dall'ultima dose somministrata.

Terapie con anticorpi monoclonali anti-CD20

Il CD20 è un recettore di superficie espresso dai linfociti B del sistema immunitario. Come il farmaco Rituximab anche Ocalizumab e Ofatumumab sono anticorpi diretti contro il recettore CD20.

OCRELIZUMAB (OCR): è un anticorpo monoclonale umanizzato anti CD20 che viene somministrato tramite infusione. La sua azione è stata analizzata in uno studio di fase II randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo e confrontato con interferone beta. In particolare a 220 persone con SMRR e con EDSS da 1 a 6, divise in 4 gruppi, sono stati somministrati due volte al mese: 600 o 2.000 milligrammi di farmaco o placebo oppure 30 microgrammi di IFNbeta-1a settima-

nalmente e dopo 24 settimane tutte le persone hanno ricevuto un altro ciclo di 24 settimane di OCR per un periodo di follow-up totale di 48 settimane. Come obiettivo primario dello studio è stato analizzato ogni settimana, dalla dodicesima alla ventiquattresima, il numero di lesioni T1 e come obiettivi secondari è stato considerato il tasso annuo di ricadute, nuove o persistenti lesioni T1, cambiamenti nel volume delle lesioni T2, la tollerabilità del farmaco e gli effetti collaterali.

I risultati hanno mostrato differenze altamente significative delle lesioni T1 a entrambi i dosaggi utilizzati con una forte riduzione del numero totale di lesioni T1 nuove e persistenti rispetto al placebo. Inoltre è stata rilevata una diminuzione del tasso annuo di ricadute dopo 48 settimane in entrambi i gruppi e anche già dopo 24 settimane, mentre cambiamenti del volume delle lesioni T2 dopo 24 settimane non sono risultati significativi. Non sono state evidenziate chiare differenze di efficacia tra le dosi testate e il farmaco è risultato generalmente ben tollerato e sicuro. In generale gli effetti collaterali principali sono stati quelli dovuti all'infusione e non è stata osservata alcuna infezione opportunistica. Tali risultati supportano successivi studi di fase III per OCR.

OFATUMUMAB è un anticorpo monoclonale umano anti-CD20 che viene somministrato tramite infusione. La sua azione è stata analizzata in uno studio di fase II randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo. Sono stati somministrati a 26 persone con SMRR divise in 4 gruppi 100mg, 300mg o 700mg di farmaco o placebo due volte a settimana e con follow-up di 6 mesi. L'esito primario valutato sono le lesioni T1 dopo 8 e 24 settimane. I risultati indicano una riduzione del numero totale di lesioni T1 e in generale il farmaco è risultato sicuro e ben tollerato e gli effetti collaterali erano collegati all'infusione e nessun apparente aumento di infezioni. Questo studio supporta l'ulteriore sviluppo di studi su questo anticorpo.

Gli studi precedenti sull'efficacia di Rituxi-

mab, e quelli qui presentati su Ocralizumab e Ofatumumab supportano il ruolo delle cellule B nella patogenesi della SM.

CCSVI e SM

Durante il congresso dell'**European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis** (ECTRIMS - Goteborg, 13-16 ottobre 2010) in due sessioni dedicate e 14 poster, ricercatori e clinici hanno presentato risultati diversi e contrastanti sul tema CCSVI e SM. Inoltre la European Charcot Foundation ha organizzato in apertura del congresso un simposio dedicato al tema "CCSVI: correlazione con la Sclerosi Multipla".

Paolo Zamboni (Ferrara, Italia), Robert Zivadinov (Buffalo, New York), Florian Doepp (Berlin, Germania), Omar Khan (Detroit, Michigan) tra i principali esponenti delle ricerche finora realizzate nell'ambito CCSVI e SM, durante il simposio hanno discusso i risultati scientifici cercando di rispondere alle domande ancora aperte su questo argomento e che dividono la comunità scientifica.

Tra i vari argomenti dibattuti sono stati sottolineati la mancanza di una tecnica "gold standard" per la diagnosi o di linee guida validate, un disaccordo su quali tecniche di immagine sono migliori per valutare le anomalie venose e risultati inconcludenti su come e quanto la CCSVI possa contribuire alle anomalie venose.

Una conclusione importante raggiunta con il consenso di tutti i clinici e ricercatori presenti al simposio è che **la CCSVI non è la causa della SM** e che **non si devono consigliare trattamenti vascolari per la CCVI**, ma sono importanti piccoli studi rigorosamente controllati con placebo per valutare la sicurezza e l'effetto sulla patofisiologia della SM di tali interventi.

Di seguito la sintesi di alcuni lavori presentati durante il congresso.

Studi di prevalenza della CCSVI nella SM e correlazione con le fasi di malattia

Il dottor **Zivadinov** dell'Università di Buffalo ha presentato molti lavori durante il congresso:

- dati già precedentemente presentati *durante il congresso* dell'American Academy of Neurology (AAN) a Toronto nell'aprile 2010 *sulla prevalenza della CCSVI* in 499 persone, che comprendono 289 persone con SM, 21 persone con CIS, 26 persone con altre malattie neurologiche e 163 controlli sani. I risultati hanno dimostrato anomalie in 54,6% persone con SM contro il 22,4% dei controlli sani. Gli autori inoltre hanno visto che la CCSVI era più frequente nelle persone con forme di SM progressiva (69,6%) rispetto alle forme non progressive (48,6%);
- in un altro studio ha valutato la *possibile relazione tra il gene HLA 1501* associato con un maggior rischio di progressione di malattia e la *presenza di CCSVI*. Gli autori non hanno trovato un'associazione significativa tra il fattore genetico e la CCSVI nelle persone con SM;
- utilizzando tecniche convenzionali di Risonanza Magnetica ha analizzato la *correlazione tra CCSVI e lesioni T2*. Le persone con CCSVI sono risultate avere un numero medio più alto di lesioni T2 rispetto a quelli senza CCSVI.
- utilizzando tecniche di Immagini di Risonanza Magnetica a 3 Tesla (Susceptibility-Weighted Imaging, SWI) ha anche analizzato i tessuti cerebrali e le vene di 59 persone con SM e 33 controlli sani per valutare la *correlazione tra CCSVI e sistema vascolare venoso del cervello*. Di questi il 79% di persone con SM e il 18,2% dei controlli risultavano soddisfare i criteri di CCSVI rilevati con sonografia Doppler. I risultati hanno evidenziato che le persone con SM avevano un minor volume assoluto venoso rispetto ai controlli, un minor volume delle vene con diametro inferiore a 0,3mm e una maggior distanza tra le vene. Questa di-

minuzione delle vene minori era correlata con una minore visibilità della vascolatura venosa soprattutto nelle persone con CCSVI. Parzialmente in contrasto con i suoi risultati precedentemente ottenuti, ha visto che tale relazione era maggiore nelle persone con SM recidivante remittente rispetto a quelle con SM secondariamente progressiva.

- ha inoltre analizzato la concentrazione di ferro in 93 persone con SM e 51 controlli sani. Utilizzando la sonografia Doppler i ricercatori hanno trovato che il 66,7% di persone con SM e il 27,5% di controlli presentavano la CCSVI. Attraverso RMI della sostanza grigia hanno visto che le persone con SM e CCSVI che presentavano maggior insufficienza venosa avevano anche una maggior concentrazione di ferro in specifiche regioni del cervello.

Il dottor **Claudio Baracchini** ha presentato in anteprima i risultati di uno studio che è stato recentemente pubblicato. Gli autori hanno sottoposto a sonografia eco-color Doppler delle vene transcraniche ed extracraniche 50 persone con CIS e un gruppo costituito da 110 soggetti sani e da 60 persone con amnesia globale transiente (TGA). Le persone che risultavano positive alla CCSVI venivano successivamente sottoposte a venografia selettiva. Tutte le persone con CIS sono risultate prive di anomalie all'esame delle vene transcraniche, mentre il 52% delle persone con CIS, il 31,8% di tutti controlli sani e il 68,3% dei soggetti con TGA sono risultati avere una o più anomalie evidenziate con l'esame extracranico. Solo il 16% delle persone con CIS sono risultate soddisfare tutti i criteri per la diagnosi di CCSVI mentre l'esame di venografia selettiva, condotto successivamente in questi soggetti non ha mostrato anomalie venose. I risultati ottenuti indicano che la CCSVI è una condizione poco fre-

quente nelle CIS e che le anomalie, evidenziate dalla sonografia eco-color Doppler delle vene extracraniche nel 16% di soggetti CIS, non influenzano l'emodinamica delle vene cerebrali. Gli autori concludono che il loro studio non supporta l'ipotesi che l'ostruzione delle vene cerebrali svolga un ruolo patogenetico nella SM e suggeriscono che sono necessari ulteriori studi per chiarire se la CCSVI possa essere associata a stadi più tardivi della SM e se possa caratterizzare le forme progressive della malattia.

Il dottor Yamout dell'Università di Beirut ha riportato uno studio dove utilizzando l'angiografia venosa extracranica selettiva in 42 persone con SM con diversa durata di malattia divisi in due gruppi: persone con CIS o SMRR o una durata di malattia minore di 5 anni e un gruppo con SMRR con durata maggiore di 10 anni. Non sono stati segnalati controlli. Sono stati presi in considerazione dati di risonanza magnetica e di ricaduta clinica per ciascuna persona. Gli autori concludono che è improbabile che la stenosi delle vene extracraniche sia la causa della SM in quanto non presente nella maggior parte di persone con diagnosi recente di SM e raramente coinvolge più di una vena, ma più probabilmente potrebbe essere un fenomeno secondario alla malattia.

Il dottor Doepp dell'università di Berlino ha presentato l'estensione di un suo lavoro recentemente pubblicato dove con sonografia Doppler delle vene extra- e intracraniale in 56 persone con SM e 20 controlli, aveva analizzato i criteri CCSVI e altri indici quali il volume del flusso sanguigno e la compromissione della valvola della giugulare interna e non aveva trovato evidenze di CCSVI. Lo studio è stato ampliato a 59 persone e, eccetto che per una persona, la direzione del flusso venoso è risultata normale in tutti i soggetti analizzati. In nessuno è stata riscontrata stenosi della vena giugulare interna e il volume del flusso sanguigno misurato in posizione supina era uguale sia nei controlli che nelle persone con SM mentre il volume del flusso misurato quando si alzavano in piedi era meno pronunciato nelle persone con SM. Gli autori concludono che

sono necessari ulteriori studi per chiarire le differenze riscontrate tra persone con SM e soggetti sani del volume del flusso venoso e che i loro risultati non supportano l'ipotesi che la congestione delle vene cerebrali giochi un ruolo significativo nella patogenesi della SM.

Il dottor Wattjes di Amsterdam ha analizzato 20 persone con SM e 20 controlli sani utilizzando una tecnica di venografia di risonanza magnetica a 3 Tesla, per cercare di valutare l'ostruzione venosa utilizzando una tecnologia che, a differenza della sonografia Doppler, può fornire un risultato indipendentemente dall'operatore che effettua l'esame. La MRI a contrasto di fase è stata utilizzata per quantificare il flusso delle vene cerebrali interne. Le immagini sono state analizzate da due neurologi in cieco. Gli autori hanno trovato una stenosi venosa intracraniale in 4 persone con SM e in 1 controllo sano e una stenosi extracraniale in 8 persone con SM e 7 controlli sani e in nessuna delle persone analizzate è stato riscontrato un blocco del flusso venoso.

Il dottor Simka di Katowice in Polonia ha presentato i risultati di un'analisi condotta su 331 persone con SM e con CCSVI che sono state valutate per durata e gravità di SM, fatica e altri fattori. Non sono stati segnalati controlli. Gli autori non hanno trovato correlazione tra severità delle stenosi venose e età o durata della malattia ma le persone che presentavano un restringimento delle vene azygos tendevano ad avere un decorso clinico più aggressivo.

Il dottor Alikani di Londra ha studiato la frequenza di anomalie delle vene cervicali evidenziate con venografia di risonanza magnetica in 46 persone di cui 21 con SM, 5 con possibile SM, 6 con CIS e 14 controlli. Gli autori hanno trovato anomalie nell'8% di perso-

ne con SM e nel 21.4 % dei controlli, in 1 persona con CIS, e in nessuna delle persone con possibile diagnosi di SM.

La caratteristica che distingueva maggiormente le persone con SM era l'età, che risultava maggiore nelle persone con anomalie MRV rispetto alle persone senza anomalie.

Studi sui trattamenti endovascolari

Il dottor **Simka di Katowice in Polonia** ha riportato in un poster i risultati sulla sicurezza e complicazioni delle procedure endovascolari (angioplastica con palloncino e utilizzo di stent) in 347 persone con SM e CCSVI che sono state trattate. Gli autori, che non hanno specificato il tempo di follow-up, hanno riportato tra le complicazioni 2 casi di trombosi in seguito all'inserimento di stent, 1 caso di rimozione chirurgica del palloncino, 5 casi con emorragie, 2 casi di aritmia cardiaca transiente, 4 casi con problema di posizionamento di stent e 4 caterizzazioni non riuscite di vene giugulari interne con stenosi.

Il dottor **Zamboni dell'Università di Ferrara** insieme il gruppo di Buffulo ha presentato un poster sulla sicurezza e tollerabilità dei trattamenti vascolari (angioplastica percutanea transluminale senza stent) in 15 persone con SM e CCSVI che hanno continuato a mantenere le cure farmacologiche. Il trattamento consisteva in una venografia selettiva e dilatazione con palloncino con un follow-up di 12 mesi. Il trattamento è risultato ben tollerato con un solo caso di sindrome vasovagale (battito cardiaco irregolare) transitoria dopo un'ora dal trattamento. La ristenoasi si è verificata solo nelle vene giugulari nel 26,7% di persone.

RIMS 2010

Il congresso **Rehabilitation in Multiple Sclerosis – RIMS** che si è svolto in questa occasione congiuntamente all'ECTRIMS è l'evento più atteso da parte degli addetti ai lavori europei sulle nuove fron-

tiere verso cui si sta dirigendo la riabilitazione nella sclerosi multipla.

Il dottor **Filippi di Milano** ha presentato uno studio riguardante il **trattamento dei disturbi cognitivi** ed il correlato con le immagini di risonanza magnetica funzionale che ha dimostrato, nel gruppo di soggetti presi in considerazione, come la terapia dei disturbi cognitivi sia efficace in persone con SM con decorso a ricadute e che l'effetto sia misurabile anche attraverso la risonanza magnetica. La RM funzionale ha, infatti, evidenziato come la riabilitazione cognitiva, possa attivare in modo più selettivo le aree dell'encefalo deputate al procesamiento ed all'esecuzione di compiti cognitivi che riguardino i processi cognitivi.

Un altro argomento d'interesse trattato durante il congresso riguarda i **trattamenti dei disturbi di equilibrio**.

Lo studio del dottor **Brichetto del centro riabilitativo AISM di Genova** ha messo in evidenza l'efficacia della riabilitazione del disturbo di equilibrio tramite l'utilizzo di una pedana stabilometrica interattiva (Wii Balance Board) e come questo trattamento risulti più efficace rispetto al tradizionale.

Sempre sul versante dei disturbi dell'equilibrio e in particolare sulla prevenzione delle cadute il dottor **Hogan di Limerick, Irlanda** ha presentato uno studio che ha valutato e dimostrato l'efficacia dei trattamenti individuali e di gruppo nel ridurre il rischio di cadute nelle persone con SM.

È stato inoltre presentato dal dottor **Aghaie di Behbahan in Iran**, un lavoro interessante sull'**efficacia del training aerobico e di resistenza**. Il lavoro in questione ha coinvolto 30 persone con SM ed ha dimostrato come un esercizio aerobico continuativo di 8 settimane sia in grado di migliorare significativamente il deficit di equili-

brio, la fatica, la velocità di cammino e la distanza percorsa.

Il dottor **Claerbout del Belgio** ha presentato i risultati di uno studio che ha riguardato l'utilizzo di una strumentazione chiamata "whole-body-vibration" che fornisce degli **stimoli vibratori a tutto il corpo con l'obiettivo di incrementare la forza muscolare**. I dati presentati hanno dimostrato un miglioramento per la forza espressa dalla muscolatura anteriore della gamba ed un miglioramento nei pazienti trattati per quanto riguarda il test del cammino in 3 minuti.

Fra gli altri sono stati infine presentati due studi **sull'utilizzo di un campo magnetico a bassa intensità** per il trattamento della fatica. In particolare, uno studio della **dottoressa Lopes del centro riabilitativo AISM di Genova**, ha evidenziato come l'effetto di un campo magnetico a bassa intensità sia comparabile ad un trattamento placebo nel ridurre la fatica, dimostrando come l'utilizzo di apparecchiature a campo magnetico per il trattamento della fatica non sia efficace.

Il Congresso si è chiuso con la soddisfazione di tutti i partecipanti e la consapevolezza che c'è ancora molto lavoro da fare, ma la collaborazione e il confronto internazionale sono sicuramente due armi vincenti per poter arrivare a trovare una cura definitiva per la SM. L'obiettivo di questo grande impegno rimane quello di combattere e di curare questa malattia disabilitante che colpisce circa due milioni di persone in tutto il mondo. L'appuntamento è stato rinnovato per il ventisettesimo ECTRIMS l'anno prossimo ad Amsterdam.