

*Il presente articolo è stato tradotto da Federica Boiani con il permesso della Transverse Myelitis Association [www.myelitis.org](http://www.myelitis.org)*

## Terapie della fase acuta: Steroidi, Immunoglobuline, Ricambio del Plasma e Ciclofosfamide

**Di B. Weinshenker, MD – Mayo Clinic College of Medicine Rochester, MN**

**Tratto da una memoria presentata nel 2004 al Rare Neuroimmunologic Disorder Symposium 2004**

**Video disponibile al seguente link:**

<http://video.google.com/videoplay?docid=-689450843387767399>

**Introduzione di Sandy Siegel Presidente della TMA:**

La prossima memoria sarà presentata dal dott. Weinshenker.

Ho conosciuto il dott. Weinshenker durante il nostro primo Convegno a Seattle ed è stato un incontro molto eccitante in quanto in quella occasione presentò i suoi primi risultati su una ricerca da lui condotta sul ricambio del plasma, terapia che ha radicalmente cambiato la metodologia di trattamento della Mielite Trasversa in fase acuta. E di questo gliene siamo grati.

Oggi il dott. Weinshenker ci parlerà delle diverse strategie di intervento terapeutico in fase acuta.

**Weinshenker:**

E' stato un anno fa ricordo molto bene perché ero contento; infatti mi accingevo a fare il mese successivo l'annuncio ufficiale dei risultati della mia ricerca ma parlarne in anticipo al convegno è stato per me come fare una sessione di prova e sono stato felice condividere l'anticipazione con la Transverse Myelitis Association (TMA).

Oggi parlerò dei trattamenti in fase acuta per la Sclerosi Multipla (SM). Innanzitutto dovremmo iniziare chiedendoci che cosa si intende per trattamento in fase acuta. Non si tratta di trattamenti finalizzati a prevenire ricadute o a ristabilire funzionalità perdute a persone con disabilità croniche ma terapie somministrate contestualmente all'esordio della malattia ed è questa la miglior possibilità che si ha di intervenire in modo efficace per prevenire la disabilità; ovviamente anche gli altri trattamenti sono altrettanto importanti, ma probabilmente quello che si fa nel mentre una persona è colpita da un episodio di demielinizzazione, come la MT, è critico. Ma definire le circostanze per le quali una terapia è efficace per un acuto attacco non ci indica le caratteristiche individuali del paziente e quale paziente risponderà alla terapia. Infatti indipendentemente dalla qualità del più recente trattamento applicabile non si hanno certezze in merito alla risposta soggettiva del paziente. Idealmente sarebbe utile sapere quale paziente risponde positivamente così da poter capire meglio il meccanismo

d'azione della terapia e fare in modo agisca meglio. Infatti, analizzando la correttezza dell'intervento e capendo come la terapia agisce meglio ci aiuta ad espandere, ottimizzare e a trovare trattamenti addizionali. Quindi, il primo quesito è la terapia somministrata è stata efficace per tutte le tipologie di episodi acuti, ma parlerò di due tipi di circostanze nella slide successiva. Quindi per il momento lasciamo da parte questo punto. Dobbiamo ora definire se si tratta di trattamenti che agiscono ripristinando le funzionalità, o proteggendo gli assoni, le cellule neurali da danni oppure o agiscono fermando l'infiammazione e sopprimendo il corso infiammatorio. Così quando vedo pazienti con un peggioramento acuto la prima domanda che mi pongo è se il paziente rientra nello scenario illustrato nel grafico a sinistra, ovvero le sue condizioni sono rimaste stabili per circa una settimana per poi aggravarsi, come accade a molti pazienti con MT e dopo essere stati trattati con steroidi permangono in una situazione stabile, ovvero non migliorano. Oppure come avviene molto spesso nei pazienti con SM, si hanno nel corso dell'anno ripetuti piccoli attacchi (come si evince dal grafico di destra) che non peggiorano nell'arco di una settimana come nei pazienti con MT, ma gradualmente. Tuttavia sebbene entrambe le modalità possano condurre a condizioni cliniche serie ci chiediamo se il trattamento nei due casi debba essere il medesimo. Intuitivamente possiamo affermare che i pazienti facenti parte della seconda tipologia, sono continuamente soggetti ad una attività patologica infiammatoria, ed in questo caso è opportuno che la terapia sia mirata a trattare e sopprimere l'infiammazione. Mentre nel primo contesto, sarà più appropriato un farmaco in grado di proteggere immediatamente le fibre neuronali danneggiate e prevenire il loro deterioramento. Tuttavia è emerso che nella prima circostanza, ovvero nel caso di un attacco di MT, la migliore strategia di intervento qualora il paziente non risponde alla terapia con steroidi, è il ricambio del plasma il quale agisce sopprimendo l'infiammazione attraverso la rimozione di anticorpi patogeni. Così potrebbe non essere così definito quale trattamento sia efficace e per quale circostanza soprattutto se ci fidiamo della pura intuizione. Lo studio dei trattamenti in fase acuta ci sta dando filo da torcere, perché generalmente gli attacchi migliorano da soli; infatti una significativa percentuale di pazienti colpiti da un grave attacco e una demielinizzazione acuta migliorano anche senza ricevere alcuna terapia. Questa è ovviamente una cosa positiva per il paziente ma non per noi medici in quanto in tal modo non siamo sicuri di essere pervenuti a qualcosa quando vediamo che il paziente migliora. A differenza della SM la quale durante la fase progressiva provoca una disabilità abbastanza prevedibile, come ad esempio l'interessamento iniziale delle gambe, poi le braccia e forse alterando alcune funzioni, abbiamo a disposizione un metodo composto per documentare la disabilità e misurare i miglioramenti, chiamato EDSS, poiché gli attacchi demielinizzanti possono interessare il midollo spinale e l'encefalo provocando una serie di alterazioni funzionali è alquanto difficile quantificarli con una singola misurazione, come l'EDSS. Sebbene pazienti con MT dichiarano di avere la MT, è necessario che i neurologi comprendano le circostanze nelle quali è avvenuto l'attacco, per esempio un attacco di mielite in un paziente con SM, sarà molto probabilmente meno severo e migliorerà da solo, quando invece avviene in un contesto di neuromielite ottica o mielite trasversa, la prognosi è molto più cauta. Così è importante per noi neurologici non solo capire che si tratta di mielite trasversa ma anche in che contesto è avvenuto l'episodio considerando tutte le tipologie di sindromi così da poter anche fare una prognosi predittiva. Stiamo imparando che la patologia e anche l'immunologia della sindrome può essere diversa in particolare in relazione alla terapia del ricambio del plasma. Vi illustrerò ora quattro terapie che rappresentano le terapie

che di norma applichiamo durante la fase acuta. La prima è la terapia con corticosteroidi, un agente farmacologico conosciuto da qualche tempo molto efficace e che generalmente costituisce il trattamento di prima elezione. Quando il paziente non risponde alla terapia con corticosteroidi, il ricambio del plasma, le immunoglobuline per via endovenosa o agenti immunosoppressivi come ad esempio la ciclofosfamide che storicamente è il farmaco maggiormente impiegato nei casi di malattie demielinizzanti.

Iniziamo a parlare dei corticosteroidi che costituiscono una terapia consolidata ed efficace. Tuttavia poiché gli attacchi spesso migliorano da soli, è emerso da una sperimentazione clinica sulla SM, che dopo tre-sei mesi di trattamento, non vi era alcuna sensibile differenza tra pazienti trattati con steroidi e non, perché molti pazienti migliorano da soli ed è stato difficile valutare la percentuale trattata mostrava differenze rispetto a quanti non erano stati trattati. Questo è stato molto importante per la successiva sperimentazione clinica sul ricambio del plasma in quanto in quel contesto ci siamo occupati esclusivamente di pazienti colpiti da un attacco severo e che non avevano risposto alla terapia con corticosteroidi. Ma se chiedete ad un qualsiasi neurologo i benefici ottenuti dalla somministrazione di corticosteroidi ad un paziente con un attacco di SM, probabilmente vi risponderà che velocizzano il recupero del paziente ma che alla fine dei sei di terapia non sembra essere così determinante, la proporzione dei pazienti che hanno migliorato è la stessa con o senza la somministrazione della terapia. Alcuni hanno valutato la dose (bassa-alta), il modo di somministrazione (orale o per via endovenosa), la durata (3-5 giorni o per 2-4 settimane), ma anche in tal caso non sono emerse differenze significative. In conclusione possiamo affermare che gli steroidi sono efficaci, costituiscono il trattamento di prima elezione, sono facili da somministrare, non ci sono dubbi che siano efficaci, abbreviano la durata degli attacchi e che certamente vale la pena somministrarli, ma nello stesso tempo è difficile affermare con sicurezza che facciano la differenza. Il ricambio del plasma, per pazienti con SM, è stato introdotto per la prima volta agli inizi degli anni 80 dal dott. Peter C. Dou di Chicago, era usata per pazienti con SM progressiva o pazienti con severi attacchi che non avevano risposto positivamente alla terapia con steroidi ma se la terapia funzionasse o meno era una questione piuttosto controversa. Furono pubblicati alcuni risultati positivi, altri negativi. Nel 1989 fu condotta una larga sperimentazione clinica in Boston, su pazienti con MS caratterizzata da attacchi acuti. Ad essi fu somministrata la corticotropina (ACTH), una forma di steroidi e cosa alquanto inusuale, furono sottoposti a terapia con ciclofosfamide, che è una forma di chemioterapia e in aggiunta a tutto questo furono casualmente scelti per ricevere in parte il ricambio del plasma ed in parte una terapia placebo. Alla fine della sperimentazione sebbene non emersero differenze sostanziali, sebbene i pazienti affetti da attacchi più severi con SM remittente recidiva, mostrarono di riportare dei benefici di poco superiori agli pazienti. All'epoca non fummo soddisfatti di quella sperimentazione, così nel 1999, facemmo una seconda sperimentazione molto selettiva su un gruppo ristretto di pazienti, 22, affetti da una malattia demielinizzante acuta molto severa, alcuni affetti da MT, altri da SM, e da una varietà di sindromi demielinizzanti, tutti erano stata sottoposti senza risultati a terapia con steroidi per almeno tre settimane. Parte dei pazienti furono sottoposti al ricambio del plasma e parte a placebo. Alla fine delle due settimane di terapia, valutammo se erano migliorati o meno e nel caso i pazienti sottoposti a terapia placebo, non presentavano miglioramenti, venivano sottoposti a terapia attiva. Sia noi medici che i pazienti eravamo all'oscuro di chi aveva ricevuto quale terapia. I risultati furono che dei pazienti sottoposti a ricambio del plasma attivo il 42% era migliorato mentre solo il 6% non aveva riportato

alcun miglioramento. Per la valutazione dei miglioramenti abbiamo ritenuto opportuno applicare un criterio piuttosto rigido in quanto non eravamo interessati a lievi miglioramenti, ma a benefici significativi, pertanto la classificazione fu fissata da miglioramenti moderati a marcati. Vi illustrerò a breve il caso di un paziente sottoposto a ricambio del plasma. Dei cinque pazienti che passarono da terapia placebo a terapia attiva, 3 di essi migliorarono in due settimane. In conclusione i risultati della sperimentazione furono piuttosto convincenti.

Vi presenterò ora un video riguardante una paziente di 49 anni, colpita da ben tre episodi di MT. Quando la visitai era al terzo attacco, probabilmente il più severo, entrambe le gambe erano gravemente interessate e presentava una paralisi degli arti inferiori quasi completa in quanto le anche non erano state interessate. La paziente non poteva sedere. Dopo due settimane durante le quali fu sottoposta a ricambio del plasma, la paziente, come si vede nel video era in grado di muovere le dita dei piedi, muovere i piedi. In altre parole rilevammo un buon recupero funzionale, se prima non poteva ora era in grado anche di alzare le gambe, piegare ed opporre resistenza. Era anche ora in grado di sollevarsi sulle punte e camminare. Un recupero di successo. Dopo tre mesi dal terzo attacco, la paziente, come si vede dal video, mantenne il recupero ottenuto benché riportasse una disabilità significativa. A lungo termine il decorso della malattia non fu buona per questa paziente, in quanto ebbe ulteriori attacchi di mielite e sviluppo la neurite ottica. Era infatti affetta da neuromielite ottica, una patologia che non conoscevamo all'epoca, ma oggi riconosciamo quei pazienti con un primo episodio di mielite trasversa ed in particolare coloro che risultano positivi ad un particolare nuovo anticorpo, sono a rischio di recidive, spero che in futuro saremo in grado di identificare preventivamente questi pazienti a rischio e introdurre terapie preventive per minimizzare l'eventualità di ulteriori attacchi e limitare i danni conseguenti.

Nel grafico sono riportati i risultati del ricambio del plasma, ottenuti tra il 1984 e il 2000. In tutto abbiamo recensito 59 pazienti e nel secondo grafico è possibile individuare che i risultati migliori sono stati ottenuti su pazienti con neuromielite ottica ( 6 su 10). Comunque tutti gli altri pazienti mostrarono dei miglioramenti in percentuale simili alla sperimentazione clinica da noi condotta (42%). Non so per quale motivo ma cinque anni fa, quando li presentai questi risultati ricevettero un intenso scrutinio. Alcuni dissero che stavo trattando persone con attacchi acuti ma non stavo facendo nulla per quanti avevano attacchi ripetuti. Personalmente sono dell'idea che sicuramente siamo preoccupati per il futuro di quanti di voi in questa assemblea sono paralizzati, ma dobbiamo in ogni caso preoccuparci di quanti sono colpiti da un attacco nell'immediato altrimenti il futuro diventa per tutti un qualcosa di relativo. La domanda è, c'è qualcun altro al di fuori della Mayo Clinic, che ha confermato i benefici del ricambio del plasma? In realtà nessun altro, all'infuori di noi, ha condotto una sperimentazione clinica controllata randomizzata. Tuttavia la pratica di sottoporre, il paziente che non risponde alla terapia con steroidi, a ricambio del plasma si è andata nel tempo consolidando. Vi presento ora il caso di un paziente, pubblicato due anni fa sulla rivista Neurology dal dott. Mao del Vermont, affetto da un evento di demielinizzazione acuta a livello encefalico. Sottoposto a steroidi inutilmente, infatti benché presentasse dei miglioramenti clinicamente non era migliorato, fu in seguito sottoposto a ricambio del plasma le lesioni si ridussero significativamente.

Vi presento ora un grafico, che illustra una serie di risultati sul ricambio del plasma ottenuti a livello europeo. Ad esempio in Spagna lo scorso anno furono pubblicati su una rivista di neurologia spagnola, risultati relativi ad 11 pazienti dei quali che illustra 9 con SM, 1 con MT e 1 con ADEM, clinicamente presentavano paraplegia, diplegia e atassia. Dopo un mese di terapia 7 su 11 hanno riportato significativi benefici. Un altro risultato che verrà pubblicato quest'anno, di autori inglesi, relativo ad un gruppo di sei pazienti (1 con NMO 1 con MT e 4 con SM) riportano che dopo il ricambio del plasma 6 su 6 hanno riportato benefici. In un altro studio condotto da autori tedeschi, su pazienti con severa Neuromielite Ottica. Pazienti generalmente con problemi di visione ad un occhio, trattati senza successo con steroidi. Nel grafico che vedete, che sarà pubblicato sulla rivista Neurology il prossimo mese, è possibile vedere che un consistente numero di pazienti dopo aver ricevuto la terapia di ricambio del plasma ha ottenuto un miglioramento della funzione visiva e lo ha mantenuto nel tempo, solo uno dopo aver riportato miglioramenti ha mostrato una regressione. Ma nell'insieme tutti hanno presentato dei benefici progressivi nel tempo ad eccezione di alcuni affetti da una imparità della visione severa che non hanno riportato alcun miglioramento. Cito ora alcuni brevi resoconti internazionali sull'applicazione del ricambio del plasma. Il primo dall'investigatore clinico spagnolo (Meca-Lallana): *l'afèresi terapeutica (il ricambio del plasma) dovrebbe essere considerata come terapia di prima elezione per quei pazienti con ricadute severe e quelle forme progressive rapide che non rispondono al trattamento con metilprednisolone per via endovenosa.* Si riferisce alla SM. Il secondo, è del gruppo britannico di Bristol (Bennetto et alii): *Il nostro studio clinico supporta l'applicazione del ricambio del plasma, in quei casi clinici di demielinizzazione severa del sistema nervoso centrali, che non rispondono al trattamento con steroidi.* Ed ancora il terzo gruppo di investigatori del Vermont (Mao- Draayer et alii) riferendosi ad un paziente: *La progressione rapida e gli esiti della risonanza magnetica del paziente indicavano che lo stesso avrebbe potuto beneficiare dal ricambio del plasma, il quale potrebbe essere utile per evitare la necessità di eseguire una biopsia encefalica.* Infine, il gruppo tedesco (Ruprecht et alii), riferendosi alla neuromielite ottica: *In conclusione siamo favorevoli all'ipotesi che il ricambio del plasma ha avuto nella nostra serie clinica effetti positivi e proponiamo una sperimentazione clinica prospettica controllata più ampia, per avere ulteriori conferme.* La mia opinione, tornando al grafico iniziale, è che personalmente userei il ricambio del plasma nel caso di un paziente con attacchi demielinizzanti acuti severi che si presentano dopo un lasso di tempo durante il quale sono rimasti stabili (grafico a sinistra).

Rimane però la questione: perché alcuni pazienti rispondono bene al ricambio del plasma ed altri no? Abbiamo visto che non esiste una via di mezzo: il paziente risponde in maniera eccellente alla terapia oppure non riporta alcun beneficio. Ciò tende ad indicare che esiste una semplice spiegazione a questo fenomeno. Abbiamo analizzato un certo numero di fattori clinici predittivi e notato che i pazienti che avevano perduto completamente i riflessi non avevano risposto alla terapia, inoltre le donne non hanno risposto positivamente al pari degli uomini (non comprendiamo ancora il perché); inoltre, non è sembrato aver alcun peso l'intervallo di tempo intercorso tra l'esordio dell'attacco e l'esecuzione del trattamento (ovviamente è meglio intervenire tempestivamente ma abbiamo avuto casi di pazienti trattati tre mesi dopo l'attacco che hanno risposto ugualmente bene).

Una risposta chiarificatrice è pervenuta da uno dei miei colleghi la dott.ssa Lucchinetti che lavora insieme con il dott. Keegan, che ha analizzato pazienti affetti da SM sottoposti

a biopsia encefalica, classificandoli in tre diversi gruppi patologici. In particolare quelli appartenenti al secondo gruppo, ovvero con una forma di SM associata con una deposizione di anticorpi nell'endefalo (anche forma di SM mediata da anticorpi) hanno tutti risposto bene alla terapia. Al contrario, i pazienti appartenenti agli altri due gruppi, fortunatamente con forme meno comuni di SM, non hanno riportato miglioramenti. Di conseguenza è emersa l'importanza di individuare quei pazienti con una sindrome mediata dagli anticorpi, che sembra essere comune in quei pazienti affetti da una sindrome acuta. Mi accingo rapidamente a concludere questa mia memoria, accennando alla terapia con immunoglobuline per via endovenosa (IGEV) il cui meccanismo di azione è multiplo: si legano ad anticorpi che potrebbero essere deleteri, interferiscono con la funzione dei macrofagi, che sono le cellule più comuni nelle infiltrazioni infiammatorie, si legano ai componenti del complemento, si legano alle cellule B e incrociandosi ne provocano la morte. Sappiamo inoltre da studi clinici controllati da noi condotti che le immunoglobuline, come l'interferone, nei casi di SM recidiva remittente riducono gli attacchi e il numero delle lesioni; sappiamo anche da uno studio clinico europeo che le immunoglobuline non sono efficaci nei casi di SM secondaria progressiva. Non disponiamo di sperimentazioni cliniche sulle SM. Esistono poco numerose recensioni di ricerche cliniche relative a persone con ADEM, alcuni delle quali definirei affette da mielite trasversa, ma spesso definita come una forma limitata di ADEM, i quali dopo essere stati trattati con steroidi senza successo, hanno invece risposto positivamente alla terapia con IGEV. Ritengo quindi che la terapia IGEV possa essere considerata come una terapia alterativa al ricambio del plasma. E con questo intendo testarla ma non ritenerla un trattamento di prima elezione in quanto per la IGEV non disponiamo di sufficienti dati clinici pari a quelli relativi al ricambio del plasma. Come già menzionato, la ciclofosfamide è stata impiegata come trattamento standard nello studio clinico controllato condotto dal dott. Weiner nel sul ricambio del plasma, nel 1999. In realtà nessuno la impiega nel caso di attacchi acuti. L'uso della ciclofosfamide è controverso nel caso di SM progressiva. Questo è probabilmente imputabile al fatto che la SM progressiva è piuttosto eterogenea, ci sono pazienti con SM progressiva primaria o secondaria che degenerano a causa di un cedimento graduale delle fibre, altri invece che presentano una forma infiammatoria della malattia caratterizzata da una rapida degenerazione, a volte definita come SM transitoria. Un numero di studi limitati in questo tipo di pazienti selezionati, sembrano riportare una stabilizzazione o un miglioramento dalla somministrazione della IGEV e sebbene trattasi di studi clinici non controllati, sono a mio avviso da ritenersi comunque attendibili.

In conclusione, abbiamo bisogno di metodi migliori per definire la SM acuta e capendo il meccanismo di quest'ultima potremo capire meglio come i trattamenti che somministriamo agiscono. Per esempio agiscono sopprimendo la malattia, agendo sull'infiammazione o proteggono alcune funzione mediante la neuroprotezione. I corticosteroidi costituiscono la terapia standard di prima elezione. Nel caso il paziente non risponda alla terapia con steroidi, suggeriamo il ricambio del plasma. E per quelle forme fulminanti rapide di SM, la migliore terapia attualmente disponibile, è quella immunosoppressiva con ciclofosfamide.

Grazie per l'attenzione.

**DECLINAZIONE DI RESPONSABILITA'**

La TMA non approva nessuna delle terapie, dei farmaci e dei prodotti riportati in questo documento. Le informazioni fornite hanno scopo puramente informativo. Si raccomanda ai lettori di consultare sempre e in ogni caso il proprio medico specialista curante riguardo alle terapie e ai farmaci menzionati.