

*O.N.Da*

Osservatorio Nazionale  
sulla salute della Donna

# **Sclerosi multipla: una patologia femminile**



## **Indice**

- I.** Introduzione storica
- II.** Epidemiologia e clinica
- III.** Impatto sulla deambulazione
- IV.** Impatto sulla qualità di vita
- V.** Impatto socio-economico
- VI.** I bisogni insoddisfatti

*Riferimenti bibliografici*

## I. Introduzione storica

*A cura di Gilberto Corbellini*

*Professore di Bioetica e Storia della Medicina presso il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia dell'Università La Sapienza di Roma*

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria del sistema nervoso, dovuta alla distruzione della mielina dei neuroni e alla formazione di placche, che colpisce oggi circa due milioni e mezzo di persone, in prevalenza giovani e donne che vivono nelle latitudini più a nord dell'emisfero boreale.

E' difficile trovare descrizioni della malattia fino all'Ottocento, a parte alcuni casi descritti anche già nel XIV secolo nelle regioni scandinave.

La prima descrizione completa della forma clinica e delle lesioni neurologiche si deve al neurologo francese Jean-Martin Charcot, padre della moderna neurologia, che nel 1868 studiò il caso di una giovane donna con una forma di tremore particolare, mai vista prima, associata a disturbi neurologici, quali difficoltà di parola e movimenti oculari anomali. L'indagine autoptica rilevò nel cervello della donna le tipiche placche della sclerosi multipla, spiegando così la natura di altre osservazioni autoptiche rappresentate in disegni pubblicati già nel 1838. Charcot non si trattenne dal tentare alcuni trattamenti empirici, come la stricnina (che a basse dosi può funzionare da stimolo sul sistema nervoso) o iniezioni di oro e argento, all'epoca praticate per contenere il decorso neurologico della sifilide.

Alla fine dell'Ottocento, anche grazie agli studi di Walter Moxon in Inghilterra e di Edward Seguin negli Stati Uniti, la sclerosi multipla era considerata una malattia specifica, caratterizzata da sintomi neurologici peculiari, più frequente nelle donne e senza un'apparente ricorrenza familiare (ereditaria).

Grazie al perfezionamento delle tecniche istologiche, nel 1916 James Dawson descrisse all'esame microscopico del cervello di un paziente l'infiammazione circostante i vasi sanguigni e il danno alla guaina mielinica. A fronte di una descrizione già così dettagliata, in realtà si sapeva ben poco della fisiologia del cervello, per cui non si comprese il significato eziopatogenetico di tali alterazioni.

Dopo il 1925 si cominciò a conoscere i meccanismi di conduzione dell'impulso nervoso e il ruolo svolto dalla mielina, per cui si avanzò il sospetto che la sclerosi multipla fosse dovuta a qualche forma di avvelenamento o intossicazione che raggiungeva il cervello attraverso la circolazione sanguigna.

Tuttavia, nel 1935, il virologo Thomas Rivers dimostrò che si potevano indurre sintomi simili alla sclerosi multipla in animali da laboratorio, stimolando una risposta immunitaria contro la mielina e dunque precludendo alle moderne ipotesi sull'eziologia autoimmune della malattia.

Nello stesso periodo, però, alcuni esperimenti dimostrarono che, bloccando l'apporto di sangue, la mielina si deteriorava, per cui si cominciò a pensare che la sclerosi multipla fosse causata da problemi circolatori.

Nel 1946 venne fondata la Society for the Advancement of Multiple Sclerosis Research (in seguito National Multiple Sclerosis Society) per iniziativa di una paziente particolarmente motivata, Sylvia Lawrey. Grazie a un finanziamento stanziato dalla società, furono identificati specifici anticorpi nel fluido spinale dei pazienti con sclerosi multipla, confermando così il sospetto che il sistema immunitario fosse implicato nell'eziopatogenesi della malattia. Le "bande oligoclonali" divennero un prezioso strumento diagnostico.

L'influenza della National Multiple Sclerosis Society, che distribuiva importanti finanziamenti a prestigiosi ricercatori tra cui Jonas Salk e Rita Levi Montalcini, indusse il Congresso statunitense a creare nell'ambito dei National Institutes of Health il National Institute for Neurological Disorders and Stroke (NINDS).

Mentre i clinici continuavano a considerare e trattare la sclerosi multipla come una malattia circolatoria, gli avanzamenti delle conoscenze di base, molecolari e cellulari, aumentavano la confusione, sulla natura della sclerosi multipla. Perciò nel 1960 la National Multiple Sclerosis Society istituì una commissione di esperti per mettere ordine nella terminologia e negli strumenti di indagine. Furono definite le componenti del sistema nervoso colpite e redatte le linee guida per la diagnosi della malattia; venne altresì costruita una scala di livelli di disabilità. Su queste nuove basi concettuali metodologiche fu possibile avviare il primo trial clinico controllato che si concluse nel 1969, dimostrando che l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e quindi le terapie con steroidi miglioravano le condizioni dei pazienti grazie agli effetti anti-infiammatori e di soppressione dell'immunità.

La comprensione dei meccanismi immunitari, anticorpali e cellulari, implicati nell'insorgenza della sclerosi multipla, si è via via approfondita, anche grazie alla scoperta che sono i macrofagi a danneggiare la mielina e che sono le cellule T ad innescare i processi di danno cerebrale non solo a carico della mielina ma anche dei neuroni e dei loro assoni.

L'introduzione negli anni Ottanta della Risonanza Magnetica è stata fondamentale per chiarire che la sclerosi multipla è una malattia in continua evoluzione anche se i sintomi si possono manifestare solo sporadicamente. Cruciale è stato il ruolo di questa strumentazione nell'accorciare i tempi medi di diagnosi (da sette anni stimati nel 1970 a sei mesi) e tuttora ne è riconosciuta la validità per documentare l'entità dei danni e monitorare gli effetti delle terapie farmacologiche in atto.

Negli anni Ottanta c'è stata un'esplosione di trial per testare nuovi farmaci con l'introduzione nella pratica clinica di terapie in grado di controllare i sintomi, come spasticità, disturbi sessuali e della memoria. Questi trattamenti si affiancavano alla terapia fisica sempre più mirata per la riabilitazione.

Per il trattamento della sclerosi multipla è stata significativa l'introduzione, negli anni Novanta, dei beta interferoni, seguiti poi da decine di altri principi attivi alcuni entrati in commercio e altri in corso di sperimentazione.

Un'ampissima ricerca, condotta negli anni Novanta su 15000 persone, ha dimostrato che esiste una suscettibilità genetica per la sclerosi multipla; in tal senso, gli studi genomici potrebbero aprire nuove prospettive per comprenderne eziologia e patogenesi nonché per migliorare in modo decisivo le terapie farmacologiche.

## II. Epidemiologia e clinica

La sclerosi multipla (SM) è una **malattia cronica e degenerativa del sistema nervoso centrale** che nel mondo colpisce oltre 2,3 milioni di persone (1). In Italia i malati di SM sono circa 68.000 (2).

La patologia, che ha **nelle donne un'incidenza doppia rispetto agli uomini**, insorge tipicamente nella fascia di età più produttiva: il picco di incidenza più alto è, infatti, **tra i 29 e i 33 anni** (3); in questa prospettiva la SM è la causa più comune di disabilità nell'età giovanile dopo gli incidenti stradali.

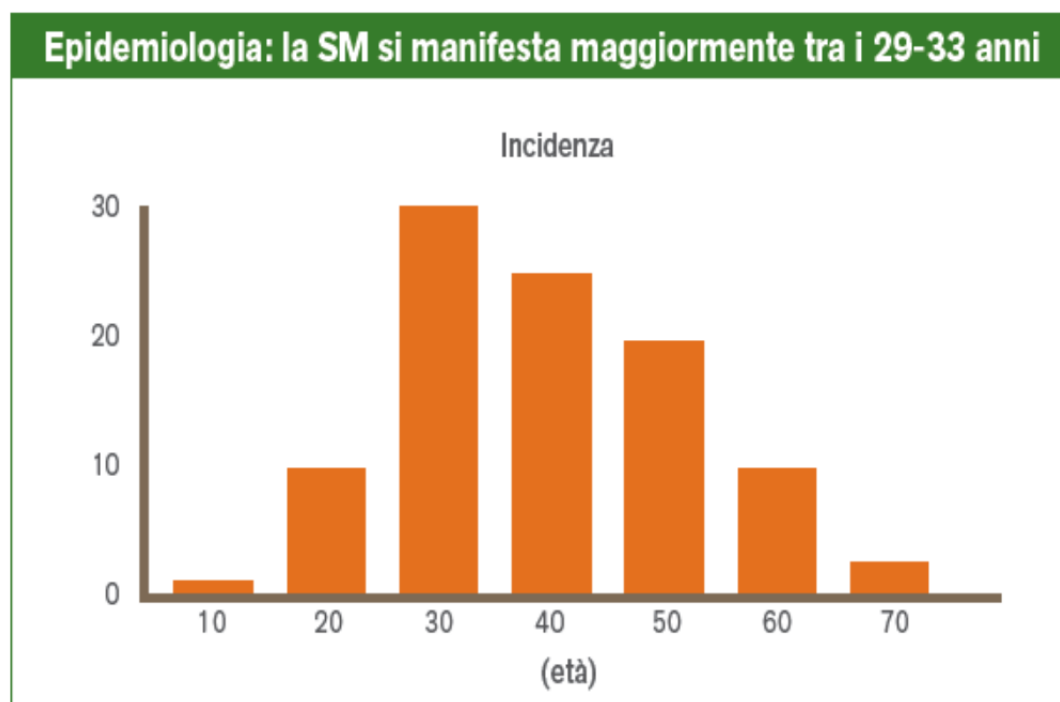


Figura 1. Fonte: Scolding e Wilkins, 2012 (4)

**Le cause della SM sono ancora sconosciute.** L'ipotesi più accreditata è che sia una patologia autoimmune che interessa le fibre nervose del midollo spinale, del tronco dell'encefalo, degli emisferi cerebrali e del nervo ottico, provocando una reazione infiammatoria nella guaina mielinica, la membrana isolante che avvolge gli assoni dei neuroni (5). La demielinizzazione compromette la conduzione degli impulsi nervosi (dapprima si verifica un rallentamento della trasmissione del segnale, poi, quando il danno diventa irreversibile, la conduzione risulta definitivamente interrotta), causando così molteplici disfunzioni neurologiche alla base dei **sintomi tipici** della malattia, rappresentati da **affaticabilità, disturbi visivi, sensitivi, motori e sfinterici**. Possono inoltre essere presenti disfunzioni cognitive e alterazioni del linguaggio.

Le aree interessate sono molteplici (da qui la definizione di "multipla") e nel tempo gli assoni colpiti dalla malattia vanno incontro a un processo di degenerazione (da cui il nome di "sclerosi") (6).

Il decorso clinico è più lungo di altre malattie croniche e invariabilmente la SM **progredisce nel tempo, determinando una disabilità crescente, quando il danno neuronale diventa irreversibile** (7).

La malattia è caratterizzata da un andamento assai variabile e anche la gravità dei sintomi è imprevedibile. Tuttavia sono state riconosciute quattro principali forme di malattia:

- *recidivante-remittente* (è la forma più comune, caratteristica dell'80% delle fasi iniziali);
- *secondariamente progressiva* (interessa il 30-50% dei pazienti);
- *primariamente progressiva* (si manifesta in circa il 10% dei casi);
- *progressiva con ricadute* (è la forma più rara: colpisce meno del 5% dei pazienti).

La maggioranza dei pazienti presenta un esordio acuto seguito da remissione, con successive ricadute. A ogni ricaduta può conseguire un recupero funzionale incompleto (8).

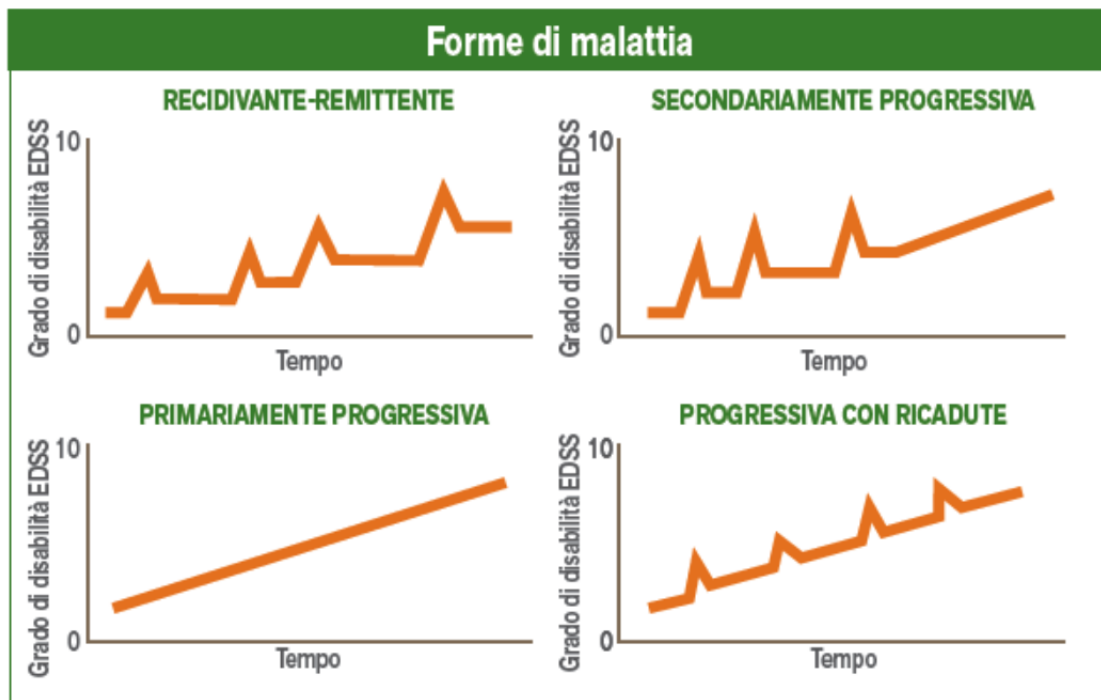


Figura 2. Fonte: Medscape Reference, 2012 (9)

### III. Impatto sulla deambulazione

Per la maggior parte dei pazienti l'espressione più impattante della SM è rappresentata dalle limitazioni del movimento, da ricondurre a debolezza muscolare, affaticabilità, scarsa coordinazione, ipertono (spasticità, rigidità) e deficit dell'equilibrio: mediamente il 75% dei pazienti affetti da SM dichiara limitazioni nello svolgere qualunque tipo di movimento e, in base alle differenti stime, **fino al 90% della popolazione colpita presenta una riduzione della mobilità clinicamente rilevabile** (10).

Deficit neurologici e sintomi di malattia possono influenzare sfavorevolmente le capacità di movimento nelle varie fasi di progressione della sclerosi multipla. La funzione motoria può subire un deterioramento a partire dagli stadi precoci di malattia, anche se a volte in modo poco percettibile all'esame obiettivo (11).

**La disabilità può evolvere in modo variabile, tuttavia è inevitabile che in un arco di tempo, talvolta di alcuni anni, le attività del paziente subiscano un declino, richiedendo via via livelli crescenti di assistenza e supporto** (12).

Esistono nella pratica clinica test che consentono di rilevare e quantificare, anche durante la fase precoce di malattia, il grado di disabilità a cui contribuisce il deterioramento della funzione motoria. Uno degli strumenti più frequentemente utilizzati è la scala di valutazione EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) che assegna un punteggio progressivo in base al grado di compromissione funzionale in un range compreso tra 0 (esame neurologico normale) e 9.5 (massimo grado di disabilità) (13).

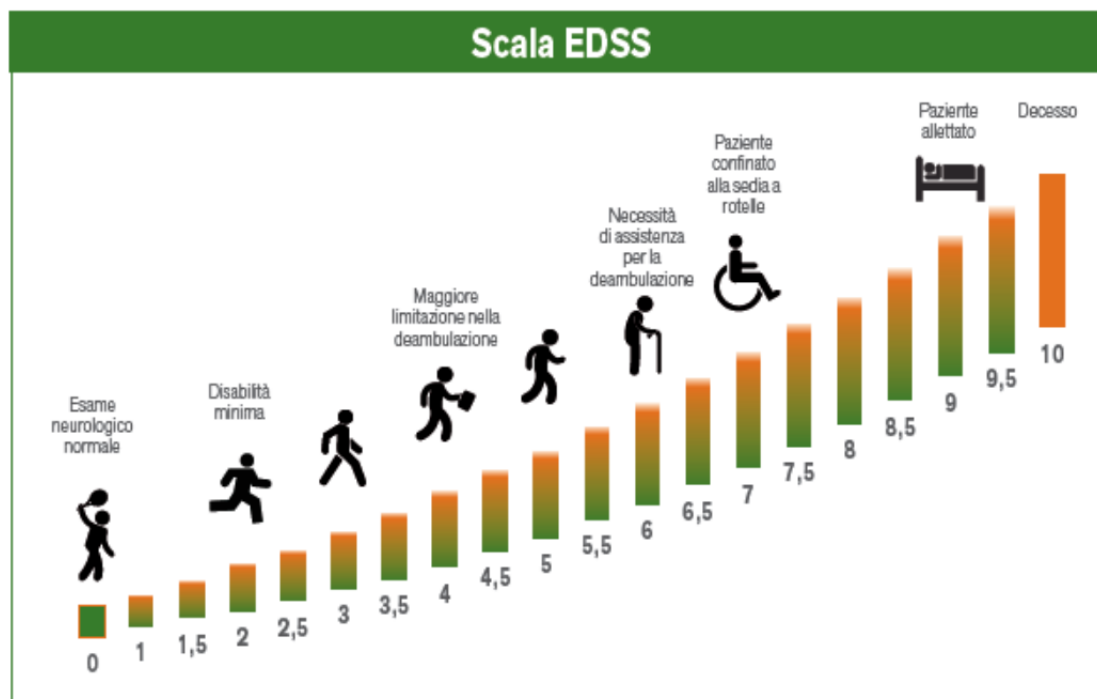


Figura 3. Rielaborato da Kurtzke, 1983 (14)

La capacità di camminare è l'aspetto più importante della capacità di movimento e **le difficoltà di deambulazione costituiscono uno dei sintomi più comuni della SM (15)**, rappresentando un elemento da considerare fin dal momento della diagnosi.

**La compromissione della capacità di camminare è la complicanza più temuta dai pazienti (16) e rappresenta un elemento fondamentale nella valutazione della gravità della malattia (17).**

**L'entità dei problemi di deambulazione si aggrava con il progredire della malattia: difficoltà motorie sono riferite da circa il 45% dei pazienti dopo un mese e dalla quasi totalità dei malati (93%) entro 10 anni (18). Fino al 25% dei pazienti diagnosticati è destinato nel tempo a ricorrere permanentemente a una sedia a rotelle (19).**

Le difficoltà di deambulazione colpiscono fra il 64 e l'85% dei pazienti (20,21) e rappresentano per 7 malati su 10 il principale problema della malattia. Queste comportano una riduzione significativa delle attività quotidiane (per 8 pazienti su 10) e conseguenze che incidono anche sulla sfera emotiva (per 2 pazienti su 3) (22).

Altra conseguenza della limitazione della capacità di movimento è la **riduzione di produttività** che provoca, in 3 casi su 4, la perdita del lavoro (23).

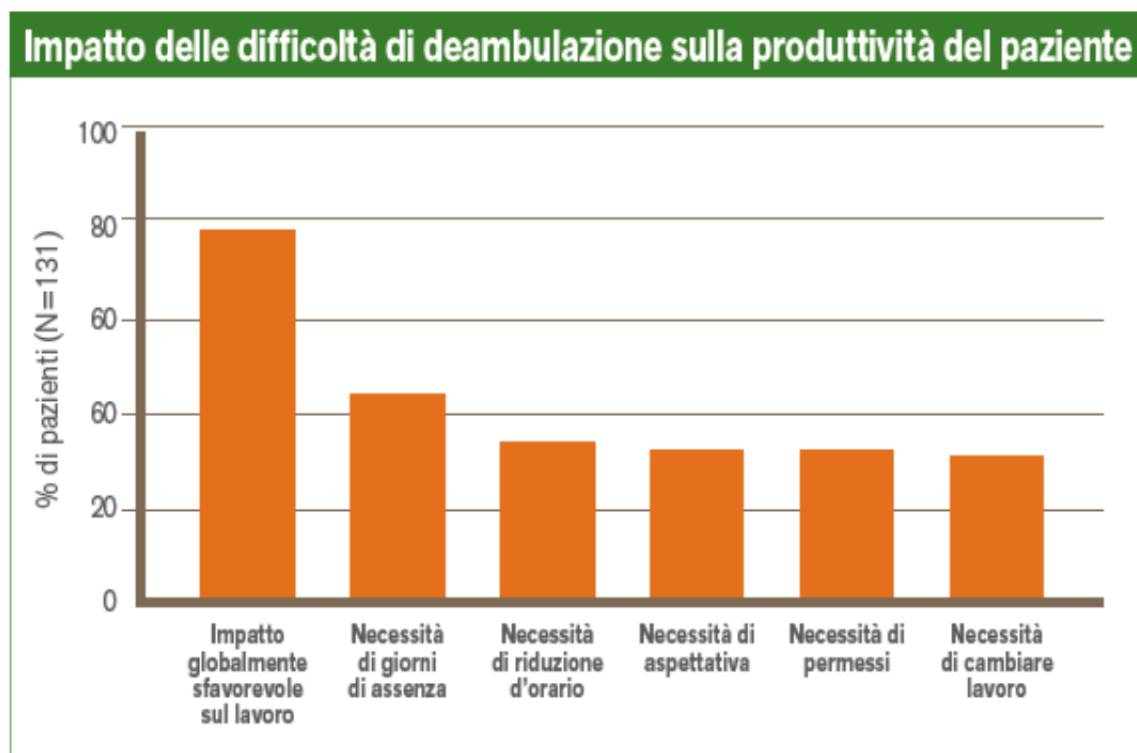


Figura 4. Fonte: Kesslerling, 2010 (24)



#### **IV. Impatto sulla qualità di vita**

E' particolarmente significativo che la SM impatti sulla qualità di vita in modo più marcato rispetto ad altre patologie.

Il carico della SM può essere espresso in termini di utilità, un indice di qualità della vita il cui valore è compreso tra 0 (morte) e 1 (piena salute). Con un valore medio di utilità pari a 0.56, la SM può essere, infatti, riconosciuta come una delle malattie croniche progressive più gravose: peggiore dell'infarto miocardico (0.61), dell'insufficienza cardiaca (0.64) del diabete (0.76) o della colite ulcerosa (0.79) (25).

**L'impatto sulla qualità di vita è strettamente correlato al grado di disabilità.** Il punteggio EDSS pari a 2, indicativo di una lieve disabilità, si accompagna a un valore medio di utilità pari a 0.7 mentre la costante necessità di supporto per la deambulazione (punteggio EDSS pari a 6.5) determina una riduzione del valore medio di utilità a 0.45. Il paziente costretto in sedia a rotelle (punteggio EDSS di almeno 7) ha un'utilità media di 0.015 e chi è costretto all'immobilità arriva a riportare valori di utilità negativi, con una media di -0.26 (26).

#### **V. Impatto socio-economico**

La SM ha costi sociali e sanitari molto elevati a fronte del crescente bisogno di assistenza. Con l'aumento della disabilità i costi tendono a crescere in modo sensibile e questo assume un ruolo significativo a livello medico-legale allorquando entrano in gioco le valutazioni sull'assistenza e le richieste da parte dei pazienti dell'invalidità civile (27).

**I costi della SM sono elevati dal punto di vista sociale e sanitario dato che la malattia è cronica e accompagna il paziente mediamente per 40 anni (28).**

I costi aumentano con l'aumentare del punteggio EDSS e dunque della disabilità (29): un paziente con un valore 6.5 comporta in media costi quasi 8 volte maggiori rispetto a un paziente con un valore pari a 1 (30).

In Italia si stima che per ogni paziente il costo annuo sia mediamente di € 38.845 (31) e che il costo annuale totale della malattia per il Servizio Sanitario Nazionale sia di 2 miliardi e 400 milioni di euro (32).

Almeno un terzo dei pazienti usufruisce di una pensione di invalidità: il 90% dei costi indiretti è rappresentato dal pensionamento anticipato (33). Nell'insieme, i costi indiretti costituiscono almeno i due terzi dei costi totali: questa voce include la perdita di produttività e le cure informali, che nel nostro Paese sono particolarmente rilevanti.

Meno sostanziali sono i costi diretti, da imputare prevalentemente al ricorso ai farmaci che modificano il decorso della malattia (34).

La diagnosi di SM non porta a un riconoscimento automatico d'invalidità. Tuttavia, la riduzione delle capacità lavorative, che si correla soprattutto alla riduzione della capacità di movimento, è alla base della frequente richiesta di invalidità civile (35).

In Italia il 25% dei malati di SM di età compresa tra 35 e 44 anni e il 65% di quelli di età pari o superiore a 45 anni non è più occupato e percepisce una pensione a seconda della propria situazione clinica, sociale e contributiva (36). L'impatto economico della disabilità sui costi del *welfare State* è quindi molto elevato.

## **VI. I bisogni insoddisfatti**

Ancora oggi si assiste a una sostanziale sottostima da parte degli operatori sanitari delle difficoltà di movimento dei pazienti affetti da SM. Il divario nella percezione di queste problematiche è probabilmente da ricondurre a un insufficiente dialogo tra medico e paziente sul tema. È inoltre radicata negli specialisti la convinzione di una scarsa efficacia degli strumenti oggi a disposizione per migliorare la mobilità (37).

Il 39% delle persone affette da SM e il 49% dei familiari che prestano loro assistenza non parlano mai o solo raramente con il medico delle difficoltà di movimento (38). Anche il monitoraggio della capacità di deambulazione non è ritenuto sufficiente; mediamente, il tempo che intercorre tra un controllo e il successivo è di 244 giorni (39).

Malgrado le innovazioni ottenute con l'avvento dei farmaci in grado di contrastare la progressione della SM, i limiti nelle capacità di movimento causano ancora una disabilità che impatta gravemente sulla vita quotidiana del paziente (40). La gestione dei problemi di mobilità riveste, poi, una particolare importanza nelle le forme progressive di SM (SMPP e SMSP).

**I problemi di mobilità necessitano di un approccio specialistico integrato al paziente (41).**

In generale, al centro del programma di intervento per le difficoltà di deambulazione vi è la fisioterapia, seguita dal ricorso a farmaci miorilassanti o dall'impiego di sostegni meccanici, come stampelle, bastone o sedia a rotelle (42).

**La fisioterapia è, senza dubbio, un fondamentale contributo rivolto ai bisogni individuali e aiuta il paziente ad adattarsi alla propria malattia; tuttavia richiede risorse importanti e costose (43) e da sola non è sufficiente a contrastare le problematiche legate al movimento in modo tale da permettere al paziente di mantenere il più a lungo possibile il proprio benessere psicofisico e la propria produttività.**

I dati di un recente studio presentati all'ultimo congresso *ECTRIMS* (Copenaghen, 2-5 ottobre 2013) e condotto su 900 pazienti affetti da SM con problemi di mobilità hanno mostrato che è possibile, attraverso un trattamento farmacologico specifico volto ad agire sui problemi di deambulazione, raggiungere significativi miglioramenti della qualità di vita, della funzionalità fisica, della capacità di svolgere le normali funzioni quotidiane con conseguente miglioramento dal punto di vista psicologico (44).

Nella prospettiva di promuovere un approccio globale alle necessità del paziente con SM, è stata recentemente promossa una Consensus Conference proprio con l'obiettivo di valutare l'esperienza e le posizioni degli esperti coinvolti nella gestione della mobilità come fattore determinante nella vita delle persone che ne sono affette. Il progetto è stato rivolto, in particolare, a definire gli strumenti più idonei ad individuare i fattori che hanno un ruolo nella conservazione e nel recupero della mobilità, da quelli prettamente clinici fino a quelli

relativi all'accessibilità dei trattamenti. Il coinvolgimento di un ampio numero di centri clinici di diagnosi e cura per la SM ha consentito di coniugare l'esperienza clinica di neurologi e fisiatristi/fisioterapisti con l'evidenza scientifica della letteratura più recente, permettendo di condividere le conoscenze pratiche di chi sottopone a trattamento un numero significativo di pazienti.

**Concludendo, la difficoltà di movimento costituisce un aspetto fondamentale nella gestione del paziente affetto da SM. Per affrontare questa sfida è oggi indispensabile un approccio integrato al paziente, che preveda l'utilizzo di farmaci specifici in associazione a interventi fisioterapici mirati (45).**

## Riferimenti bibliografici

- (1) National Multiple Sclerosis Society. Who gets MS? <http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/what-we-know-about-ms/who-gets-ms/index.aspx>
- (2) Bilancio Sociale AISM 2012
- (3) Istituto Superiore di Sanità (ISS). Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Sclerosi multipla: aspetti epidemiologici. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/sclerosi/epid.asp>. Sito visitato il 10.10.2013
- (4) Scolding N, Wilkins A. Multiple Sclerosis. Chapter 2.1. Epidemiology of SM. Oxford Neurology Library (ONL); 2012 Oxford University Press.
- (5) Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 2011; 93(1): 1–12
- (6) Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. Sclerosi multipla. Attualità e prospettive. 2011, Elsevier
- (7) Dutta – op. cit.
- (8) Canal N, Ghezzi A, Zaffaroni M. – op. cit.
- (9) Medscape Reference: Drugs, Disease & Procedures. Scaricato da <http://reference.medscape.com/features/slideshow/multiple-sclerosis> in data 12.04.2012
- (10) Panitch H, Applebee A. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis: an unmet need for a disease-specific disability. *Expert Opin. Pharmacother.* (2011) 12(10):1511-1521
- (11) Panitch H, Applebee A. – op.cit.
- (12) Panitch H, Applebee A. – op.cit.
- (13) Kurtzke JF (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)". *Neurology* 33 (11): 1444–52
- (14) Kurtzke JF. – op. cit.
- (15) Hartung HP. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 1. Healthcare professionals' perspectives. *European Neurological Review*, 2011;6(2):110–4
- (16) Kesserling J. Disease progression in multiple sclerosis. I. Impaired mobility and its impact on limitations of activities and social participation. *European Neurological Review*, 2010; 5(1): 56–60
- (17) Zappaterra F, Carassai P. La sclerosi multipla oggi e la sua valutazione medico-legale. <http://digilander.libero.it/fadange/medicina%20legale/sm.htm>.
- (18) Van Asch. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2. Patients perspectives. *European Neurological Review*, 2011;6(2):115–20
- (19) Zwibel HL. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Adv Ther.* 2009 Dec;26(12):1043-57. Epub 2010 Jan 16
- (20) Harris Interactive, National MS Society, Acorda Therapeutics. (2008) Key Findings From Two New Multiple Sclerosis Surveys. 2008. Scaricato da <http://www.nationalmssociety.org/searchresults/index.aspx?q=harris&start=0&num=20&x=29&y=16> in data 12.04.2012
- (21) Hemmet L, Holmes J, Barnes M, Russel N (2004) What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM.* 97(10): 671-676
- (22) Hartung HP – op.cit.
- (23) Kesserling J. – op. cit.
- (24) Kesserling J. – op. cit.
- (25) Kobelt G, Kasteng F. Access to Innovative Treatments in Multiple Sclerosis in Europe: A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). 2009. Ref Type: Report
- (26) Orme M et al. *Value in Health* 2007
- (27) Kobelt G, Berg G, Lindgren P et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54

- (28)La sclerosi multipla. Folder scaricato da [http://aism.it/LayoutGrid/uploads/2009042214083607\\_LA\\_SM.pdf](http://aism.it/LayoutGrid/uploads/2009042214083607_LA_SM.pdf) in data 28.04. 2010
- (29)Kobelt G, Berg G, Lindgren P et al. – op.cit.
- (30)Zwibel HL. – op. cit.
- (31)Kobelt G, Berg G, Lindgren P et al. – op. cit.
- (32)Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Scaricato da Bilancio sociale [http://www.aism.it/index.aspx?codpage=bilancio\\_sociale](http://www.aism.it/index.aspx?codpage=bilancio_sociale) in data 23.03.2012
- (33)Kobelt G, Berg G, Lindgren P et al. – op cit.
- (34)Kobelt G, Berg G, Lindgren P et al. – op cit.
- (35)Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Invalidità e handicap. Scaricato da [http://www.aism.it/index.aspx?codpage=invalidita\\_civile](http://www.aism.it/index.aspx?codpage=invalidita_civile) il 23.03.2012
- (36)Associazione Italiana Sclerosi Multipla(AISM). Guida per la valutazione medicolegale della sclerosi multipla. Scaricato da [http://www.aism.it/index.aspx?codpage=invalidita\\_civile](http://www.aism.it/index.aspx?codpage=invalidita_civile) il 23.03.2012
- (37)Hartung HP – op.cit.
- (38)Kesserling J – op.cit.
- (39)Van Asch. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2. Patients perspectives. *European Neurological Review*, 2011;6(2):115–20
- (40)Panitch H, Applebee A. – op. cit.
- (41)Panitch H, Applebee A. – op. cit.
- (42)Van Asch – op. cit.
- (43) Hartung HP – op. cit.
- (44)Macdonell R. p. 665. ECTRIMS 2013
- (45)Panitch H, Applebee A. – op. cit.