

# SM *é*quipe

2 / 2015



✦ Riservato agli operatori socio-sanitari



**SCLE**<sup>ONLUS</sup>  
**ROSI**  
**MULTI**  
**IPLA**  
associazione  
italiana

un mondo  
libero dalla SM



# C'è qualcosa di grande che puoi lasciarle in eredità.

## Un mondo senza sclerosi multipla.

**SCLE ROSI MULT IPLA**  
ONLUS  
associazione italiana

un mondo libero dalla SM

Con il patrocinio e la collaborazione del Consiglio Nazionale del Notariato



**75.000 casi in Italia. Una nuova diagnosi ogni 4 ore.**

La sclerosi multipla colpisce soprattutto i giovani. Non si può prevenire e non esiste una cura definitiva.

## Con un lascito testamentario ad AISM sostieni la ricerca e proteggi il futuro di chi ami.



PER RICEVERE GRATUITAMENTE LA GUIDA "L'IMPORTANZA DI FARE TESTAMENTO: UNA SCELTA LIBERA E DI VALORE" POTETE COMPILARE IL COUPON E INVIARLO IN BUSTA CHIUSA A:  
AISM ONLUS - VIA OPERAI, 40  
16149 GENOVA  
OPPURE CONTATTARCI AL NUMERO 010/2713412 O CON EMAIL [LASCITI@AISM.IT](mailto:LASCITI@AISM.IT)

NOME _____		COGNOME _____	
INDIRIZZO _____		N° _____	
CAP _____	CITTÀ _____	PROV. _____	
TEL. _____	DATA DI NASCITA _____		
EMAIL _____			

Le informazioni da Lei rilasciate potranno essere utilizzate, nel rispetto del D.Lgs. 196/2003, da FISM - Fondazione Italiana Sclerosi Multipla Onlus - Via Operai, 40 16149 Genova esclusivamente per il perseguimento delle proprie finalità istituzionali. In qualsiasi momento potrà consultare, modificare, opporsi al trattamento dei suoi dati rivolgendosi a: FISM - Via Operai, 40 - 16149 Genova. Per un'informazione completa visiti il sito: [www.aism.it](http://www.aism.it)



Oltre settemila tra ricercatori, medici, operatori sanitari, infermieri e altri professionisti che si occupano di sclerosi multipla hanno partecipato alla trentunesima edizione di ECTRIMS, il più grande Congresso annuale internazionale dedicato alla ricerca di base e clinica nella SM. Si è parlato di nuovi farmaci e trattamenti per le forme recidivanti remittenti, delle novità nell'ambito della ricerca riabilitativa, dell'utilizzo di nuove tecnologie sia per valutazioni cliniche sia per applicazioni terapeutiche, della diagnosi e del monitoraggio della malattia attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica.

Ma soprattutto, anche in questa edizione del Congresso, è emerso con forza l'impegno della comunità scientifica internazionale nella lotta alle forme progressive di sclerosi multipla, attualmente orfane di cura. Molti degli studi clinici presentati durante il Congresso si sono concentrati proprio sullo studio delle forme progressive per cercare di comprendere l'evoluzione della malattia e individuare trattamenti efficaci.

In questa direzione vanno anche le ricerche finanziate dalla Progressive MS Alliance – l'alleanza per la lotta alle forme progressive di SM che riunisce 11 organizzazioni in tutto il mondo – attraverso il suo secondo Bando "Collaborative Network Planning Award". In totale il Comitato scientifico ha selezionato 11 progetti che porteranno alla creazione di reti di ricerca di eccellenza che si svilupperanno a livello internazionale. Si tratta di progetti ambiziosi che necessitano di molte professionalità e si fondano su una fortissima interdisciplinarietà. E l'Italia ricoprirà un ruolo centrale nella costruzione di queste reti collaborative poiché 3 degli 11 progetti sono coordinati da ricercatori italiani.

Ottobre è stato un mese di appuntamenti per i professionisti che si occupano di SM: Genova ha ospitato la Giornata Nazionale SISM e il Congresso della Società Italiana di Neurologia che si sono

svolti, come di consueto, in contemporanea a sottolineare la stretta connessione tra il ruolo dell'infermiere e quello dei medici. Il Congresso SIN si è incentrato in particolare sull'impatto che le malattie neurologiche hanno sulla vita delle persone: gli interventi hanno evidenziato le modalità con cui affrontare una corretta presa in carico e le prospettive di ricerca e di cura in questo campo. Come e quanto il deficit cognitivo impatti sulla vita di una persona con SM è anche al centro di un articolo sulla riabilitazione neuropsicologica pubblicato in questo numero della rivista: un'accurata valutazione cognitiva che tenga conto anche del contesto di vita del paziente si dimostra un valore aggiunto nell'ambito della presa in carico. In simile direzione va anche l'approccio dell'équipe del Centro Studi SM Ospedale Sant'Antonio Gallarate con la "cartella clinica integrata" in cui si prende nota non solo della parte scientifica, *evidence based*, ma anche delle esigenze emotive e relazionali del paziente.

Infine uno sguardo anche alla ricerca sull'alimentazione poiché fornendo ai pazienti con SM delle linee guida per una corretta alimentazione e uno stile di vita sano ci sono buone prospettive di migliorare il loro benessere.

**Mario Alberto Battaglia**

*Fondazione Italiana Sclerosi Multipla*

*Presidente*



## 32 pagine

dedicate a tutte le professionalità che sono parte attiva nella cura della persona con SM: SMéquipe è l'espressione dell'importanza che l'AISM dà all'équipe interdisciplinare, un modello che si è già dimostrato vincente. Il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, l'infermiere, il logopedista, lo psicologo e l'assistente sociale, più tanti altri che – all'occorrenza – svelano un ruolo cruciale. Un gruppo variegato messo dall'AISM intorno a un tavolo per riuscire a vedere ogni caso nella giusta ottica: quella che, tenendo la persona al centro, costruisce un mondo senza sclerosi multipla.

In copertina:  
© AGF foto/Ikon Images

SMéquipe

**Direttore responsabile**  
Mario Alberto Battaglia

**Coordinamento editoriale**

Silvia Lombardo

*(coordinatore editoria)*

Maria Laura Lopes

*(responsabile nazionale  
servizi di riabilitazione)*

Michele Messmer Uccelli

*(responsabile servizi  
e progetti socio sanitari)*

**Redazione**

Manuela Capelli

**Comitato di redazione**

Roberta Amadeo

*(presidente AISM)*

Michela Bruzzone

*(responsabile attività  
territoriali di supporto  
alle persone con SM)*

Silvia Lombardo

*(coordinatore editoria)*

Maria Laura Lopes

*(responsabile nazionale  
servizi di riabilitazione)*

Paola Lustro

*(responsabile comunicazione  
e ufficio stampa)*

Michele Messmer Uccelli

*(responsabile servizi  
e progetti socio sanitari)*

Paola Zaratini

*(direttore ricerca  
scientifica FISM)*

**Hanno collaborato  
a questo numero**

Elena Bocerani

Sabina Cavatorta

Antonio De Tanti

Giuseppe Gazzola

Angelo Ghezzi

Roberta Guglielmino

Manuela Percario

Paolo Riccio

**Progetto grafico**

Michela Tozzini

**Progetto editoriale**

Silvia Lombardo

## Nuovi approcci



## Sotto la lente



## Per migliorare



## Insieme



## La ricerca



7-10

## La medicina narrativa

*Dal racconto della propria storia alle caratteristiche di personalità, come i pazienti diventano persone*

10-13

## Alimentazione e SM

*Fornendo linee guida per una corretta alimentazione e uno stile di vita sano ci sono buone prospettive per migliorare il benessere dei pazienti con SM*

14-18

## ECTRIMS 2015: the Nurse Fellowship SISM, la prima giornata nazionale Nuove reti globali di ricerca per la SM

19-22

## La valutazione delle funzioni cognitive nella riabilitazione

*Uno strumento fondamentale nella presa in carico, da proseguire nel tempo come compendio diagnostico*

23-30

## ECTRIMS 2015 Istantanee dal Congresso SIN Ocrelizumab: i risultati Genetica e SM

Numero Verde 800-803028  
[numeroverde@aism.it](mailto:numeroverde@aism.it)

### Publicità

Redazione AISM  
Tel 010 27131 - Fax 010 2713205

### Direzione e redazione:

Sede Nazionale AISM  
Via Operai 40, 16149 Genova  
Tel. 010 27131 - Fax 010 2713205  
[redazione@aism.it](mailto:redazione@aism.it)

### Fotocomposizione:

Ditta Lang srl

### Stampa

Postel spa

© Edizioni AISM

Associazione Italiana  
Sclerosi Multipla  
ONLUS Organizzazione  
non lucrativa di utilità sociale

Ric. Pers. Giur.  
DPR 897 - 22/9/81  
Sede Legale:  
Via Cavour 179 - 00184 Roma

### Presidente Nazionale:

Roberta Amadeo

Chiuso in tipografia  
dicembre 2015

Copie stampate e interamente  
diffuse 13.400

Il contenuto degli articoli firmati è di piena responsabilità degli autori. I siti web segnalati sono visionati dalla Redazione prima della stampa. L'AISM declina ogni responsabilità su successivi cambiamenti. Manoscritti, disegni, fotografie anche se non pubblicati, non si restituiscono.



Associato all'Unione Italiana  
Stampa Periodica

## I prossimi appuntamenti

### Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN) XVI Congresso Nazionale

Ascoli Piceno, 7-9 aprile

[www.sirn.net](http://www.sirn.net)

### American Academy of Neurology (AAN)

67th Annual Meeting

Vancouver, BC, Canada, 15-21 aprile

[www.aan.com](http://www.aan.com)

### World Federation for Neurorehabilitation (WFNR) 9th World Congress for Neurorehabilitation

Philadelphia, USA, 10-13 Maggio

[www.wcnr2016.org](http://www.wcnr2016.org)

### Società Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (SNO) 56° Congresso Nazionale

Catania, 18-21 maggio

[www.snoitalia.it](http://www.snoitalia.it)

### 8° Giornata Mondiale della Sclerosi Multipla

Roma, 25 maggio

### Congresso Scientifico Annuale AISM e la sua Fondazione (FISM)

Roma, 25 -27 maggio

[www.aism.it](http://www.aism.it)

### Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) America's Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) 29th Annual Meeting

National Harbor (Maryland) 1-4 giugno

[www.ms-care.org](http://www.ms-care.org)

### Società Italiana Urodinamica (SIUD)

40° Congresso Nazionale

14° Congresso Nazionale fisioterapisti, infermieri, ostetriche

Perugia, 23-25 giugno

[www.siud.it](http://www.siud.it)

### European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) with ACTRIMS e LACTRIMS 32st Annual Congress

Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS)

21th Annual Conference

Londra 14-17 settembre

[www.ectrims.eu](http://www.ectrims.eu)

### American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) Annual Assembly

New Orleans, 20-23 ottobre

[www.aapmr.org](http://www.aapmr.org)

### Società Italiana Neurologia (SIN)

XLVII Congresso Nazionale

Venezia, 23-25 ottobre

[www.neuro.it](http://www.neuro.it)

### Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM)

Giornata Nazionale

Venezia, 23 o 24 o 25 ottobre

[www.aism.it/sism](http://www.aism.it/sism)

### Società Italiana Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER)

44° Congresso Nazionale

Bari, 23-26 ottobre

[www.simfer.it](http://www.simfer.it)

## Corsi AISM 2016

### L'uso dei facilitatori in riabilitazione e nuovi aggiornamenti in ambito riabilitativo nella SM

Padova, 19-20 marzo

ECM per: medici (neurologi, fisiatristi, foniatristi), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi, infermieri

### La gestione, in ambito riabilitativo, del paziente con SM con grave disabilità

Genova, 16-17 aprile (I modulo)

e 7-8 maggio (II modulo)

ECM per: medici (neurologi, fisiatristi, foniatristi), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi, infermieri, dietisti, assistenti sociali

### La gestione riabilitativa dei disturbi cardio-respiratori nel paziente neurologico

Padova, 7-9 ottobre

ECM per: medici (neurologi, fisiatristi, foniatristi), fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali

### Gli ausili per le persone affette da malattie neurologiche evolutive: l'innovazione tecnologica in aiuto alle persone con disabilità

Genova, 11-13 novembre

ECM per: medici (neurologi, fisiatristi, foniatristi), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi, infermieri, dietisti, assistenti sociali

Per ulteriori informazioni consultare il nostro sito [www.aism.it](http://www.aism.it) nella sezione dedicata agli operatori socio sanitari o contattare la Sede Nazionale AISM (tel 010 4695886, [formazione.ecm@aism.it](mailto:formazione.ecm@aism.it)).

# La medicina narrativa

*Dal racconto della propria storia alle caratteristiche di personalità, come i pazienti diventano persone*

*Giuseppe Gazzola*

«**A**lcuni medici hanno un atteggiamento più personale e diretto: quando mettono giù la penna e guardano il paziente, ascoltandolo e cercando di capire, sicuramente la visita è più soddisfacente, umana e rassicurante e fa sentire più seguiti"... (un paziente)».

Con questa frase di un paziente si conclude il Poster che Slivana Baldini, Lorena Pippolo, Angelo Ghezzi e gli altri componenti dell'équipe del Centro Studi SM – Ospedale Sant'Antonio Gallarate (Va) hanno presentato all'ultimo Congresso ECTRIMS (Barcellona, 7-10 ottobre).

Questo Poster si intitolava: «Narrative Medicine approach to Multiple Sclerosis Patients: description of a clinical tool to integrate clinical data and patients experience and emotions». Come evidenzia uno degli autori, la neurologa Silvana Baldini, «il Poster descrive l'esperienza pluriennale dell'équipe del Centro clinico

SM di Gallarate. Vista la conoscenza dei pazienti che si struttura nell'arco degli anni, riteniamo fondamentale considerare sia l'evoluzione delle condizioni e dei parametri clinici (EDSS, RM...) sia gli aspetti di contesto in cui la malattia si inserisce, le vicende e i vissuti personali del malato. Così, per offrire una cura effi-

cace abbiamo ritenuto di affiancare alla cartella clinica tradizionale "evidence based" una cartella narrativa: un foglio di diario elettronico che dà spazio e rilievo ai racconti della persona e dei suoi familiari». Come spiega il professor Angelo Ghezzi, in questo modo si passa dalla «presa in carico di una malattia, alla cura



©Phanie/AGF

## L'équipe del Centro SM di Gallarate

Il Centro Studi Sclerosi Multipla dell'Ospedale Sant'Antonio Abate di Gallarate è stato fondato nel 1963 dal professor Carlo Lorenzo Cazzullo. Fu il primo Centro a nascere in Italia per la diagnosi e la cura della SM. Oggi la Direzione Scientifica del Centro Studi è affidata al Professor Giancarlo Comi (Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano), coadiuvato dal Professor Angelo Ghezzi. Il professor Ghezzi è stato fino al 9 novembre 2015, suo primo giorno di pensione, Direttore del Centro clinico SM dello stesso Ospedale. Attualmente l'équipe del Centro SM è composta dal Direttore dottor Mauro Zaffaroni, da altri Dirigenti Medici di 1° Livello, il dottor Pietro Annovazzi, la dottoressa Silvana Baldini e il dottor Damiano Baroncini, dalla dottoressa Anna Bianchi (trial manager), dalla dottoressa Lorena Pippolo (psicologa), da Mattia Mascheroni (Coordinamento infermieristico) e da Renata Daverio (segreteria).

## Storia di R.

Per cogliere 'in presa diretta' il valore di questo approccio, possiamo farci aiutare dalla storia della signora R. Quarantenne, impiegata, stava bene e non aveva ricadute da diversi anni. Ma un giorno arrivò alla visita programmata con un'espressione visibilmente alterata. Bastò domandarle come andava perché la signora narrasse di un grave lutto avvenuto in famiglia. Di più, raccontò come la bambina che aveva in affido manifestasse da alcuni mesi seri problemi comportamentali, con fughe da casa, abuso di sostanze, furti. «Mi stupisco di continuare a stare bene», concluse. Forse non a caso, dovette tornare di lì a poche settimane prima per comunicare che le era stato scoperto un tumore, benigno, e successivamente per denunciare che «non sentiva più la gamba». Considerandola come una ricaduta, l'équipe decise di procedere somministrando un ciclo steroideo. Alla fine, l'intervento per il tumore ha avuto successo, la situazione familiare si è tranquillizzata e l'espressione della signora è tornata quella consueta. La concomitanza tra drammi esistenziali ed eventi clinici di malattia, scoperta grazie all'approccio guidato dalla "cartella clinica narrativa", ha insegnato all'équipe che ogni scelta clinico- terapeutica va presa guardando in controluce alle vicende individuali e familiari.

di una persona. Conoscere meglio la persona che 'sta dietro' al paziente consente una migliore interazione e una maggiore condivisione del trattamento: il paziente oggi non accetta più di essere telecomandato, i nostri convincimenti scientifici vanno messi in pratica con l'attiva partecipazione di chi si siede di fronte a noi e ci chiede aiuto, sollievo, speranze».

L'utilizzo effettivo di una cartella clinica integrata ha preso il via, nel Centro SM di Gallarate, a ottobre 2014 e oggi coinvolge circa 200 degli oltre 1700 pazienti seguiti dal Centro. Questo "work in progress" è stato preceduto da un'indagine sui bisogni che ha coinvolto 65 pazienti. Approfondiamo allora, insieme al Professor Ghezzi, alla dottoressa Baldini e alla dottoressa Pippolo, psicologa del Centro, i motivi, i contenuti, i metodi e la strumentazione pratica di cui si è dotato questo percorso.

### Step 1: Mettersi in ascolto

«Molto spesso quello che la persona ritiene importante» afferma la dottoressa Baldini «non viene riportato perché considerato non pertinente con gli obiettivi della visita. Si pensa che il

mondo dei vissuti non abbia direttamente a che fare con la malattia. In realtà la storia di malattia e gli eventi di vita personale s'intrecciano inestricabilmente. Consapevoli di questo, abbiamo negli anni imparato a porre attenzione a quanto emerge in merito sia spontaneamente sia a seguito di qualche domanda aperta. Questo valorizza l'unicità della persona e può migliorare l'alleanza terapeutica. Per il malato e per il medico la visita diventa allora un'occasione di incontro più stimolante, non meccanico o rituale».

«La cartella narrativa fa in modo che queste informazioni escano dall'occasionale e aneddotico e siano condivise e valorizzate da tutti i membri dell'équipe», è la riflessione comune della dottoressa Baldini e della Dottoressa Pippolo. «La condivisione delle informazioni è fondamentale nel nostro Centro dove da sempre, ogni persona viene seguita dall'intera équipe multidisciplinare, non da un singolo medico. Per questo è necessario condividere quello che le persone raccontano delle proprie emozioni, delle paure, dei desideri, delle relazioni che vivono».

### Step 2: Un'indagine scientifica sui bisogni emotivi e relazionali

Per dare forma scientifica ai diversi racconti sui vissuti raccolti occasionalmente dagli operatori - aggiunge la dottoressa Pippolo - «abbiamo proposto a circa 65 pazienti un questionario anonimo composto da 15 item, quattro quesiti 'aperti' e 11 a risposta multipla. Le domande indagavano i bisogni emotivi e relazionali dei pazienti nel rapporto con gli operatori del Centro».

Pur emergendo una buona soddisfazione sulla qualità della presa in carico, l'indagine ha messo in rilievo una richiesta di maggiore personalizzazione del rapporto. Il 98% di coloro che hanno risposto al questionario ha dichiarato di desiderare una relazione più personale.

### Step 3: un nuovo strumento 'experience based'

A questo punto oltre che dare una risposta ai bisogni di relazione emersi era necessario anche sistematizzare le narrazioni e i vissuti di cui il singolo operatore veniva a conoscenza.

«Per questo, ragionando insieme - spiegano Baldini e Pippolo - abbiamo scelto di dare vita a una cartella clinica narrativa informatizzata. Tutti gli operatori del Centro possono accedervi con password, per tutelare la protezione dei dati personali, per leggere quanto scritto dai colleghi e per inserire eventuali

**C'è uno spazio anche per i vissuti emotivi che la persona con SM o i suoi familiari suscitano negli stessi operatori. La medicina se vuole essere 'personalizzata', non può dimenticare che nella relazione entra anche la persona del medico**



©Cultura Images RF/AGF

nuovi elementi di cui siano venuti a conoscenza». Osserviamo allora da vicino le tre macro aree in cui cartella clinica narrativa è suddivisa.

### **La storia personale**

Il primo ambito della cartella è dedicato alla «storia personale» ed è a sua volta suddiviso in quattro finestre. Una prima finestra verte sugli «eventi di vita salienti»: lutti, malattie, gravidanze, malattie fisiche e/o psichiche dei parenti prossimi ed eventuale ruolo della persona nell'assistenza. Un secondo riquadro, poi, è dedicato alla situazione familiare e alla qualità dei rapporti tra la persona e i familiari. In terzo luogo si possono annotare informazioni sul lavoro e, in un ultimo spazio, sui rapporti sociali. «Vengono raccolte le informazioni spontaneamente riportate dai pazienti che possono avere ripercussioni sulla malattia e sul rapporto di cura – spiega la dottoressa Pippolo - non vengono poste domande specifiche; da parte degli operatori non c'è un'intenzione indagatoria ma solo una maggiore disponibilità all'ascolto».

### **Caratteristiche di personalità**

Una seconda grande area è dedicata alle «caratteristiche di personalità» del paziente e può annotare le sue peculiarità: per esempio, si possono descrivere aspetti del carattere, capacità di

comprensione (comunicazione, addestramenti); abitudini, interessi. Altre finestre, in questa area, mettono a fuoco il modo con cui la persona rispetta le prescrizioni, il vissuto emotivo che ha della malattia, l'eventuale ricorso a cure alternative e, magari, a figure non mediche.

### **Rapporto con gli operatori e loro vissuto**

Particolarmente interessante risulta il terzo ambito «narrativo» introdotto nella cartella, nel quale viene annotato il tipo di rapporto che la persona o i familiari stabiliscono con gli operatori: «ci sono pazienti più empatici e altri più elusivi – segnala Ghezzi -. A volte c'è chi comunica esplicitamente di preferire un operatore rispetto ad altri, c'è chi identifica uno di noi come la causa di tutti i suoi mali, il suo nemico, quello che non lo vuole prendere in cura, mentre può vedere come salvifico un altro componente della stessa équipe. Condividere sistematicamente le modalità con cui anche questo tipo di persona vive la sua relazione con l'équipe consente a noi operatori di non lasciarci disestare come gruppo di lavoro e di trovare insieme il modo più efficace per gestire la relazione terapeutica nell'interesse della persona».

È inoltre presente una finestra in cui è possibile raccontare i vissuti emotivi che la persona con SM o i suoi familiari

suscitano negli stessi operatori. In questo modo la medicina diventa «personalizzata» anche perché non dimentica che, nella relazione, entra la persona del medico.

### **Step 4: una 'storia' da pubblicare**

«In questo anno di esperienza di «cartella clinica narrativa» - aggiunge il professor Ghezzi - abbiamo imparato molto. Perciò, come sempre accade nella scienza, stiamo preparando una pubblicazione per condividere e confrontare il nostro percorso con l'intera comunità degli operatori socio-sanitari impegnati quotidianamente sul fronte della SM». L'équipe, dunque, ha già iniziato a «scrivere», raccontando come l'approccio «narrative based» adottato abbia affinato l'approccio del Centro SM e garantito alla persona con SM un'efficace presa in carico, favorendo una sua migliore aderenza alle terapie e assicurando alla persona una salute migliore per periodi più lunghi. **é**

# Alimentazione e SM

Fornendo linee guida per una corretta alimentazione e uno stile di vita sano ci sono buone prospettive per migliorare il benessere dei pazienti con SM

Paolo Riccio

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica infiammatoria e autoimmune del sistema nervoso centrale, caratterizzata da danni focali alla guaina mielinica e agli assoni. È una malattia debilitante, diffusa prevalentemente nei giovani adulti, geneticamente predisposti, e ancora di più nelle donne. Ci sono due principali forme della SM: la recidivante-remittente (relapsing-remitting, SMRR), che rappresenta circa l'85% dei casi clinici, ed è caratterizzata appunto da recidive e remissioni, che spesso evolvono nel tempo nella MS secondaria progressiva; e la primaria progressiva (primary-progressive, SMPP) che rappresenta il 15% dei casi clinici. Le attuali terapie, generalmente immunomodulanti, sono prescritte soltanto nel caso della SMRR per prevenire le recidive e rallentare la progressione della malattia. Non ci sono terapie per la SMPP e i farmaci per la SMRR possono presentare effetti collaterali non sempre accettati dai pazienti.

## Terapie alternative complementari

Per questi motivi, come evidenziato da almeno tre studi, numerosi pazienti si rivolgono a terapie alternative le più varie, ad esempio lo yoga e l'assunzione di alimenti e integratori alimentari considerati più sani di quelli presi in precedenza. Le variazioni

delle abitudini alimentari e dello stile di vita sono quasi sempre introdotte all'insaputa del medico, senza una scelta consapevole e utilizzando un protocollo casuale.

## SM e alimentazione

A questo punto bisogna chiarire se il controllo delle abitudini alimentari e dello stile di vita può essere utile nel trattamento della SM, e se sì perché. Così a prima vista, la sclerosi multipla non sembra avere le caratteristiche delle malattie croniche infiammatorie che possono essere correlate con le abitudini alimentari e lo stile di vita. Quando abbiamo iniziato i nostri studi sull'impatto della nutrizione sulla SM, circa dieci anni fa, non c'era il minimo indizio che ci potesse essere un vero collegamento fra il tipo di alimentazione e la malattia. Gli studi nacquero dall'osservazione che una proteina alimentare (la butirofilina (BTN) dei globuli di grasso del latte) è molto simile alla MOG, una proteina della mielina, che viene attualmente usata per indurre l'Encefalite Autoimmune Sperimentale (EAE), un modello animale della SM, tanto da formare anticorpi

cross-reattivi MOG/BTN. D'altra parte, l'idea che la microflora batterica (microbiota) intestinale fosse coinvolta nella MS era considerata molto speculativa fino a circa quattro anni fa.

## Evidenze a favore dell'utilità di un intervento nutrizionale nella SM: alimentazione e infiammazione

Quali sono le evidenze che il tipo di alimentazione può influire sul corso della malattia e quale sarebbe il target di un possibile intervento nutrizionale?

Per quanto riguarda il primo punto è bene ricordare che la sclerosi multipla è una malattia multifattoriale dall'eziologia ancora sconosciuta che può dipendere anche da vari fattori ambientali, come le infezioni da virus o batteri, avvelenamento da metalli pesanti, o stile di vita scorretto,



Da sinistra: J. Ochoa-Reparaz (USA), Paolo Riccio (Italy), Margherita Cantorna (USA), Hartmut Wekerle (Germany). Relatori al Simposio 'The Impact of Nutrition and Gut Microbiota on Multiple Sclerosis and other Neurodegenerative Diseases: a Story yet to be written'. Del Meeting dell'International Society for Neurochemistry in Cairns (Australia), agosto 2015.



Figura 1

tra cui abitudini alimentari sbagliate. Le evidenze per quest'ultime comprendono l'infiammazione post-prandiale che si può avere dopo un pasto ipercalorico, ricco di grassi animali e zuccheri, l'obesità giovanile, alcune somiglianze con le malattie infiammatorie intestinali, e i bassi livelli di vitamina D, spesso attribuiti alla diffusione della malattia nei paesi con minore esposizione alla luce solare.

Per quanto riguarda il secondo punto, il possibile target di un intervento nutrizionale è rappresentato dall'infiammazione di grado moderato che è presente sia nella SMRR che nella SMPP. Negli alimenti sono infatti presenti fattori bio-attivi che hanno proprietà pro-infiammatorie o anti-infiammatorie e la dieta può quindi favorire un peggioramento dello stato di salute o favorire il benessere del paziente con SM.

**Le basi molecolari**

È molto importante chiarire le basi molecolari con cui un intervento nutrizionale può influire sullo stato infiammatorio. Come indicato nella figura 1, ci sono due possibilità con cui la dieta e lo stile di vita possono far aumentare o diminuire lo stato infiammatorio: A) regolare il metabolismo cellulare; B) modificare la composizione del microbiota intestinale.

Il concetto comune in entrambi i casi è che ciò che favorisce le biosintesi, facilita anche la produzione di molecole infiammatorie. In breve, ciò avviene perché specifici

fattori della dieta agiscono su 'interruttori' cellulari (recettori nucleari, fattori di trascrizione ed enzimi) in grado di controllare il metabolismo cellulare: i nutrienti da evitare (ad es. i grassi animali) favoriscono la sintesi di molecole lipidiche e/o pro-infiammatorie, quelli da preferire la loro inibizione (ad es. polifenoli, acidi grassi omega-3, vitamine, presenti nei vegetali e nel pesce). La comprensione di questi concetti è meno immediata nel caso del microbiota intestinale. Semplificando al massimo, questo è composto da batteri 'buoni' e da batteri 'cattivi', il cui rapporto è influenzato dallo stile di vita, e soprattutto dal tipo di alimentazione. Infatti, scegliendo una particolare dieta si decide quali popolazioni batteriche nutrire e quali no.

Una dieta ipercalorica di tipo 'occidentale', ricca di carboidrati raffinati e grassi animali favorisce soltanto quelle popolazioni batteriche che sono in grado di smaltire le calorie in eccesso e le molecole assunte con la dieta. Il risultato è una drastica riduzione della diversità microbica e la prevalenza di batteri tossici che portano all'infiammazione intestinale, aumento della permeabilità intestinale, infiammazione sistemica e malattie croniche infiammatorie. Con una dieta ricca di fibre vegetali, insieme a una moderata attività fisica, si selezionano invece i batteri simbiotici, quelli 'buoni', che contrastano l'infiammazione intestinale e mantengono l'intestino in buone condizioni.

**Le diete per SM**

Gli studi sui meccanismi molecolari e cellulari con cui l'alimentazione può influire sul livello dell'infiammazione hanno permesso di chiarire quali alimenti sono da evitare e quali da preferire, e perché.

Da evitare sono le diete ipercaloriche, ricche di sale, grassi animali, carni rosse, bevande zuccherate, e frittture, che favoriscono l'aumento dell'infiammazione e possono peggiorare il corso della malattia. Da preferire sono invece le diete ipo- o normo-caloriche basate sull'assunzione di pesce, verdure, frutta fresca o con guscio, ortaggi, legumi, probiotici e fibre, che agiscono favorevolmente sul nostro organismo e sulla nostra popolazione batterica intestinale, contrastando sia l'aumento dello stato infiammatorio, che l'infiammazione intestinale, l'autoimmunità e la neurodegenerazione. Ormai ci sono crescenti evidenze che le abitudini alimentari e lo stile di vita possono influenzare lo stato infiammatorio sia intestinale che sistemico e devono essere prese in considerazione per la prevenzione e il trattamento delle malattie neurodegenerative croniche infiammatorie e autoimmuni come la SM. Ciò che manca è l'informazione. L'informazione è necessaria e indispensabile a diversi livelli: ovviamente prima di tutto fra la comunità medica e gli stessi pazienti. Il fatto che la terapia per la SM non sia attualmente associata a delle linee guida riguardanti l'alimentazione è certamente legato

# **25° Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN) and the Asian Pacific Society for Neurochemistry (APNS) Cairns, Australia, August 23-07, 2015**

*Symposium 11 - Date: Monday, 24 August, 2015*

*The Impact of Nutrition and Gut Microbiota on Multiple Sclerosis and other Neurodegenerative Diseases: a Story yet to be Written.*

*Chair: Paolo Riccio / Co-Chair: Hartmut Wekerle*

L'argomento del simposio è stato proposto dal Professor Paolo Riccio per dare più visibilità a un argomento che non è ancora preso nella dovuta considerazione dalla comunità medica che opera nel campo della SM e per favorire la diffusione degli studi più recenti in questo campo fra ricercatori di diverse discipline.

L'obiettivo primario del simposio era quindi quello dell'informazione e questo articolo vuol dare seguito a questo obiettivo.

Il simposio si è tenuto in una sessione di due ore, con quattro relatori, una buona affluenza di pubblico (ca. 180-200 persone) e vivace discussione degli argomenti presentati. Le relazioni hanno presentato in sequenza la natura delle diete pro-infiammatorie e anti-infiammatorie, e i risultati di uno studio clinico pilota basato su un intervento nutrizionale; l'importanza dell'assunzione di vitamina D nel corso della malattia; e le risultanze di studi sperimentali collegati a interventi nutrizionali e stato del microbiota.

## **Interventi:**

*S11-01 Nutrition Facts in Multiple Sclerosis.*

*Paolo Riccio - University of Basilicata, Italy*

Nel suo intervento, Paolo Riccio ha enfatizzato la natura infiammatoria della SM e la possibilità di migliorare il benessere dei pazienti con SM attraverso interventi nutrizionali anti-infiammatori. Le abitudini alimentari e lo stile di vita possono regolare l'infiammazione agendo sul metabolismo delle nostre cellule e sulla popolazione del microbiota intestinale. L'azione sul metabolismo cellulare è mediata da recettori nucleari, fattori di trascrizione ed enzimi. I fattori nutrizionali proinfiammatori sono rappresentati dai grassi animali, la carne rossa, le frittiture, e l'eccesso di sale, zucchero e glutine; mentre quelli anti-infiammatori sono rappresentati dalle verdure, la frutta, i legumi, il pesce e altri prodotti del mare, le fibre e l'olio di oliva. La restrizione calorica e l'attività fisica hanno anch'esse una natura anti-infiammatoria. Fra gli integratori dietetici si possono distinguere quattro categorie: 1) acidi grassi insaturi omega-3, vitamine, soprattutto vitamine D e A, sali minerali, composti tiolici; 2) polifenoli; 3) probiotici; 4) prebiotici (fibre). Tutti gli anti-infiammatori contrastano la disbiosi intestinale. La disbiosi è data da un'alterazione della composizione della microflora batterica intestinale verso batteri capaci di smaltire l'eccesso di calorie delle diete pro-infiammatorie ma che nel contempo portano all'infiammazione intestinale e poi sistemica, e alle malattie croniche infiammatorie. Poiché anche la SM primaria-progressiva (SM-PP) è una malattia infiammatoria e che per essa non è prevista una terapia, il trattamento nutrizionale può servire a migliorare lo stato infiammatorio dei pazienti con SM progressiva. Infine, Paolo Riccio ha presentato uno studio clinico in corso di pubblicazione in cui si mostra che un intervento nutrizionale, basato su una

dieta semivegetariana con o senza integratori, ma sempre con vitamina D, può ridurre nell'arco di pochi mesi lo stato infiammatorio nel 60% dei pazienti con SM-PP, come da dosaggio zimografico della gelatinasi MMP-9, un marker dell'infiammazione. È da notare che la riduzione dei livelli delle gelatinasi non era da attribuire alla vitamina D, che restava a livelli insufficienti, nonostante la sua somministrazione (1,5 volte l'RDA). Tutti i pazienti hanno dimostrato di gradire la dieta, mentre qualcuno ha rinunciato agli integratori a base di pesce.

*S11-02 The effects of vitamin D on T cells,*

*the microbiota and immune mediated disease*

*Margherita Cantorna - Pennsylvania State University, USA*

Margherita Cantorna ha presentato alcune evidenze sul ruolo della vitamina D nella patogenesi della SM, di malattie infiammatorie intestinali (IBD) e nei modelli animali (EAE). La forma attiva della vitamina D inibisce l'EAE e l'IBD, fra l'altro inibendo la sintesi di IFN-gamma e IL-17. Un aspetto molto importante delle proprietà della vitamina D riguarda la sua stretta relazione con il microbiota intestinale. Infatti, la vitamina D attiva può ridurre la popolazione di batteri collegati con la disbiosi intestinale e può mitigare l'infiammazione intestinale. D'altra parte batteri intestinali simbiotici sono in grado di indurre la sintesi dell'enzima che produce la vitamina D attiva.

*S11-03 Nature plus Nurture: intestinal ignition of brain autoimmunity*

*Hartmut Wekerle - Max Planck Institute of Neurobiology, Germany*

Hartmut Wekerle ha presentato uno studio su un modello di Encefalite Autoimmune Sperimentale in topi con linfociti T autoreattivi nei confronti della MOG, la proteina mielinica candidata autoantigene nella SM. Gli attacchi al sistema nervoso centrale erano dipendenti dal patrimonio genetico e dalla composizione del microbioma intestinale. Il rischio di malattia poteva essere controllato modificando il microbiota intestinale mediante trattamento con antibiotici o con un intervento nutrizionale. Attualmente, sono in corso studi sui possibili effetti di campioni microbici di individui con SM nel modello animale.

*S11-04 The Gut -(CD39)- Brain Axis: role of the microbiota regulating*

*inflammatory CNS demyelination. Javier Ochoa-Reparaz - Geisel*

*School of Medicine, USA*

Javier Ochoa-Reparaz ha presentato i risultati di uno studio sperimentale con polisaccaride A (PSA) che conferma la correlazione fra la condizione intestinale, la regolazione dell'infiammazione e la demielinizzazione nel sistema nervoso centrale. Il trattamento orale con PSA induce le cellule T regolatrici (Tregs) CD39+ e FoxP3+ che sono ridotte in numero nella SM. Le terapie immunomodulatrici attualmente in uso nella SM presentano un meccanismo d'azione comune promuovendo la formazione delle cellule Treg intestinali utili per la regolazione dell'infiammazione nella SM.



**Fette di pane, meglio se integrale, olio extra-vergine di oliva, e pomodoro: un esempio di come ci si possa alimentare in modo semplice e poco costoso, per mantenersi in buone condizioni**

all'assenza di informazione e di conoscenza su eventuali interferenze con la terapia farmacologica.

Capire i meccanismi attraverso i quali la dieta controlla la composizione del microbiota intestinale e in generale lo stato infiammatorio, e di come il microbiota influisce sulle malattie del sistema nervoso centrale sarà ancora un'importante area di ricerca in futuro. Il simposio su «The impact of nutrition and gut microbiota on multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases: a story yet to be written», descritto nell'insero della pagina precedente, è stato fondamentale per aprire un dialogo fra neurochimici, neuroimmunologi, nutrizionisti, microbiologi e biochimici. Questo tipo di interazione è cruciale per l'avanzamento della conoscenza sulle cause di una malattia che è multifattoriale e per questo richiede l'ausilio di diverse competenze scientifiche. Il simposio Australiano della 'International Society for Neurochemistry' ha permesso di presentare gli studi più recenti riguardanti la nutrizione, la vitamina D, il microbiota intestinale, e la stretta correlazione fra lo stato del microbiota intestinale e lo stato funzionale del cervello in quello che viene chiamato il 'Gut-Brain Axis'.

### Conclusioni

Riassumendo: i principi per un intervento nutrizionale nella SM sono i seguenti: 1) La SM, sia nella forma recidivante-remittente

(RR) che nella forma primaria-progressiva (PP) ha una natura infiammatoria; 2) La natura infiammatoria della SM è moderata, come nelle altre malattie infiammatorie croniche, per le quali si è sempre più orientati verso un controllo dietetico delle condizioni di salute; 3) Un intervento nutrizionale con azione anti-infiammatoria può prevenire o rallentare la progressione della malattia, migliorare lo stato di benessere del paziente, diminuendo fra l'altro la sindrome da fatica cronica, e ottimizzare gli effetti della terapia farmacologica; 4) L'influenza della composizione della microflora batterica intestinale (microbiota intestinale), fino a quattro anni fa completamente trascurata, sta assumendo grande rilevanza anche nella SM, come nelle altre malattie croniche infiammatorie. La composizione del microbiota intestinale può essere controllata mediante l'alimentazione e lo stile di vita. Una dieta ipercalorica, ricca di grassi saturi, carne rossa, frittture, zuccheri e sale, favorisce i batteri che provocano disbiosi e provoca quindi infiammazione intestinale, moderata endotossemia e infiammazione sistemica. Una dieta sana, generalmente di natura vegetariana, ricca di fibre, nutre i batteri simbiotici che contrastano l'infiammazione. I composti anti-infiammatori più importanti sono i polifenoli e i carotenoidi delle verdure, gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega-3 (n-3) dai pesci, la vitamina D in presenza di vitamina A, composti tiolici quali l'acido lipoico, ed

elementi come il selenio e il magnesio. Infine, un intervento nutrizionale nella SM può tenere sotto controllo lo stato infiammatorio della malattia ed essere utile per favorire il benessere dei pazienti. Tuttavia, la dieta e gli integratori dietetici non devono essere considerati alla stregua dei farmaci e come sostituti della terapia, ma come coadiuvanti nel trattamento farmacologico. Allo stesso modo, gli alimenti pro-infiammatori non sono tossici e non c'è motivo per escluderli completamente dalla dieta. È possibile mangiare una bistecca o delle frittture senza rischi e senza avere sensazioni di colpa, specialmente se il pasto non è troppo ricco in calorie. Ciò che bisogna evitare sono le abitudini alimentari sbagliate nei tempi lunghi.

Per tutti questi motivi, ora ci sono buone prospettive per migliorare il benessere dei pazienti con SM fornendo loro delle linee guida per una corretta alimentazione e uno stile di vita sano. Questo tipo di intervento di base è semplice e facilmente attuabile. Per ampliare le nostre conoscenze occorrono però altri studi sulla relazione fra intestino e sistema nervoso centrale e sull'impatto di un intervento nutrizionale sulle diverse terapie attualmente in atto. **É**

### \* L'autore:

**Paolo Riccio**, Bari – Past Professor of Biochemistry at the University of Basilicata, Potenza – Past Lecturer of Neurochemistry at the University of Bari

# Ectrimis 2015: the Nurse Fellowship

*Sette mesi di training all'estero per un vero "empowerment" dell'infermiere dedicato alla SM*

*Giuseppe Gazzola*

Nel 2014 l'ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), per la prima volta, ha assegnato tramite Bando alcune borse di studio per infermieri (Nurse Fellowship), offrendo ai vincitori la possibilità di lavorare in un Centro SM per la diagnosi e la cura della SM, per un periodo fino a dodici mesi, per seguire un vero e proprio training formativo e ottenere una maggiore esperienza della pratica infermieristica da riportare nel proprio Centro SM. Vincitrice del Bando 2014 l'italiana Piera Canu, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari. Piera Canu, dopo avere chiesto e ottenuto un'aspettativa dal lavoro a Sassari, ha trascorso sette mesi a Barcellona, dall'1 gennaio al 27 luglio 2015, presso il Centro Sclerosi Multipla della Catalogna (CEMCAT) diretto dal Professor Xavier Montalban. Per il suo training è stata seguita quotidianamente dalla collega del CEMCAT Rosalia Horno, che le ha fatto da tutor. Suo mentore italiano è stata invece la professoressa Maura Pugliatti, che lavorava presso lo stesso Ospedale di Sassari e che, di recente, si è trasferita a Ferrara. A ottobre 2015, Piera Canu ha presentato un report del suo percorso professionale presso il CEMCAT durante il Congresso ECTRIMS. SM équipe l'ha intervistata, insieme alla professoressa Pugliatti, per raccogliere dalla loro voce le radici e i frutti di questa esperienza.

***Come è nata l'idea di partecipare al Bando di 'fellowship' dell'ECTRIMS, infermiera Canu?***

Lavoro da 25 anni come infermiera in Neurologia, sono iscritta alla Società Infermieri Sclerosi Multipla e ho sempre avuto l'esigenza di continuare a formarmi per migliorare le mie competenze professionali e potenziare il mio ruolo di infermiera impegnata nella presa in carico della SM. Perché ritengo che in questo modo un'infermiera come me possa dare un apporto consistente alla qualità di vita dei 1.200 pazienti con SM che frequentano il nostro Centro SM di Sassari. Così, quando ho saputo che l'ECTRIMS aveva indetto questo Bando ne ho parlato con la professoressa Pugliatti, con cui condividevamo il lavoro quotidiano al Centro SM, e abbiamo deciso di partecipare.

***A parte il consistente curriculum di Piera Canu, quale aspetto della vostra richiesta può avere fatto la differenza, professoressa Pugliatti, per l'assegnazione della borsa di studio?***

Abbiamo voluto aggiungere nella richiesta di borsa di studio una parte specifica dedicata alla ricerca infermieristica. In Italia questa ricerca è poco sviluppata, ma è invece altrove molto sviluppata, per esempio nel Nord Europa e negli USA, tanto che esistono riviste scientifiche "peer reviewed" specificamente dedicate alla ricerca infermieristica e alcune di queste sono anche molto selettive. A Bergen in Norvegia, ad

esempio, esiste un importante centro di ricerca infermieristica all'interno della Facoltà di Scienze Socio-Sanitarie, il quale vede diversi infermieri tra i dottorandi e su tematiche vicine al paziente, quali per esempio la qualità di vita correlata allo stato di salute. Queste tematiche, così come il grado di soddisfazione dell'assistenza e del servizio sanitario ricevuti dal paziente, sono tipicamente infermieristiche, perché l'infermiere è il professionista che fa da tramite tra l'azienda e il paziente, sta col paziente, ne conosce le problematiche quotidiane. Se si tratta di valutare il servizio dato al paziente, gli infermieri sono il miglior avamposto possibile, tanto nella forma del reparto quanto in quella del Day Hospital. Anche noi a Sassari abbiamo avuto un progetto pilota di ricerca infermieristica sulla qualità di vita delle persone con SM e sul grado di soddisfazione per il servizio ricevuto, lo studio 'NurseSS'. Forti di questa esperienza, abbiamo voluto presentare all'ECTRIMS un suo possibile sviluppo da svolgere presso il Centro CEMCAT di Barcellona.

***Di che tipo di ricerca si trattava, Piera?***

Il progetto di ricerca si proponeva da una parte di identificare i fattori che interferiscono con la buona compliance e l'aderenza al trattamento e dall'altra di identificare i fattori che soggiacciono alla possibile insoddisfazione delle persone con SM riguardo ai servizi assistenziali locali che le prendono in carico. Intendevamo inoltre sviluppare uno strumento per la raccolta e il

**«L'esperienza di Piera al CEMCAT ha arricchito anche me. È stata l'occasione per condividere le preoccupazioni e i problemi che affrontiamo insieme ai nostri pazienti. I mesi che abbiamo condiviso sono stati solo l'inizio di una collaborazione che di sicuro continueremo».**

**[Rosalia Horno, CEMCAT, Barcellona]**

monitoraggio dei dati infermieristici, definire il ruolo dell'infermiere SM nella gestione totale del paziente con SM e, infine, determinare il grado di 'empowerment' dell'infermiere SM. Spesso, infatti, nemmeno noi infermieri riconosciamo le nostre potenzialità nel gestire un paziente con SM e favorire la sua aderenza ai trattamenti terapeutici, che è essenziale perché possa mantenere a lungo una buona qualità di vita.

### **Che esperienza ha vissuto al CEMCAT di Barcellona?**

Il CEMCAT, a mio giudizio, è un centro di vera eccellenza, dal punto di vista organizzativo, funzionale e strutturale. I punti di forza che ho potuto individuare, sul piano infermieristico, sono stati l'elevato apporto che l'assistenza infermieristica dà alla continuità delle cure e il lavoro di équipe, dove sono presenti tutte le figure professionali coinvolte nell'assistenza: assistente sociale, psicologo, pedagogista, fisioterapista, infermieri, medici. Colpisce che in questo Centro ogni singola persona contribuisca con la propria professionalità al buon funzionamento di tutto il sistema. Ho visto in atto una collaborazione che per me sinora era sostanzialmente un ideale. E questo porta a un traguardo molto importante: la soddisfazione del paziente. La si riscontra in modo evidente nella serenità delle persone con SM che frequentano il Centro e dei loro familiari. Questa serenità è stata davvero la prima immagine che mi ha colpito sin dal primo momento di presenza al Centro.

### **Che spiegazione ha individuato, a livello infermieristico?**

A mio avviso, i pazienti del CEMCAT ricevono tutte le informazioni necessarie, grazie a una specifica educazione sanitaria che viene fornita attraverso sessioni informative proposte dall'infermiera. Vengono svolte anzitutto sessioni di gruppo che coinvolgono pazienti, familiari o caregivers, dove la persona con SM può prendere consapevolezza della sua malattia ma anche delle potenzialità dei diversi trattamenti disponibili e delle modalità con cui è possibile gestire sintomi e ricadute. Vengono inoltre offerte sessioni individuali, con piccoli training, per esempio, sulle modalità di auto-somministrazione dei farmaci per la SM. Durante questi colloqui individuali, che durano circa un'ora e mezza, le infermiere rispondono anche ad eventuali dubbi delle persone.

### **È possibile applicare un modello simile ora a Sassari?**

Vorrei ora 'esportare' questo modello e proporre l'adozione nel Day Hospital presso cui lavoro a Sassari. A parte la necessità di avere un'adeguata preparazione, il problema da risolvere è soprattutto legato alla mancanza di spazi adeguati.

### **Da Barcellona ha ricavato altre conoscenze e apprendimenti che possano essere preziosi strumenti di miglioramento del suo lavoro quotidiano?**

Lavoro principalmente al Day Hospital e seguo in particolare i pazienti che ven-



### **ECTRIMS 2015 - Barcellona**

Da sinistra a destra:

Dott.ssa **Maria Immacolata Pirastru** – Centro SM – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

Prof.ssa **Maura Pugliatti** – Dip. Scienze Biomediche e Chirurgico-Specialistiche, Università degli Studi di Ferrara

Dott.ssa **Stefania Leoni** - Centro SM – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

Inf. **Piera Canu** - Centro SM – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari

Inf. **Rosalia Horno** – Centro SM – Vall D'Hebron, Barcellona, Spagna

**Elvira Pistillo** – former Association Services Consultant ECTRIMS

**Daniela Niederfeld** – present Association Services Consultant ECTRIMS

gono per le terapie di seconda linea. Certamente ho migliorato le mie competenze professionali e ora sono in grado di fornire maggiori spiegazioni ai pazienti riguardo alla terapia o anche su come sia possibile gestire certi sintomi o riconoscere una ricaduta. Ampliando lo sguardo, ho imparato che è sempre possibile migliorare, senza farsi un alibi delle difficoltà che si incontrano nel lavoro quotidiano. E soprattutto ho imparato quanto sia importante creare una rete aperta di collegamenti con altri Centri europei. Per questo sono sempre in contatto con il mio prezioso tutor del CEMCAT, la collega Rosalia Horno. Certamente verrà a Sassari e magari organizzeremo insieme un Convegno sul ruolo dell'infermiere nel migliorare l'aderenza e la qualità di vita della persona con SM. È infatti decisivo, per definire al meglio ruolo e i compiti dell'infermiere SM, promuovere la formazione continua degli infermieri dedicati favorire, il lavoro collaborativo in diversi setting europei e, perché no, intraprendere ricerca infermieristica anche presso le nostre strutture. **È**

# SISM, la prima giornata nazionale

*Al centro, il ruolo dell'infermiere SM per i PDTA e la ricerca*

*G.G.*

Dopo avere celebrato nel 2014 il suo decimo anniversario, nel 2015 la Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM) ha inaugurato un nuovo percorso con la prima Giornata Nazionale SISM (Genova 13 ottobre). Diversi importanti Centri SM hanno inviato per la prima volta i propri infermieri all'evento.

La prima parte della giornata è servita per fare il punto sulle ultime novità legate alla ricerca, ai nuovi trattamenti approvati nel 2015 e agli studi in fase di conclusione. AISM ha presentato ai partecipanti il lavoro imponente che le Associazioni di pazienti di tutto il mondo stanno promuovendo per accelerare la ricerca di risposte per le forme progressive di sclerosi multipla. Il professor Mario Battaglia, Presidente della Fondazione di AISM, ha inoltre mostrato l'impegno diffuso dell'Associazione per l'approvazione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali specifici per la sclerosi multipla: nel 2015 sono stati approvati PDTA specifici in cinque Regioni (Sicilia, Lazio, Veneto, Emilia Romagna e Toscana), mentre sono in fase di realizzazione quelli di Sardegna, Umbria e Puglia. Per la piena realizzazione di PDTA efficaci è importante proprio la figura dell'infermiere, che può svolgere l'innovativo ruolo di «case manager». Ne ha parlato nel po-

meriggio Valentina Di Biase, dell'Associazione Italiana Case Manager (AICM). Il 'case management' fu introdotto negli USA per reinserire attivamente nella società civile i reduci del Vietnam e, secondo CMSA (Case Manager Society of America), può essere definito come un «processo collaborativo di accertamento, pianificazione, facilitazione, coordinamento delle cure, valutazione ed advocacy delle scelte e dei servizi, che agevolino i bisogni sanitari generali dell'individuo e della famiglia, attraverso la comunicazione e le risorse disponibili, al fine di promuovere outcomes di qualità, con un buon rapporto costo-efficacia». In pratica, ha spiegato Valentina De Biase, «in un'organizzazione del sistema sanitario come quello italiano, che prevede nette separazioni di strutture e specialità, i pazienti si trovano spesso a passare disperatamente da un sistema/servizio all'altro, cercando risposta ai propri bisogni. Il case manager è la figura professionale deputata a garantire una reale integrazione multi professionale, la continuità assistenziale, il coordinamento dell'assistenza. Vuol dire che il case manager si fa carico del paziente come persona, lo supporta e ne favorisce la capacità di interfacciarsi con i servizi giusti nel modo più efficace». Una funzione, dunque, che insieme di empowerment

e di advocacy, in piena sintonia con lo scopo e il modello di PDTA promosso da AISM. Un'altra dimensione decisiva dell'infermiere è nella sua capacità di essere protagonista della ricerca scientifica. Ne ha parlato Loredana Sasso, professore associato di Scienze della Salute all'Università di Genova: «La ricerca – ha spiegato – è una grande opportunità per cambiare la professione infermieristica. Grazie alla ricerca diventiamo capaci di approcciare l'attività lavorativa con nuovi paradigmi e nuove modalità. Solo che la ricerca viene effettuata nei percorsi di dottorato (PhD) e in Italia le prime scuole di dottorato in ricerca per infermieri sono solamente 4 e funzionano da 7 anni, mentre negli USA ci sono da 57 anni e nel Regno Unito da 40 anni. Dobbiamo crescere molto, ma è una via decisiva: consente all'infermiere di guardare ai fenomeni assistenziali con gli occhi da ricercatore, di porsi domande e compiere percorsi di studio dedicati, che cambieranno la pratica quotidiana di tutto il mondo infermieristico. La ricerca infermieristica, sinora, in Italia ha prodotto poche pubblicazioni. Eppure, se guardiamo nel campo della ricerca infermieristica pubblicata nel mondo, scopriamo che quello che ci sembrerebbe impossibile già si sta facendo in qualche parte del mondo». **É**

La Giornata Nazionale SISM è stata realizzata con il patrocinio di SIN, Società Italiana di Neurologia e con il contributo di Genzyme – a Sanofy company.

# Nuove reti globali di ricerca per la SM

La Progressive MS Alliance ha assegnato il Bando ‘ Collaborative Network Planning Awards’ :  
per fermare la sclerosi multipla progressiva, insieme

G.G.

**A** settembre sono stati annunciati i vincitori del secondo Bando indetto dalla Progressive MS Alliance dal titolo ‘Collaborative Network Planning Award’, dedicato alla formazione di reti di ricerca globali di eccellenza per trovare trattamenti e soluzioni in grado di fermare le forme progressive di SM. La Progressive MS Alliance investirà complessivamente 22 milioni di euro in 5 anni: nella prima edizione del bando sono stati selezionati 22 progetti mentre quest’anno sono stati selezionati 11 progetti di ricerca basati su network internazionali. L’Italia ricoprirà un ruolo centrale nella costruzione di queste reti collaborative: 3 degli 11 progetti vincitori del Bando sono coordinati da ricercatori italiani; inoltre parteciperanno ai network internazionali 12 gruppi di ricerca italiani. A seguire riportiamo le interviste ai responsabili dei tre progetti italiani, tutti e tre ricercatori dell’IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

## **Bioinformatica per la riprogrammazione di cellule staminali**

‘Bioinformatics and cell reprogramming to develop an in vitro platform to discover new drugs for progressive multiple sclerosis’, il cui acronimo è BRAVE, è coordinato dal professor Gianvito Martino – direttore della Divisione di Neuroscienze dell’Istituto Scientifico Universitario Vita-Salute San Raffaele di Milano. Il progetto si propone di sviluppare un platform in vitro per

scoprire nuovi farmaci per la SM progressiva utilizzando tecniche di bioinformatica e riprogrammazione di cellule: lo studio coinvolge ricercatori da Italia, Francia, Germania, USA e Canada: «É un progetto ambizioso – dice Martino – che prevede un’interdisciplinarietà spinta, una stretta interazione tra bioinformatico, biologo molecolare, biologo cellulare ed esperto in modelli animali. Serve anche il contesto clinico nel quale selezionare i pazienti da sottoporre a biopsia per ricavare le cellule pluripotenti».

### ***In cosa consiste il progetto?***

«Vogliamo costituire un innovativo sistema di selezione in vitro di molecole candidate a diventare terapia per le forme progressive di SM. Utilizzeremo strumenti bio-informatici e di biologia cellulare per identificare in particolare molecole che abbiano un ruolo neuro protettivo e terapeutico rispetto al danno neuronale e possibilmente un ruolo rimielinizzante rispetto al danno che la sclerosi multipla progressiva porta a carico degli oligodendrociti».

### ***Qual è la novità rispetto alle ricerche esistenti?***

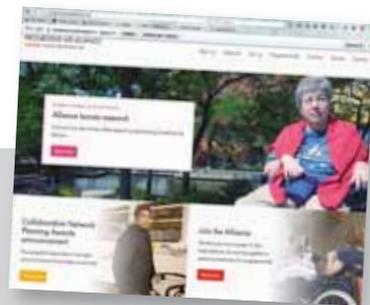
«Intendiamo utilizzare come strumento fondamentale le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC). Pensiamo che l’utilizzo di queste cellule possa essere uno strumento potente perché, essendo ricavate dalle cellule della pelle dei pazienti con SM, nel loro DNA racchiuderanno caratteristiche molto vicine a quelle della malattia reale».

### ***Come selezionerete le molecole da testare e quante ipotizzate di individuarne?***

«Da una parte utilizzeremo strumenti di bioinformatica: indicando preventivamente una serie di caratteristiche che la molecola dovrebbe avere otterremo un’indicazione informatizzata del tipo di molecola che potrebbe essere utile analizzare. Dall’altra lavoreremo alla selezione delle librerie di molecole già disponibili e sintetizzate in laboratorio. Ipotizziamo di ottenere cento o duecento molecole potenzialmente utili per giungere poi, attraverso una seconda selezione effettuata prima sulle linee cellulari pluripotenti e poi sui modelli animali di SM, a due o tre molecole candidate per potere essere testate direttamente nei pazienti».

### ***Imaging del midollo spinale***

SPINE è l’acronimo del progetto ‘SPinal cord imaging to Identify Novel biomarkers of disease Evolution and treatment monitoring in progressive MS’ che si propone di diagnosticare e trattare le forme progressive di SM attraverso l’imaging del midollo spinale. A coordinare il progetto è Massimo Filippi dell’IRCCS Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute di Milano. Il network comprende, oltre al Centro IRCCS San Raffaele, anche i centri di VU Medical Centre di Amsterdam, Hospital Clinic di Barcellona, UCL Institute of Neurology di Londra, Seconda Università di Napoli e Oxford University Hospitals NHS Trust.



## Tutti i numeri del Bando

Il Bando 'Collaborative Network Planning Award' ha individuato tre aree prioritarie di intervento:

- 1) Sviluppo di candidati farmacologici pre-clinici per la SM progressiva;
- 2) Sviluppo di misure significative ('outcome'), che possono essere integrate precocemente come biomarcatori negli studi clinici;
- 3) Avvio di studi clinici di nuovi trattamenti.

In risposta al Bando sono pervenute 52 proposte di collaborazione che hanno coinvolto 500 ricercatori in tutto il mondo. Gli 11 progetti vincitori verranno finanziati con 50 mila euro per 12 mesi per le operazioni di pianificazione. Successivamente potranno accedere a uno dei tre finanziamenti di 4,2 milioni di euro in 4 anni messi a disposizione dall'Alliance per rendere operativo il network. L'elenco completo dei progetti selezionati è consultabile sul sito dell'Alliance [www.progressivemsaalliance.org](http://www.progressivemsaalliance.org).

### **Perché ritenete che nuovi e determinanti marcatori biologici si possano individuare nel midollo spinale?**

«Il danno del midollo spinale è particolarmente grave nella SM progressiva ed è probabile che sia uno dei principali determinanti della disabilità nella SM. Anche per una serie di dati preliminari acquisiti nel nostro laboratorio riteniamo che uno sviluppo di tecniche per studiare il midollo offra la possibilità di reperire 'outcome' significativi sia per le fasi secondarie che per quelle primarie di progressività della sclerosi multipla».

### **Il vostro progetto si concentra in particolare sullo studio del midollo cervicale, perché?**

«La porzione cervicale del midollo è quella più frequentemente colpita dalla malattia e più eloquente in termini di sintomatologia clinica. Abbiamo la possibilità di studiare le lesioni focali classiche, le alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca apparentemente normale e quelle nella sostanza grigia centro-midollare. Ci troviamo dunque nella condizione di svolgere un ampio studio, che di fatto non esiste ancora in letteratura. Uno degli scopi di questo studio è anche standardizzare protocolli di ricerca in risonanza sul midollo spinale. Al momento si utilizzano protocolli diversi tra centro e centro cercheremo di creare un minimo comune denominatore, come è successo con la pubblicazione di Linee Guida internazionali per lo studio dell'encefalo tramite risonanza magnetica».

### **Come si articolerà lo studio?**

«Ci sarà una prima valutazione clinica e di risonanza della singola persona con SM. Seguirà poi una valutazione a un anno di distanza, sia clinica che di risonanza, e un'ultima valutazione solamente clinica a distanza di 4 anni: vogliamo verificare se i dati che raccoglieremo all'inizio saranno predittivi dell'evoluzione futura di malattia e valutare se la velocità con cui una persona accumula il danno del midollo cervicale nel primo anno di studio si rivela predittiva dell'evoluzione di malattia a distanza di 4 anni».

### **L'approccio integrato con farmaci, riabilitazione e neuro-stimolazione**

Il terzo progetto selezionato attraverso il Bando si intitola Targeting nervous plasticity in progressive MS – a translational approach ed è coordinato dalla professoressa Letizia Leocani, responsabile del Centro MAGIS (MAGnetic Intra Cerebral Stimulation) Istituto di Neurologia Sperimentale, Ospedale San Raffaele, Milano. Il progetto studierà il ruolo della plasticità nella SM Progressiva con l'obiettivo di definire nuove procedure di approccio integrato per migliorare o prevenire la perdita di funzioni compromesse dalla malattia.

### **Qual è l'idea del progetto?**

«Il progresso della ricerca ha dimostrato la possibilità di promuovere la plasticità cerebrale attraverso la riabilitazione, trattamenti farmacologici e tecniche non invasive di stimolazione elettrica e magnetica del

sistema nervoso. Il nostro progetto mira a definire le procedure più utili per promuovere al meglio la plasticità nelle persone con una forma progressiva di SM, in cui sono compromesse funzioni importanti a causa della degenerazione e accumulo di lesioni nel sistema nervoso».

### **A quale il risultato intendete pervenire?**

«Da una parte abbiamo bisogno di capire meglio i meccanismi della plasticità e quali sono i fattori sui cui agire per promuoverla. Dall'altra abbiamo bisogno di poter utilizzare un approccio sperimentale per valutare l'effettiva efficacia di terapie che farmacologiche non sono, come la riabilitazione e la neurostimolazione cerebrale. Intendiamo inoltre mettere a punto strumenti per capire quali siano le procedure più utili caso per caso, in modo da individualizzare anche queste terapie, come si fa con quelle dirette verso il sistema immunitario».

### **Il vostro è un progetto di network: come si svolgerà?**

«Collaboreranno gruppi di ricerca italiani, tedeschi, israeliani, statunitensi e canadesi che fanno capo a esperti di diverse discipline. Svilupperemo un progetto integrato, mirato a valutare nelle persone con SM progressiva le interazioni fra neuroriabilitazione cognitiva, attività fisica e neuromodulazione farmacologica e con stimolazione cerebrale magnetica ed elettrica. Valuteremo inoltre i meccanismi della plasticità cerebrale utilizzando tecniche genetiche, molecolari, neurofisiologiche e di neuroimmagini». **È**

# La valutazione delle funzioni cognitive nella riabilitazione

*Uno strumento fondamentale nella presa in carico, da proseguire nel tempo come compendio diagnostico*

*Sabina Cavatorta e Antonio De Tanti*

In corso di sclerosi multipla (SM) è frequente – 40-70 % dei casi – osservare disturbi cognitivi, con una prevalenza variabile a seconda delle casistiche, e probabilmente sottostimata considerando che non sempre una valutazione cognitiva fa parte della routine clinica[1, 2]. Quando i processi cognitivi sono alterati da una lesione cerebrale, si modificano il comportamento, le condizioni di salute della persona, le sue relazioni familiari e la sua integrazione sociale, riducendosi infine l'autonomia nel quotidiano[3]. Questa affermazione assume una rilevanza ancora più tragica se si considera la peculiare epidemiologia della SM che rappresenta, dopo i traumi cranici, la causa più frequente di disabilità nel giovane adulto, specie entro la fascia di età 20-40 anni, un'età che definiamo produttiva e socialmente attiva.

Ormai sono numerosi i lavori che documentano un'influenza significativa dei disturbi cognitivi sullo stato lavorativo e sulla qualità di vita dei soggetti colpiti da SM, in termini di maggiore tasso di disoccupazione, con ovvi e significativi risvolti economici, e progressivo scadimento delle relazioni sociali[4].

Le disfunzioni cognitive nella SM si presentano secondo un pattern con caratteristiche peculiari: le aree di maggiore problematicità riguardano l'attenzione e la memoria, le funzioni esecutive e quelle visuo-spaziali; le cosiddette funzioni

strumentali – il linguaggio, le funzioni prassiche e gnosiche – sono relativamente risparmiate[5]. Questi disturbi, che possono insorgere in epoca precoce di malattia, non vanno considerati esclusiva area di interesse dei ricercatori o semplice risultato di complessi test di laboratorio; è invece l'impatto pratico sulla quotidianità del paziente e della sua famiglia a essere rilevante e tale da giustificare quanto sopra riportato circa il progressivo deterioramento del livello socio-relazionale-lavorativo.

Il deficit attentivo si manifesta soprattutto come alterazione dei tempi di reazione. La maggiore lentezza che il paziente esibisce nel rispondere agli stimoli proposti dal neuropsicologo si manifesta nella vita di tutti i giorni come precoce affaticabilità, stanchezza non giustificabile solo sulla base della compromissione motoria, minore prontezza di riflessi, ad esempio guidando l'auto nel traffico.

Il disturbo a carico della memoria a lungo termine, così ben dimostrabile come difficoltà del paziente nel rievocare informazioni verbali o visuo-spaziali apprese in precedenza, si manifesta come 'smemoratezza' nel quotidiano, confusione mentale, perdita di dati importanti per la propria specifica attività lavorativa.

Il disturbo delle funzioni esecutive viene evidenziato soprattutto come deficit di astrazione, lentezza nell'analisi delle informazioni, deficit a carico della memo-

**Sabina Cavatorta**  
Neurologo,  
Medico referente  
del reparto dedicato  
alla gestione della disabilità  
cognitivo-comportamentale  
dopo cerebrolesione,  
Centro Cardinal Ferrari,  
Fontanellato, Parma

**Antonio De Tanti**  
Primario Fisiatra  
e Direttore Sanitario  
Centro Cardinal Ferrari,  
Fontanellato, Parma

ria di lavoro, minore flessibilità cognitiva; ben si comprende cosa significhi nella vita di ogni giorno avere difficoltà nell'elaborare un concetto, un'idea, una strategia; essere lenti e non riuscire a seguire il discorso di un collega, perseverare; far fatica a portare a termine un ragionamento o un'attività[6].

Ed infine, deficit nell'area della cognizione spaziale non significa solo presentare una performance al di sotto della media in test di copia di disegni, ma non saper orientare per la strada; ed in letteratura è ben documentato come l'aprassia costruttiva sia tra i predittori di un'evoluzione peggiore in relazione a deambulazione e autonomia nelle attività basiche della vita quotidiana[7].

## La riabilitazione è un processo di soluzione dei problemi e di educazione nel corso del quale si porta una persona a raggiungere il miglior livello di vita possibile

Negli ultimi vent'anni è maturata sempre maggiore consapevolezza di quanto e come il deficit cognitivo impatti sulla vita di una persona. La pressante richiesta da parte delle famiglie di una presa in carico anche per questi aspetti ha portato le principali associazioni e società scientifiche italiane interessate alla riabilitazione neuropsicologica a promuovere nel 2010 una 'Consensus Conference per i disturbi neuropsicologici acquisiti dell'adulto', per discutere le evidenze sull'efficacia della presa in carico cognitiva, i metodi, i modelli organizzativi, le figure professionali coinvolte in relazione a singoli disturbi neuropsicologici – es. neglect, aprassia – e a patologie neurologiche causa di disabilità cognitiva come appunto la SM.

Le conclusioni della Giuria di esperti, presentate presso l'Istituto Superiore di Sanità a Roma nel 2011 e pubblicate nel volume 'La Riabilitazione Neuropsicologica: Un'analisi basata sul metodo evidence-based medicine' a cura di G. Vallar et al.[3], rappresentano un documento di riferimento importante per tutti gli operatori del settore.

In sintesi, oltre ad indicazioni specifiche relative alle singole aree prese in esame, vengono puntualizzate tre raccomandazioni più generali, essenziali per la presa in carico riabilitativa di un paziente affetto da patologia neurologica:

a) per avere il massimo di efficacia ed

efficienza della riabilitazione in soggetto affetto da patologia neurologica è richiesto un intervento mirato da parte di professionisti con specifica competenza nell'affrontare le problematiche cognitive;

b) la complessità delle patologie che causano disturbi cognitivi rende necessario un intervento riabilitativo interdisciplinare;

c) va realizzato un trattamento individualizzato, dinamico e flessibile, basato su prestazioni appropriate.

Quanto sancito dal Documento della Giuria è assolutamente coerente con le Linee Guida per le Attività di Riabilitazione del '98 che recita «... la riabilitazione è un processo di soluzione dei problemi e di educazione nel corso del quale si porta una persona a raggiungere il miglior livello di vita possibile sul piano fisico, funzionale, emotivo e sociale, con la minore restrizione possibile delle sue scelte operative...». Ed è in linea anche con la filosofia di base della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute – ICF del 2002, che considera la salute non solo come stato di benessere fisico, ma anche mentale e sociale.

Tutte le precedenti considerazioni ci portano ad affermare con convinzione che nella presa in carico di un soggetto con patologia neurologica, come la SM, non si può prescindere dalla dimensione cognitiva, non ci si può limitare ad affronta-



re la disabilità neuromotoria o sensoriale separatamente, ma valutazione e successivo trattamento delle funzioni cognitive devono diventare parte integrante della pratica clinica.

Ed inoltre, una accurata valutazione cognitiva non deve essere considerata essenziale solo per il fatto che, dato che vanno riabilite, le funzioni mentali vanno anche valutate. In realtà, nell'ambito della presa in carico del paziente, una valutazione condotta da specialista Neuropsicologo rappresenta un valore aggiunto per il paziente, la sua famiglia e l'equipe riabilitativa: porta ad una più approfondita conoscenza del soggetto e del suo contesto di vita, ad una più dettagliata definizione degli obiettivi della presa in carico, ad una più consapevole gestione dell'intero nucleo familiare lungo il prosieguo della patologia.

Lo strumento di cui si avvale il riabilitatore – come sancito dalle Linee Guida del Ministro della Sanità per le attività di ria-

bilitazione del 1998 – è rappresentato dal cosiddetto Progetto Riabilitativo Individuale (PRI), ossia «...l'insieme di proposte, elaborate dall'équipe riabilitativa, coordinata dal medico responsabile.

Il progetto riabilitativo individuale:

- indica il medico specialista responsabile del progetto stesso;
- tiene conto in maniera globale dei bisogni, delle preferenze del paziente (e/o dei suoi famigliari quando è necessario), delle sue menomazioni, disabilità e, soprattutto, abilità residue e recuperabili, oltre che dei fattori ambientali, contestuali e personali;
- definisce gli esiti desiderati, le aspettative e le priorità del paziente, dei suoi famigliari quando è necessario e dell'équipe curante;
- deve dimostrare la consapevolezza e comprensione, da parte dell'intera équipe riabilitativa, dell'insieme delle problematiche del paziente, compresi gli aspetti che non sono oggetto di interventi specifici, e di regola può non prevedere una quantificazione degli aspetti di cui sopra, ma ne dà una descrizione in termini qualitativi e generali;
- definisce il ruolo dell'équipe riabilitativa, composta da personale adeguatamente formato rispetto alle azioni da intraprendere per il raggiungimento degli esiti desiderati;

- è comunicato in modo comprensibile ed appropriato al paziente e ai suoi famigliari;
- è comunicato a tutti gli operatori coinvolti nel progetto stesso;
- costituisce il riferimento per ogni intervento svolto dall'équipe riabilitativa...».

Volendo semplificare e traslare questo elaborato nella pratica clinica di tutti i giorni, possiamo sintetizzarlo in questo modo.

Nel contesto del PRI l'équipe riabilitativa deve:

- identificare i problemi;
- definire gli obiettivi;
- monitorare i progressi.

Analizzando i singoli punti emergono le seguenti considerazioni:

– **Identificare i problemi significa interpretare i disturbi che il soggetto riferisce, capirne la natura, fare diagnosi differenziale.** Questo può essere molto semplice ed immediato nella maggior parte dei casi per il riabilitatore esperto nella patologia in esame; ma può non essere sempre così.

Ad esempio, è noto che la depressione sia comune anche in una fase iniziale di SM[8]. Ma il paziente che presenta minori interessi e minore iniziativa è solo depresso o piuttosto presenta un disturbo a carico delle funzioni attentive che

progressivamente lo limita sempre più nelle proprie attività quotidiane e lo porta a mettere in atto una sorta di evitamento più o meno consapevole delle situazioni?

Ed anche: l'affaticamento così frequentemente lamentato dal soggetto con SM in fase iniziale è sempre e solo una conseguenza del disturbo motorio o è anche espressione di affaticamento mentale compatibile con le difficoltà attentive e la lentezza nella processazione delle informazioni?

È chiaro che una corretta interpretazione del problema consente all'équipe riabilitativa di dare spiegazioni chiare al paziente e alla sua famiglia, guidarli ad identificare strategie di compenso, che non necessariamente implicano l'introduzione di una nuova terapia farmacologica, rassicurarli, dare indicazioni pratiche.

– **Una valutazione cognitiva ben condotta aiuta ad identificare gli obiettivi riabilitativi.** In questo senso è importante considerare che un esame neuropsicologico non si deve limitare ad una aspecifica e sempre uguale proposta di test psicometrici; deve piuttosto intendersi come 'un complesso processo investigativo e decisionale'[9]; il Neuropsicologo all'interno dell'équipe riabilitativa possiede gli strumenti per delineare il profilo cognitivo del soggetto e su questa base coadiuvare gli altri operatori ad iden-

## Una corretta interpretazione del problema consente all'equipe riabilitativa di dare spiegazioni chiare al paziente e alla sua famiglia, guidarli, rassicurarli, dare indicazioni pratiche

tificare le priorità riabilitative – che saranno necessariamente diverse a seconda del contesto clinico e socio-culturale e del livello di compromissione –, e a scegliere il setting riabilitativo più appropriato per quella persona, 'a tavolino', in gruppo, in contesti più ecologici ed occupazionali.

– **Infine, il Neuropsicologo collabora con l'equipe riabilitativa** portando dati clinici essenziali alla definizione dei tempi e delle modalità di presa in carico, che saranno diversi per un paziente in grado da solo di identificare strategie di compenso e generalizzare nella propria quotidianità gli apprendimenti riabilitativi, da un paziente con un maggior grado di deterioramento cognitivo.

Parallelamente, diventa una figura essenziale nel fornire indicazioni pratiche ed operative a paziente e famiglia, specie in relazione alle attività più complesse della vita quotidiana, dando indicazioni circa il livello di supervisione di cui il paziente necessita, circa la prosecuzione o meno della specifica attività lavorativa, circa la prosecuzione o meno della guida di veicoli a motore, circa la necessità o meno di prevedere una figura giuridica di supporto come l'amministratore di sostegno, ecc..

In conclusione, tutte le osservazioni sopra riportate, desunte dall'analisi della letteratura ma anche e soprattutto dall'esperienza clinica giornaliera con soggetti affetti da disfunzionalità cognitiva

secondaria a patologia neurologica, hanno la finalità di ribadire l'importanza di una valutazione cognitiva nel contesto della presa in carico del paziente con SM. Valutazione che sarebbe utile prospettare al paziente e alla famiglia già in fase iniziale quale parte integrante dell'inquadramento - e non all' 'esplosione' conclamata di problematiche cognitivo-comportamentali nel quotidiano-, e proseguire come follow-up nel corso dell'evoluzione, non intendendola pessimistico marcatore di gravità ma compendio diagnostico che può guidare nelle scelte future. **È**

### Bibliografia

1. Chiaravallotti ND, DeLuca J (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7: 1139-1151.
2. Strober LB, Rao SM, Lee JC, Fischer E, Rudick R (2014) Cognitive impairment in multiple sclerosis: An 18 year follow-up study. *Mult Scler Relat Disord*. Jul, 3(4): 473-81.
3. Vallar G, Cantagallo A, Cappa SF, Zoccolotti P (a cura di) (2012) *La Riabilitazione Neuropsicologica*. Un'analisi basata sul metodo evidence-based medicine. Springer. Milano.
4. Raggi A, Covelli V, Schiavolin S, Scaratti C, Leonardi M, Willems M (2015) Work-related problems in multiple sclerosis: a literature review on its associates and determinants. *Disabil Rehabil*, Jul 27: 1-9.
5. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N and MAGNIMS Study Group (2015) *Lancet Neurol*, Mar; 14(3): 302-17.
6. Labiano-Fontcuberta A, Mitchell AJ, Moreno-Garcia S, Benito-Leon J. (2015) Anxiety and depressive symptoms in caregivers of multiple sclerosis patients: the role of information processing speed impairment. *J Neurol Sci*, Feb 15; 349(1-2): 220-5.
7. Giaquinto S, Buzzelli S, Di Francesco L, Lotterini A, Montenero P, Tonin P, Nolfè G (1999) On the prognosis of outcome after stroke. *Acta Neurol Scand*, Sep 100(3): 202-8.
8. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reider N (2015) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, Mar, 21(3): 305-17.
9. Cattalani R (a cura di) (2006) *Neuropsicologia delle sindromi post-traumatiche. Problemi clinici, diagnostici e sociofamiliari nella prospettiva medicolegale*. Raffaello Cortina Editore.

# ECTRIMS 2015

*SM: il punto sulla ricerca. Di base e clinica*

*Roberta Guglielmino*

**S**i è svolta a Barcellona dal 7 al 10 ottobre l'edizione 2015 di ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) il più grande Congresso annuale internazionale dedicato alla ricerca di base e clinica nella sclerosi multipla. Come sempre occasione per presentare i risultati di nuove ricerche, ma anche analisi più approfondite di dati raccolti in passato, quest'anno ha visto la partecipazione di oltre settemila fra ricercatori, medici, infermieri e altre figure professionali. Molta attenzione è stata dedicata alle forme progressive di malattia, fin dall'apertura ufficiale del Congresso con la lettura magistrale del professor Alan Thompson dell'University College di Londra, dal titolo "Progressive MS - how do we meet the therapeutic challenge?". L'ultimo giorno è stata presentata una selezione degli studi più significativi del Congresso di ricerca clinica e di ricerca di base. Nello specifico della ricerca clinica, molti lavori si sono focalizzati sullo studio delle forme progressive di SM, per capire e caratterizzare la progressione, per predire la disabilità a lungo termine e trovare nuovi trattamenti. Sempre numerosi i contributi relativi al trattamento per le forme recidivanti remittenti di SM. In ambito riabilitativo si è parlato molto degli ausili informatici per trattare la fatica, i problemi di equilibrio e disfunzioni cognitive. Inoltre, la tecnologia applicata sia per valutazioni cliniche che per applicazioni terapeutiche utilizzando tablet e smartphone.

Diversi infine gli studi di risonanza magnetica per diagnosi, classificazione e monitoraggio delle varie forme di malattia. Vi riportiamo in breve alcuni studi segnalati nell'ultima giornata.

## **FARMACI E TRATTAMENTI**

### **Sclerosi multipla progressiva**

#### **OCRELIZUMAB nella SM**

#### **primariamente progressiva**

La parte più interessante dei dati relativi a ocrelizumab, sono stati i risultati ottenuti nello studio Oratorio, condotto su circa 700 persone con forme primariamente progressive, SMPP (vedi approfondimento pag. 29)

#### **Alte dosi di BIOTINA nella SM progressiva**

Lo studio clinico MS-SPI randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo ha valutato il trattamento con alte dosi di biotina (MD1003), un coenzima dell'acetylCoA carbossilasi che è un enzima molto importante nella sintesi della mielina, in persone con SM progressiva sia primaria (SMPP) che secondaria (SMSP). 103 persone hanno ricevuto 300mg al giorno di biotina e 51 placebo per 48 settimane, e sono state valutate a 12 e 18 e 24 mesi. La biotina ha migliorato significativamente la disabilità, ha diminuito il rischio di progressione con diminuzione del punteggio EDSS. L'effetto è stato più pronunciato nei pazienti con SMSP, anche se il basso numero relativo di pazienti con SMPP nello studio non consente di trarre conclusioni definitive.

### **Sclerosi multipla recidivante remittente**

#### **NATALIZUMAB e rischio PML**

Natalizumab è un trattamento altamente efficace per la gestione della SMRR. Tuttavia, il suo impiego è limitato dalla suscettibilità alla leucoencefalopatia multifocale progressiva (PLM) in persone con precedenti trattamenti immunosoppressivi o esposizione al virus JC. Vari studi hanno valutato il rischio di sviluppare PML. Nel tentativo di ridurre questo rischio, uno studio ha analizzato l'ipotesi che la somministrazione meno frequente del farmaco possa essere ancora adeguata per non permettere alle cellule T auto-reattive di entrare nel sistema nervoso centrale, e sufficientemente permissiva per abilitare i linfociti normali nel sistema nervoso centrale a rimuovere il virus JC. Le persone provenienti da 9 centri americani sono state monitorate ogni 6 mesi per valutare il tasso annuale di ricadute, frequenza di uso di steroidi, nuove lesioni in T2 e lesioni captanti il gadolinio T1 e tasso libero da malattia. L'estensione del trattamento di natalizumab fino a otto settimane si è dimostrato sicuro ed efficace per la SM mantenendo basso il rischio di PML nelle persone con sclerosi multipla.

#### **NATALIZUMAB versus FINGOLIMOD**

Sono stati segnalati due studi osservazionali che hanno analizzato l'attività di malattia in persone trattate con natalizumab o con fingolimod con metodologia simile ma con risultati differenti. Sia il fingolimod che



Nelle foto il convegno ECTRIMS 2015

il natalizumab sono stati approvati nei Paesi europei come trattamenti di seconda linea per persone con SM recidivante-remittente (SMRR) che non rispondono al trattamento di prima linea o in persone con malattia in rapida evoluzione.

Il primo studio danese ha analizzato 1201 persone con SMRR incluse nel Registro danese delle quali 531 sono state trattate con natalizumab e 670 con fingolimod. All'inizio i dati sembravano in favore di fingolimod ma utilizzando il punteggio di propensione (parametro di abbinamento statistico di regressione lineare) non hanno trovato nessuna differenza, tra l'attività di malattia in persone trattate con natalizumab o con fingolimod. Questo parametro statistico si è dimostrato efficace nel ridurre o eliminare variabili che possono dare falsi risultati. Il secondo studio francese ha confrontato l'efficacia dei trattamenti con natalizumab e fingolimod analizzando i risultati clinici e di risonanza magnetica in persone con SMRR di 27 centri SM partecipanti al Follow-up di coorte Francese dal titolo OFSEP. I dati di 326 persone trattate con natalizumab e 303 con fingolimod sono stati raccolti in modo prospettico. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando due metodi diversi. I risultati di questo studio osservazionale sono in favore di natalizumab rispetto a fingolimod, nel diminuire l'attività di malattia valutata con ricadute e nuove lesioni di risonanza magnetica entro il primo anno di il trattamento dopo l'esordio.

### **OCRELIZUMAB nella SMRR**

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio i linfociti B CD20+, cellule del sistema immunitario che sembrano essere coinvolte nella sclerosi multipla. Il farmaco è stato testato in due studi di fase III: Opera I, Opera II. Gli studi Opera I e Opera II, che hanno coinvolto circa 1.600 persone con SMRR, hanno mostrato che ocrelizumab è più efficace dell'interferone beta-1a e ha un buon profilo di sicurezza. Ocrelizumab è risultato efficace nel ridurre il numero di ricadute annuali, lesioni cerebrali e progressione delle disabilità, e per la SMRR costituirà una nuova possibile opzione terapeutica, sempre da valutare con il proprio neurologo.

### **ALEMTUZUMAB nella SMRR**

Lo studio CARE MS I ha analizzato la riduzione di perdita di volume cerebrale in persone con SMRR trattate con alemtuzumab. I risultati ottenuti hanno dimostrato che alemtuzumab rallenta la perdita di volume cerebrale del 42% rispetto all'interferone beta 1. Inoltre, le analisi condotte dopo 5 anni sul gruppo trattato con alemtuzumab (le persone hanno ricevuto il trattamento solo per due anni) hanno dimostrato una perdita di volume cerebrale minore rispetto alle analisi condotte dopo 2 anni nel gruppo trattato con interferone beta 1.

### **TERIFLUNOMIDE nella SMRR**

Nello studio TEMSO di fase III, teriflunomide (14 mg) ha mostrato di ridurre significativa-

mente il rischio di progressione della disabilità nei pazienti con SMRR (un'osservazione replicata in un secondo studio, TORRE) e ha dimostrato effetti dose-dipendente significativi sui marcatori di risonanza magnetica lesionali di attività di malattia rispetto al placebo. In una precedente analisi aveva mostrato una certa variabilità tra i centri di risonanza magnetica, relativi alla perdita di volume cerebrale totale. L'obiettivo di questa nuova analisi è stata di valutare l'effetto del teriflunomide nel ridurre la perdita di volume cerebrale nella SMRR, utilizzando il metodo SIENA, una tecnica di registrazione automatizzata utilizzata in molti altri studi sulle terapie modificanti la malattia. I risultati hanno dimostrato che teriflunomide riduce il tasso di atrofia cerebrale del 36,9% rispetto al placebo. Questi risultati, che costituiscono una misura oggettiva, sono in linea con i dati precedenti sulla capacità di questo trattamento di ritardare la progressione della disabilità nei pazienti con SMRR.

### **MT-1303 nelle SMRR: Studio di fase II.**

Lo studio MOMENTUM di fase II randomizzato in doppio cieco, ha valutato MT-1303, un uovo modulatore del recettore sfingosina 1 fosfato (S<sub>1</sub>P<sub>1</sub>), su persone con SMRR con EDSS tra 2,5 e 2,8. Sono stati presentati i risultati preliminari a 24 settimane. In particolare 415 persone sono state randomizzate in 4 gruppi a ricevere o placebo o il farmaco a tre diverse concentrazioni 0,1-0,2-0,4 mg. L' MT-1303 dopo attivazione (viene

fosforilato in vivo) agisce come un antagonista del recettore S1P1. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa delle percentuali di lesioni T1, del numero totale di nuove o più grandi lesioni T2 e del tasso annuo di ricaduta rispetto al placebo soprattutto alle dosi più alte di farmaco. Lo studio ad oggi è limitato solo a 24 settimane e in un periodo così corto non si sono potute vedere variazioni di EDSS e volume cerebrale, mentre alle dosi massime del farmaco si sono potute osservare differenze significative rispetto al placebo del volume della sostanza grigia. MT-1303 è risultato ben tollerato ed eventi significativi avversi erano comparabili a quelli del placebo. Questi risultati positivi supportano di continuare a valutare MT-1303 in altri studi clinici più grandi.

### **CIS, RIS, NMO**

#### ***MINOCICLINA nelle sindromi clinicamente isolate (CIS)***

La minociclina generica è stata testata in uno studio clinico di fase III nelle CIS per vedere se rallenta la conversione a SM clinicamente definita. La minociclina blocca la tras migrazione dei linfociti T nel cervello e blocca la microglia. I risultati dimostrano che la minociclina riduce il rischio di sviluppare la SM del 27,4% e il rischio relativo del 44,6%. La minociclina (100 mg), farmaco orale, con posologia di assunzione due volte al giorno, è risultata sicura e ben tollerata a 6 mesi. Gli autori suggeriscono che essendo una terapia orale economica (costo circa

500-600 dollari all'anno) andrebbe considerata per trattare i primi eventi di demielinizzazione. Non consigliata in gravidanza e neanche nei bambini.

#### ***TECFIDERA nelle sindromi radiologicamente isolate (RIS)***

Lo studio ARISE, multicentrico, randomizzato versus placebo, in doppio cieco, è stato disegnato per valutare l'azione del Tecfidera nell'aumentare il tempo ad arrivare al primo attacco di malattia nelle Sindromi Radiologicamente Isolate. I risultati arriveranno nei prossimi anni.

#### ***ANTI-LINGO1 nella Neuromielite Ottica***

Lo studio RENEW ha valutato la rimielinizzazione dopo trattamento con anti-Lingo in persone con un primo evento di neuromielite ottica, misurando la capacità di conduzione degli stimoli nervosi del nervo ottico attraverso il test dei potenziali visivi evocati. In particolare i ricercatori hanno misurato il parametro elettrofisiologico conosciuto come latenza, ossia il tempo che intercorre tra lo stimolo visivo e il potenziale registrato. Sono state arruolate 81 persone a ricevere 100mg/Kg di anti-Lingo oppure placebo ogni 4 settimane dopo trattamento con steroidi. Tra questi 39 persone hanno completato le analisi dei potenziali visivi evocati. Il trattamento con anti-Lingo ha determinato un recupero della latenza rispetto al placebo e questi risultati forniscono nuove evidenze degli effetti positivi biologici di anti-

Lingo che potrebbe promuovere la rimielinizzazione o favorire la neurogenesi.

### **TRATTAMENTO RIABILITATIVO NELLA SM**

#### ***Trattamento della fatica attraverso un programma online***

In questo studio randomizzato controllato i ricercatori hanno proposto il programma online ELEVIDA, formato da 8 moduli interattivi da completare in 8 settimane per il trattamento della fatica nella SM. A 139 persone è stato proposto il programma ELEVIDA mentre 136 sono state messe nel gruppo di controllo. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa della fatica, misurata con la Scala della Fatica di Chalder nel gruppo ELEVIDA rispetto al gruppo di controllo.

#### ***Riabilitazione cognitiva e riorganizzazione funzionale cerebrale***

In uno studio nato dalla collaborazione tra centri SM di Londra in Inghilterra e di Teheran in Iran, i ricercatori hanno utilizzato una tecnica avanzata di risonanza magnetica funzionale per monitorare i cambiamenti funzionali nelle reti neuronali dovuti alla riabilitazione cognitiva, portando evidenze preliminari che questo tipo di riabilitazione può indurre una neuroplasticità cerebrale. Questo studio insieme ad altri due studi italiani, che hanno presentato risultati in questo ambito di ricerca, stanno sempre più dimostrando l'efficacia terapeutica del trattamento riabilitativo nella sclerosi multipla.



### La tecnica NODDI, che dimostra l'aumento della specificità della risonanza magnetica a diffusione con validazione istologica, può essere applicata alla SM ed è più specifica dell'Imaging a tensore di diffusione (DTI)

#### **DIAGNOSI E MONITORAGGIO**

##### ***Monitoraggio terapeutico del Tecfidera***

Questo studio, combinando le tecniche di citofluorimetria e spettroscopia di massa, ha analizzato la popolazione cellulare del sangue periferico di persone con SM in trattamento per un anno con Tecfidera (dimetil fumarato) farmaco orale proposto per la SMRR. Questo studio dimostra l'effetto di del Tecfidera in vivo su sottopopolazioni cellulari del sangue periferico, e dinamiche di comunicazione cellula-cellula. L'utilizzo di tecnologie combinate potrà portare al monitoraggio della risposta ai trattamenti nella SM.

##### ***Analisi di risonanza magnetica***

##### ***Analisi delle lesioni corticali con risonanza magnetica a 7 Tesla***

Questo studio presentato dal gruppo di Harvard ha analizzato le lesioni corticali, tramite confronto con analisi della sostanza grigia che appare normale in SMRR, SM secondariamente progressiva (SMSP) e controlli sani, utilizzando la risonanza magnetica a 7 Tesla. In particolare i ricercatori hanno visto sostanziali differenze nel gruppo SMSP rispetto alle SMRR nella sostanza grigia che appare normale, zona normalmente poco studiata.

##### ***Analisi di risonanza della sostanza grigia del midollo spinale***

Un altro studio ha analizzato la sostanza grigia ma in differente sede. Un gruppo di

ricerca di San Francisco ha infatti studiato l'atrofia della sostanza grigia nel midollo spinale nelle SMRR e nelle SMPP e ha osservato che la sostanza grigia del midollo spinale è severamente colpita in entrambe le forme di SM rispetto alla sostanza bianca e correla con la disabilità clinica.

##### ***Nuove tecniche di risonanza magnetica***

Durante il Congresso sono state discusse nuove tecniche avanzate di risonanza magnetica tra cui la tecnica NODDI, presentata da un gruppo di Londra, che dimostra l'aumento della specificità della risonanza magnetica a diffusione con validazione istologica. I ricercatori hanno dimostrato che questa tecnica può essere applicata alla sclerosi multipla ed è più specifica dell'Imaging a tensore di diffusione (DTI). Questi dati andranno confermati e sarà importante valutare se correlano con i dati clinici.

##### ***Outcomes e misura della disabilità clinica***

##### ***Correlazione tra disabilità riportata dal paziente e EDSS***

Per determinare la correlazione tra disabilità riferita dal paziente e la misura clinica determinata dal medico, valutata tramite il punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS), i ricercatori di questo lavoro hanno utilizzato il test 'Single-question patient-reported disability' che presenta 8 'step' che descrivono lo stato di malattia in relazione alla percezione del paziente sulla

sua possibilità di muoversi in autonomia o con ausili. I risultati hanno mostrato che questo test correla con l'EDSS e quindi suggeriscono che è uno strumento altamente efficiente, affidabile e conveniente per la valutazione della disabilità in ambito clinico e di ricerca in quanto mostra un'eccellente correlazione con il punteggio 'gold standard' dell'EDSS.

##### ***Valore predittivo del NEDA***

In questo studio hanno valutato il valore predittivo del NEDA a 6 anni. Il NEDA (nessuna evidenza di attività della malattia) è costituito da una serie di parametri per valutare l'evoluzione della malattia e l'effetto complessivo del trattamento nella SMRR. Obiettivo dello studio è stato esplorare il valore predittivo di NEDA-3 e NEDA-4 nei pazienti con SMRR. Il NEDA-3 è di solito definito da 3 criteri (1) nessuna attività di lesioni alla risonanza, (2) nessuna ricaduta, e (3) nessuna progressione confermata della disabilità; mentre il NEDA-4 include come quarto criterio anche la perdita annuale di volume cerebrale  $\leq -0,4\%$ , fornendo in tal modo una valutazione più completa sia dell'attività della malattia che dei danni strutturali. In questo studio di follow-up i ricercatori hanno valutato il valore predittivo di NEDA3 e NEDA 4. Quello che hanno visto è che NEDA-3 sembra meglio correlare con l'infiammazione e le ricadute mentre NEDA-4 correla meglio con le misure di volume cerebrale e con EDSS. **é**

# Istantanee dal Congresso SIN

*All'annuale appuntamento dei neurologi, AISM ha parlato di riabilitazione e cure integrate.*

*Per cambiare concretamente la vita delle persone con SM*

*G.G.*

Le malattie neurologiche in Italia hanno un impatto sempre più profondo nella vita di tante persone: si stima che ci sia 1 milione di casi di demenza, di cui 600 mila colpiti da Malattia di Alzheimer; 930 mila sono le persone che, a causa di un ictus, vivono con invalidità; 250 mila i nuovi casi di ictus cerebrale ogni anno; 240 mila i pazienti affetti da Morbo di Parkinson. E le persone con SM sono almeno 75 mila. Come si affronta tutto questo, con quali prospettive? Se ne è parlato al 46esimo Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN), svoltosi a Genova dal 10 al 13 ottobre. Riprendiamo qui alcune istantanee di quanto è emerso riguardo alla presa in carico, alla cura e alla ricerca sulla sclerosi multipla.

## **Una 'rivoluzione terapeutica' in atto**

Sintetizzando le novità proposte sulla SM, il professor Gianluigi Mancardi (Università di Genova), Presidente del Comitato scientifico del Congresso SIN, ha affermato: «Negli ultimi anni lo sviluppo delle terapie nella sclerosi multipla (SM) ha avuto una accelerazione formidabile. Alle terapie iniettive, a disposizione da circa venti anni e dall'alto profilo di sicurezza per il paziente, si sono affiancate le terapie orali, ormai diventate un'arma terapeutica molto utilizzata per il loro facile uso, nonostante alcuni possibili rischi, anche di infezioni da agenti virali. Più di recente si è andata confermando la grande efficacia di alcuni far-

maci immunosoppressivi come l'Alemtuzumab (Lemtrada). Di questi periodi, infine, sono le notizie legate a Ocrelizumab, nuovo anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro i linfociti B che nello studio Oratorio di fase III, presentato al Congresso ECTRIMS 2015, ha dimostrato per la prima volta di avere un impatto sulle forme primariamente progressive di SM, per le quali sinora non esistono terapie efficaci. Non va dimenticato, infine, che nel 2015 sono stati pubblicati studi che dimostrano come nei casi più aggressivi e maligni, e non sensibili alle comuni terapie, l'intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche possa essere una opzione terapeutica di eccezionale efficacia».

Rimandando all'articolo di pagina 29 per quanto riguarda Ocrelizumab, approfondiamo ora alcune delle novità e le riflessioni presentate al Congresso SIN.

## **Trattamenti Immunomodulanti**

### **Interferoni e Peginterferoni**

Peginterferone Beta 1 A è una soluzione iniettabile sottocute ogni due settimane, per un totale di 26 iniezioni sottocute all'anno. Il professor Diego Centonze (Università Tor Vergata, Roma) ha spiegato che «il meccanismo della pegilazione permette di aumentare l'emivita del farmaco e di ridurre la degradazione enzimatica, facendo così diminuire la produzione di anticorpi neutralizzanti diretti contro l'interfe-

rone. Con peginterferone beta 1-a si assiste inoltre a una maggiore persistenza dell'effetto clinico»: aumenta cioè l'esposizione al principio attivo rispetto al trattamento con iniezioni ogni due giorni, mentre dagli studi si dimostra che la sicurezza e gli effetti collaterali del trattamento rimangono simili agli altri interferoni. Dopo la recente approvazione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a giugno 2015[1], il nuovo farmaco in questi mesi viene progressivamente inserito nei prontuari terapeutici regionali. In alcune Regioni, come il Lazio, viene già prescritto.

## **Nuovi dati su Alemtuzumab**

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, approvato dall'EMA in data 12 settembre 2013 e recentemente pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 82 del 9-4-2015, per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Viene somministrato per infusione con 12 mg/giorno, somministrata in 2 cicli di trattamento. Il ciclo iniziale di trattamento prevede 12 mg/giorno per 5 giorni consecutivi, mentre il secondo ciclo, somministrato a distanza di 12 mesi dal primo, prevede 12 mg/giorno per 3 giorni consecutivi. «Gli ultimi dati presentati dall'estensione a cinque anni dello studio registrativo – ha ricordato durante il Congresso il professor Paolo Gallo (Università degli Studi di Padova) – dimostrano che per cinque anni il 90% dei pazienti trattati non ha avuto bi-

### Sarà importante indagare come la riabilitazione interagisca con i trattamenti farmacologici e con le nuove tecniche di stimolazione cerebrale



sogno di richiamo di terapia e rimangono in stato NEDA (No Evidence of Disease Activity). Spegnerendo l'infiammazione in modo pressoché totale, inoltre, diversi hanno recuperato in parte il livello di disabilità che avevano acquisito». Poiché questo trattamento può determinare la formazione di autoanticorpi e un aumento del rischio di malattie autoimmuni mediate, compresi la porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), disturbi della tiroide o, raramente, nefropatie, è necessario che i pazienti siano sottoposti a un programma di monitoraggio.

#### **AISM a SIN: «La riabilitazione è una terapia e cambia la storia quotidiana della SM»**

Poiché il trattamento della SM passa non solo per i farmaci, ma sempre di più anche per un'adeguata riabilitazione, al Congresso SIN AISM ha proposto un workshop scientifico centrato sulla «neuro-riabilitazione» che mette al centro «la persona e le cure integrate».

Luca Prosperini (Università La Sapienza – Dipartimento Neurologia e Psichiatria Ospedale Sant'Andrea –, Roma), vincitore del Premio Rita Levi Montalcini 2015, ha evidenziato che «in una recente revisione della letteratura scientifica sulla riabilita-

zione, sono stati individuati 16 studi secondo i quali la riabilitazione motoria e cognitiva innesca un cambiamento funzionale e strutturale della plasticità cerebrale, con una correlazione diretta tra quanto una persona migliora funzionalmente dopo il trattamento e quanto migliora anche la funzionalità e la struttura cerebrale misurata attraverso risonanza magnetica».

La professoressa Matilde Inglese (Mount Sinai School of Medicine, New York) ha presentato le diverse tecniche con cui la ricerca svolta con risonanza magnetica sta 'imparando' a evidenziare i cambiamenti introdotti dalla riabilitazione. Inglese ha mostrato come «sia soprattutto una riabilitazione attiva, orientata a compiti precisi e ad alta intensità» a ottenere i migliori risultati.

La via per una riabilitazione efficace come una vera e propria terapia è dunque tracciata, ma la meta è ancora da conquistare. Matilde Inglese, infatti, ha concluso il suo intervento ricordando come «bisogna ancora verificare su studi più ampi, eseguiti con gruppi di controllo, quale sia la durata e l'intensità ottimale di un trattamento; bisogna identificare quali sono i predittori su chi risponderà meglio ai trattamenti ed effettuare nuovi studi in particolare sulle per-

sone con forme progressive di SM, coloro che forse hanno più necessità di interventi riabilitativi adeguati. Infine, sarà importante indagare come la riabilitazione interagisca con i trattamenti farmacologici e con le nuove tecniche di stimolazione cerebrale». Durante il workshop i ricercatori della Fondazione di AISM, Giampaolo Brichetto e Andrea Tacchino, hanno presentato interessanti sviluppi di progetti di ricerca che l'Associazione sta realizzando nel campo del monitoraggio della malattia attraverso le applicazioni mobili come smartphone e tablet (Mobile Healthcare) e nella messa a punto di applicazioni innovative per effettuare a domicilio una riabilitazione cognitiva intensiva, che si calibra progressivamente sulla risposta fornita da ciascuna persona e, dunque, consente di personalizzare ciascun trattamento in vista di una maggiore efficacia.

La ricerca in neuroriabilitazione, come sta avvenendo per le terapie farmacologiche, sta dimostrando dunque che la personalizzazione, il corretto monitoraggio, la capacità di anticipare le scelte terapeutiche ed effettuare adeguati esercizi e trattamenti terapeutici neuroriabilitativi il più precocemente possibile possa essere un punto di svolta nella cura della SM. **É**

Per approfondimenti su ALEMTUZUMAB e PEGINTERFERONE, vedi i rispettivi Dossier su [www.aism.it](http://www.aism.it).

#### **Bibliografia**

1. GU Serie Generale n.148 del 29-6-2015

# Ocrelizumab: i risultati

*L' anticorpo monoclonale riduce significativamente la progressione della disabilità nella SM primariamente progressiva*

*Elena Boccerani*

L'azienda farmaceutica Roche ha annunciato alla stampa e alla comunità scientifica i risultati di uno studio di fase III, denominato ORATORIO condotto su 732 persone con SM primariamente progressiva (SM-PP). Lo studio – randomizzato, in doppio-cieco, multicentrico – ha valutato l'efficacia e la sicurezza del farmaco sperimentale ocrelizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato, nelle forme primariamente progressive di SM attualmente ancora orfane di terapie.

L'azienda in precedenza aveva già svolto due studi di fase III – noti come OPERA I e OPERA II – in cui aveva già osservato risultati positivi dell'ocrelizumab sulle forme recidivanti-remittenti di SM.

In occasione del trentunesimo Congresso del Comitato europeo per la terapia e la ricerca sulla sclerosi multipla – ECTRIMS, che si è svolto dal 7 al 10 ottobre a Barcellona, Roche ha spiegato che lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario, dimostrando che il trattamento con ocrelizumab ha ridotto significativamente la progressione della disabilità. Tuttavia i risultati definitivi dello studio non sono ancora stati oggetto di pubblicazione scientifica: Roche ha fatto sapere che a inizio 2016 comunicherà i dati degli studi (ORATORIO, OPERA I e II) alla Food and Drugs Administration (FDA) e all'European Medicines Agency (EMA) per ottenere l'autorizzazione del farmaco sia al trattamento delle forme progressive sia delle recidivanti-remittenti.

## Lo studio

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato sperimentale progettato per colpire in maniera selettiva i linfociti B CD20+, un tipo specifico di cellule immunitarie che si ritiene svolgano un ruolo chiave nel danno alla mielina e all'assone che si osserva nella SM e che determina disabilità.

La terapia con ocrelizumab consiste in 600 mg somministrati ogni sei mesi tramite due infusioni endovenose ciascuna da 300 mg a due settimane l'una dall'altra. Secondo quanto reso noto dall'azienda che ha condotto lo studio, ORATORIO ha raggiunto l'obiettivo (endpoint) primario dimostrando che riduce in maniera significativa del 24 per cento rispetto a placebo ( $p=0,0321$ ) il rischio di progressione della disabilità clinica, rilevata con EDSS (Expanded Disability Status Scale) e confermata dopo almeno 12 settimane. Inoltre, ocrelizumab è stato superiore al placebo nel ridurre del 25 per cento il rischio di progressione della disabilità clinica confermata dopo almeno 24 settimane ( $p=0,0365$ ). Significativi anche gli esiti nel ridurre la formazione di nuove lesioni o la presenza di lesioni captanti mezzo di contrasto riscontrate con risonanza magnetica (riduzione del volume delle lesioni in T2 del 3,4 per cento contro un aumento del 7,4 per cento col placebo). Inoltre sono stati raggiunti altri endpoint secondari: la riduzione del tempo neces-

sario per percorrere una distanza di 25 piedi, equivalenti a 7,6 metri, in un tempo di 120 settimane ( $p=0,0404$ ). Ocrelizumab, infine, ha ridotto del 17,5 per cento rispetto a placebo il tasso di perdita di volume cerebrale valutato in un periodo di 120 settimane ( $p=0,206$ ).

«L'annuncio – afferma il professor Giancarlo Comi, membro del Consiglio di amministrazione della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla – offre alla comunità scientifica e alle persone con SM la notizia probabilmente più inattesa e importante: per la prima volta un farmaco dimostra un'efficacia su questa forma, con una riduzione significativa rispetto al placebo della disabilità e dell'attività di malattia riscontrata con risonanza magnetica. Alle prime analisi sembra che il farmaco sia efficace nelle persone con SM primariamente progressiva in fase non avanzata. Dunque bisognerà verificare se questa nuova proposta terapeutica possa essere utile per tutte le persone con forma primariamente progressiva». **È**

---

## Bibliografia

1. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis – Result of the Phase III, Double-blind, Placebo controlled ORATORIO Study. ECTRIMS, 2015 Oct 10, Barcellona.

# Genetica e SM

L'identificazione di varianti genetiche coinvolte nell'insorgenza della SM può portare a studiare nuovi farmaci e varianti di rischio

Elena Bocerani



**Sandra D'Alfonso**  
Membro del Comitato scientifico  
della Fondazione di AISM

**T**renta Centri SM di tutta Italia sono stati coinvolti nella realizzazione dello studio genetico multicentrico 'The burden of Multiple Sclerosis variants in continental Italians and Sardinians'<sup>[1]</sup>. Il progetto, finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, a ottobre è stato pubblicato sulla rivista 'Multiple Sclerosis Journal'.

La ricerca – coordinata dalla professoressa Sandra D'Alfonso dell'Università Piemonte Orientale-Novara e membro del Comitato scientifico FISM – ha indagato per la prima volta l'impatto dei geni di suscettibilità della SM sulla popolazione italiana continentale e sulla popolazione sarda in particolare. L'obiettivo era verificare se la diversa prevalenza della SM possa essere collegata a un patrimonio genetico particolare.

Uno studio del 2006<sup>[2]</sup> ha stimato che hanno la SM 75 persone su 100 mila persone residenti nell'Italia continentale, mentre in Sardegna sono 140 le persone con SM ogni 100.000 abitanti. Secondo uno studio più recente, la prevalenza attuale della malattia in Sardegna è salita a 224 persone con SM ogni 100 mila abitanti<sup>[3]</sup>.

Lo studio italiano ha messo a confronto il patrimonio genetico di 4.500 persone con SM con quello di 5.000 controlli sani. «Abbiamo indagato – racconta la professoressa D'Alfonso – tutte le varianti genetiche che conferiscono un rischio di SM finora riportate (107 varianti) in tutti i partecipanti allo studio, distinguendo i gruppi delle persone con SM e dei controlli sani». Per ciascun individuo è stato contato il numero di varianti di rischio presenti. I partecipanti sono poi stati suddivisi in 7 classi, caratterizzate dalla presenza di un numero crescente di varianti di rischio. «Dal confronto con i due gruppi di studio – dice D'Alfonso – emerge come in tutta la popolazione sarda, e non solo nelle persone con SM, sia mediamente presente un maggior numero di varianti di rischio rispetto alla popolazione dell'Italia continentale».

I ricercatori hanno osservato che le persone con il numero più elevato di varianti genetiche di rischio presentano un rischio fino a 12 volte superiore di sviluppare la SM rispetto agli individui con un minore numero di varianti di rischio. Dunque, lo studio conferma

il 'peso' del patrimonio genetico complessivo come 'concausa' della malattia. «Non parliamo di poche varianti – dice D'Alfonso – ma di un effetto globale, di una sorta di carico genetico (genetic burden) complessivo, che è maggiore nella popolazione generale della Sardegna e che porta tutta la popolazione sarda a un rischio più elevato e a una maggiore prevalenza della SM».

Estendendo questa osservazione anche ad altre popolazioni di origine europea, si è osservato come ci sia una correlazione tra prevalenza di malattia e carico genetico. Pertanto lo studio suggerisce che la diversa prevalenza di malattia possa essere dovuta alla costituzione genetica di ogni singola popolazione. **É**

## Bibliografia

1. N. Barizzone\*, I. Zara\*, M. Sorosina, S. Lupoli, E. Porcu, M. Pitzalis, M. Zoledziewska, F. Esposito, M. Leone, A. Mulas, E. Cocco, P. Ferrigno, F.R. Guerini, P. Brambilla, G. Farina, R. Murrù, F. Deidda, S. Sanna, A. Loi, C. Barlassina, D. Vecchio, A. Zauli, F. Clarelli, D. Braga, F. Poddie, R. Cantello, V. Martinelli, G. Comi, J. Frau, L. Lorefice, M. Pugliatti, G. Rosati, the PROGEMUS Group, the PROGRESSO Group, M. Melis, M.G. Marrosu, D. Cusi, F. Cucca\*\*, F. Martinelli Boneschi\*\* (4, 14), S. Sanna\*\* (6), S. D'Alfonso\*\*\* The burden of Multiple Sclerosis variants in continental Italians and Sardinians Multiple Sclerosis Journal 2015, Vol. 21(11) 1385-1395
2. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol 2006; 13: 700-722
3. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, Contu P. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. PLoS One. 2012;7(3):e32487.

## Il team di ricercatori

Hanno collaborato con la professoressa Sandra D'Alfonso: la dottoressa Serena Sanna (Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica - IRGB, CNR di Cagliari), il dottor Filippo Martinelli Boneschi (IRCCS San Raffaele di Milano), il professor Francesco Cucca. Delle analisi statistiche della ricerca si sono occupate la dottoressa Nadia Barizzone (Università Piemonte Orientale - Novara) e la dottoressa Ilenia Zara (CRS4, Pula e IRGB-CNR, Cagliari).

*Io sottoscritto*

NOME E COGNOME

PROFESSIONE

TELEFONO

E-MAIL

*Chiedo di ricevere gratuitamente in abbonamento postale SMéquipe all'indirizzo*

INDIRIZZO

CAP

CITTÀ

PROV.

*Sono venuto a conoscenza di SMéquipe da:*

WWW.AISM.IT

SEZIONE AISM

CENTRO CLINICO SM

PERSONA CON SM

COLLEGA

ASSOCIAZIONI DI CATEGORIA

UNIVERSITÀ

ALTRO

SE HAI BARRATO ALTRO SPECIFICA

LUOGO E DATA

FIRMA

Informativa breve e consenso al trattamento dei dati personali ai sensi del D. Lgs. 196/2003. I suoi dati saranno trattati da AISM e FISM esclusivamente per il perseguimento dei loro fini statutari, nel rispetto di quanto previsto dal D. Lgs. 196/2003. Per un'informativa completa sulle modalità di trattamento dei Suoi dati personali potrà consultare il sito AISM ([www.aism.it](http://www.aism.it)). Il conferimento dei Suoi dati personali è facoltativo. Conferendo gli stessi, presta automaticamente il consenso al loro trattamento nei limiti sopra evidenziati. Potrà in ogni caso esercitare in qualsiasi momento i diritti di cui all'art. 7 del D.Lgs. 196/2003 (diritto di accesso, cancellazione, opposizione ...) contattando AISM presso la Sede Nazionale sita in Genova, Via Operai, 40 - 16149 Genova.

***Spedire via fax al numero: 010-2713205 o compilare on line su sito: [www.aism.it](http://www.aism.it)***

*Trovo SMéquipe utile per il mio lavoro*

PROFESSIONE

MOLTO

ABBASTANZA

POCO

*Mi piacerebbe che SMéquipe trattasse i seguenti argomenti*



LUOGO E DATA

FIRMA

***Spedire via fax al numero: 010-2713205 o compilare on line su sito: [www.aism.it](http://www.aism.it)***

# SMéquipe

**il semestrale riservato agli operatori socio-sanitari**





*Questo Natale  
regala  
la solidarietà*

*Dona 2 euro per ogni stella  
aiuta la ricerca sulla sclerosi multipla*

[www.aism.it](http://www.aism.it)

**SCLE**<sup>ONLUS</sup>  
**ROSI**  
**MULT**  
**IPLA**  
associazione  
italiana

un mondo  
libero dalla SM