



## Premessa

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

# TERAPIE ACUTE PER LA SCLEROSI MULTIPLA E PER ALTRI DISORDINI NEUROIMMUNI

di Brian Weinshenker, MD, FRCP

Mayo Clinic College of Medicine

Rochester MN

Adattato da una memoria presentata al convegno Rare Neuroimmunologic Disorder del 2004.

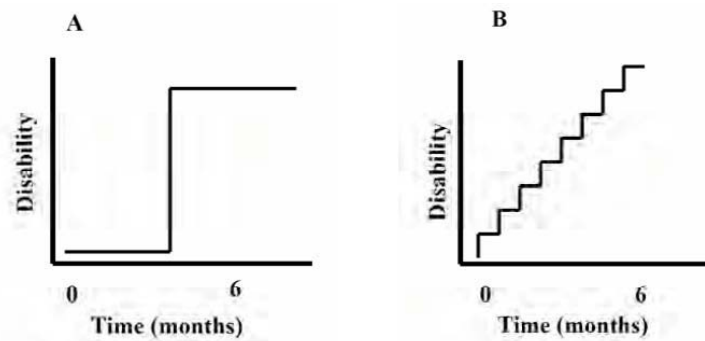
Questo articolo si propone di illustrare le terapie in fase acuta per la Sclerosi Multipla (SM) e altri disordini neuroimmunologici. Innanzitutto, che cos'è un trattamento acuto? I trattamenti acuti, non sono quei trattamenti usati per prevenire ulteriori attacchi o per ristabilire le funzioni di persone con disabilità croniche. I trattamenti acuti vengono somministrati nel corso di un attacco di SM, il che probabilmente rappresenta la migliore opportunità di intervento efficace per prevenire eventuali disabilità. Ovviamente, anche gli altri trattamenti sono molto importanti ma quello che di corretto facciamo allorquando una persona manifesta un attacco acuto demielinizzante ed in particolare nel caso specifico di un attacco di Mielite Trasversa (MT) dalla quale spesso non ci si riprende spontaneamente, è assolutamente critico.

Ancora oggi, non siamo in grado di definire le circostanze nell'ambito delle quali le terapie per un attacco acuto sono efficaci. Le caratteristiche

individuali di un paziente non ci indicano chi risponderà positivamente al trattamento somministrato in fase acuta. Indipendentemente dalla validità, i trattamenti acuti non funzionano su tutti i pazienti. Idealmente, vorremmo capire quali pazienti ne traggono beneficio in quanto ciò potrebbe darci indicazioni relative all'azione terapeutica. Quando si è a conoscenza dell'azione terapeutica si è in grado di trattare in maniera mirata i pazienti che rispondono positivamente e anche di ottimizzare il trattamento stesso e considerare trattamenti addizionali basati su un meccanismo di azione simile.

E' opportuno stabilire se questi trattamenti agiscono direttamente sugli assoni (le cellule dei nervi) proteggendole dalla lesione o ripristinandone la funzionalità o se la loro azione consiste in un meccanismo anti-infiammatorio mediante il quale viene bloccata o soppressa una attività infiammatoria in atto.

### SM Catastrofica: Sottotipi



Questo grafico illustra due diverse circostanze cliniche. Nel primo caso (grafico A), le condizioni del paziente peggiorano in maniera acuta. Precedentemente, le condizioni di questi pazienti possono essere state stabili per poi nell'arco di una settimana degenerare in una grave deficienza neurologica; è questo il caso di molti pazienti affetti da mielite trasversa molti dei quali sebbene sottoposti ad un regime terapeutico con steroidi continuano a manifestare deficienze significative. Nel grafico B, il paziente nel corso dell'anno è colpito da ripetuti attacchi di piccola entità. Questo è ciò che comunemente avviene nei malati di SM. Sia che un paziente degenera in un periodo di tempo breve (come nel caso della MT) sia che ci sia un periodo di graduale peggioramento (come nel caso della SM) i risultati potrebbero essere seri.

I trattamenti dovrebbero essere in entrambi i casi gli stessi? Intuitivamente sì, nel caso di pazienti affetti da una attività infiammatoria in atto (Grafico B – SM); i trattamenti terapeutici che sopprimono l'infiammazione dovrebbero essere i più efficaci. Nei pazienti colpiti da una degenerazione rapida (Grafico A – MT) l'intuizione potrebbe indurci a pensare che un trattamento che un trattamento di protezione immediata delle fibre nervose lesionate e di prevenzione dalla degenerazione sia l'approccio terapeutico migliore. La risposta non è necessariamente semplice. Sembra che nei casi di MT di rapida degenerazione e qualora sussista un fallimento della terapia steroidea, l'plasmaferesi terapeutica o ricambio del plasma sia la strategia migliore la quale consiste

nella rimozione degli anticorpi patogenici che causano l'infiammazione.

Non è stato facile valutare l'efficacia dei trattamenti acuti perchè gli attacchi acuti spesso migliorano autonomamente. Anche tra pazienti colpiti da un attacco severo con demielinizzazione acuta, una percentuale significativa di essi migliora anche senza che venga somministrata alcuna terapia. Ovviamente questo è un fatto positivo che però rende più difficile il compito di stabilire, se il miglioramento del paziente è dovuto alla terapia somministrata. Nella forma di SM progressiva, esiste una progressione della disabilità prevedibile. In genere, avviene prima un interessamento degli arti inferiori, poi di quelli superiori e successivamente un eventuale coinvolgimento della funzione cognitiva. Possiamo usare una misurazione composta chiamata EDSS (Scala di Invalidità Espansa) usata spesso nella SM per documentare e misurare i miglioramenti. Nel caso di attacchi demielinizzanti acuti, le deficienze neurologiche sono più diversificate e non è semplice quantificarle con una misurazione singola come nel caso dell'EDSS.

Sebbene un paziente potrebbe dire "Ho la mielite" secondo la prospettiva di uno specialista neurologo è importante capire il contesto nell'ambito del quale avviene "mielite". Una mielite (attacco infiammatorio al midollo spinale) che avviene in un contesto di SM è spesso molto meno severo e probabilmente molto più prone a migliorare autonomamente. Quando invece la mielite ha luogo in un contesto di neuromielite ottica o di mielite trasversa idiopatica, la prognosi è più

cauta. Per noi medici non è importante soltanto formulare una diagnosi certa di mielite trasversa ma anche capire il contesto generale della malattia. Conoscere il tipo di patologia ci permette da una indicazione sulla prognosi futura. Stiamo imparando che la patologia e l'immunologia possono essere diverse specialmente se riferite a terapie che includono il ricambio del plasma.

Vi illustrerò 4 trattamenti acuti che rappresentano i trattamenti principali che applichiamo nella nostra struttura in fase acuta. Il primo trattamento presentato è quello che prevede l'uso di corticosteroidi. Abbiamo usato questi farmaci per qualche tempo; sono molto efficaci ed in genere costituiscono per noi la terapia di prima scelta. Quando non si ottengono risultati con i corticosteroidi, eseguiamo il ricambio del plasma, immunoglobuline per via endovenosa o agenti immunosoppressivi, come la ciclofosfamide (storicamente il farmaco maggiormente usato nelle malattie demielinizzanti).

I corticosteroidi sono farmaci consolidati, la cui efficacia è ampiamente riconosciuta. In base a sperimentazioni cliniche multiple, a distanza di 3-6 mesi, la maggioranza dei pazienti migliora con o senza corticosteroidi. Perciò quando si osservano tutti i pazienti affetti da attacchi demielinizzanti, è difficile dimostrare che la percentuale dei pazienti trattati con steroidi è in qualche modo diversa da quelli non trattati con steroidi. Senza dubbio gli steroidi diminuiscono gli attacchi ma è difficile dimostrare se è grazie ad essi che si ottengono i migliori risultati di recupero. E' questo un punto importante. Quando abbiamo condotto uno studio sul ricambio del plasma, non abbiamo esaminato tutti i pazienti. Abbiamo, ammesso solo quei pazienti con attacchi severi e sui quali il trattamento con steroidi non aveva prodotto alcun risultato. Il ricambio del plasma (PLEX) è stato inizialmente applicato nei primi anni 80 su pazienti affetti da SM, dal dott. Peter Dau di Chicago. All'epoca, il ricambio del plasma veniva eseguito principalmente su pazienti affetti da SM progressiva e anche su un numero limitato di pazienti colpiti da attacchi severi che non hanno risposto positivamente alla terapia steroidea e la sua efficacia è stata oggetto di controversia. Alcuni risultati pubblicati erano positivi mentre altri negativi. Nel 1989 fu condotta

una ampia sperimentazione multicentrica controllata (Weiner e coautori Neurology 1989). Tutti i pazienti esaminati avevano avuto attacchi acuti di SM e tutti erano stati sottoposti ad una terapia con steroidi (adenocorticotropina - ACTH) e a ciclofosfamide (chemioterapico). Generalmente presso la nostra struttura non somministriamo entrambi questi farmaci. In più, sempre nell'ambito della sperimentazione del 1989, i pazienti furono scelti a casaccio per ricevere ricambio del plasma reale o simulato. Non ne scaturirono differenze convincenti tra pazienti che avevano realmente ricevuto un ricambio del plasma e non, benché venne rilevato tra i pazienti affetti da attacchi di SM più gravi (remittente-ricidiva) un modesto beneficio.

La nostra opinione fu che questa sperimentazione non chiariva l'efficacia dell'plasmaferesi terapeutica di conseguenza, la Clinica Mayo iniziò uno studio randomizzato, doppio cieco, incrociato, controllato con simulazioni sui fallimenti delle terapie steroidee. La PLEX fu studiata come terapia a se stante e non fu combinata con altre terapie. Si è trattato di una sperimentazione molto selettiva che ha incluso 22 pazienti, tutti affetti da una acuta e severa malattia demielinizzante. Nella sperimentazione abbiamo incluso una varietà di sindromi demielinizzanti. Alcuni pazienti erano affetti da SM, altri da mielite trasversa e altri ancora da una variante della SM chiamata virus di Marburg; si tratta di un tipo di SM che si presenta sotto forma di una larga lesione cerebrale simile ad un tumore. Tutti i pazienti del trial non avevano risposto positivamente alla terapia con steroidi. Dopo almeno tre settimane di trattamento, non avevano mostrato segni di miglioramento. I pazienti furono scelti a casaccio per essere sottoposti ad un regime terapeutico di ricambio del plasma reale o simulato, della durata di due settimane. Una volta terminato il ciclo terapeutico, abbiamo verificato se effettivamente si erano verificati dei miglioramenti e nei casi con esito negativo abbiamo spostato i soggetti al gruppo sottoposto al trattamento opposto. Sino al completamento della sperimentazione, i pazienti non sono stati messi al corrente del tipo di trattamento ricevuto.

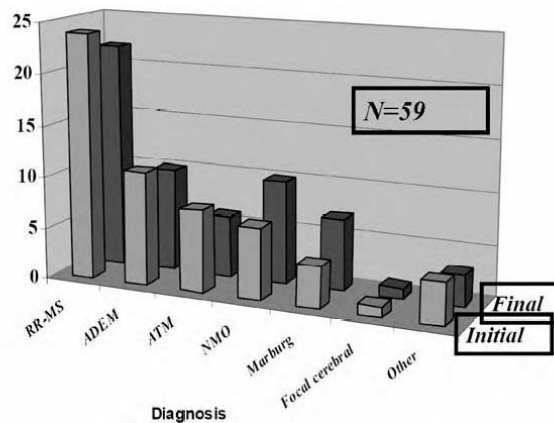
Alla fine della sperimentazione, abbiamo rilevato che il 42% dei pazienti sottoposti ad plasmaferesi

terapeutica aveva riportato dei miglioramenti, mentre tra coloro che non era stati sottoposti a detto regime ma ad una simulazione, solo il 6% aveva dato segni di miglioramento. Abbiamo definito una misura per la remissione piuttosto severa. Non eravamo interessati a miglioramenti di lieve entità. Abbiamo richiesto al fine di contrassegnare i miglioramenti nell'ambito di una deficienza prestabilita, l'ausilio di un moderatore. Avevamo cinque pazienti che stavano ricevendo un trattamento terapeutico simulato e che non mostravano segni di miglioramento. Questi pazienti furono spostati nel gruppo opposto dopo due settimane e iniziarono così a ricevere una terapia attiva. Ovviamente, per via del modo con cui era stata pianificata la sperimentazione, non eravamo al corrente di chi stava ricevendo cosa. Dopo due settimane, tre dei cinque pazienti sottoposti realmente al trattamento attivo, mostrarono dei segni di miglioramento. Ciò costituiva una evidenza

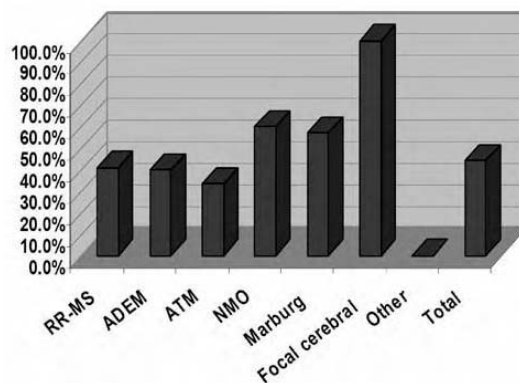
dell'efficacia dell'plasmaferesi terapeutica. Tutti i pazienti che nell'ambito di questa sperimentazione avevano riportato miglioramenti li hanno mantenuti nel tempo.

Il grafico sottostante, rappresenta l'esperienza da noi maturata alla Clinica Mayo, sull'plasmaferesi terapeutica; tra il 1984 e il 2000 abbiamo esaminato 59 pazienti. Il grafico identifica le diagnosi di pazienti che sono stati sottoposti presso la clinica Mayo ad plasmaferesi terapeutica. Tra questi la diagnosi più comune era SM remittente-ricidivante. Al secondo posto in ordine di ricorrenza c'era l'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) seguita dalla mielite trasversa acuta (ATM) e dalla neuromielite ottica (NMO). Le rimanenti categorie di malattie demielinizzanti comprendevano un numero di pazienti assai inferiore.

#### Diagnosi di Pazienti trattati con Ricambio del Plasma 1984-2000



#### Incidenza dei pazienti con miglioramenti da moderati a ottimi



Delle quattro diagnosi più comuni, trattate presso la Clinica Mayo, hanno dato la migliore risposta alla PLEX i pazienti affetti da NMO; il 60% dei pazienti (6

su 10) hanno mostrato miglioramenti da moderati a ottimi. Tra le altre categorie diagnostiche, le quali erano principalmente pazienti non inclusi nella nostra

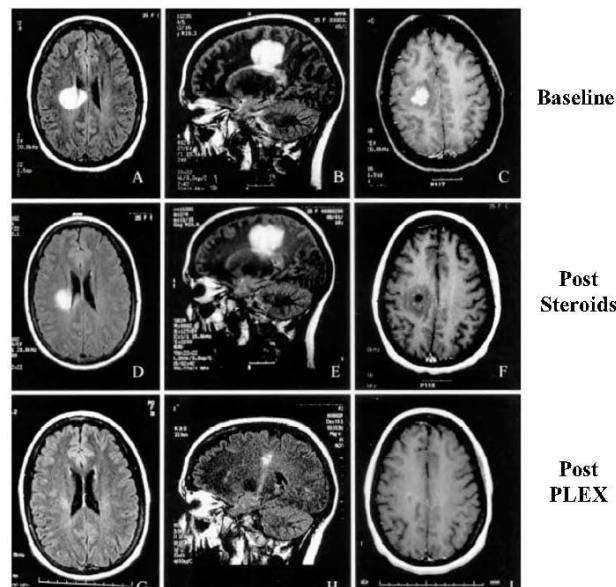
sperimentazione, i risultati migliori all'plasmaferesi erano ricorrenti (42%) tanto quanto era risultato dalla nostra sperimentazione. Alcuni sono dell'opinione che i pazienti inclusi in una sperimentazione generalmente rispondono meglio alle terapie rispetto a quanti sono seguiti all'esterno presso strutture sanitarie tradizionali.

La nostra esperienza all'esterno ha rispecchiato quanto emerso nell'ambito della sperimentazione da noi condotta.

I risultati della nostra sperimentazione clinica sono stati attentamente scrutinati e hanno suscitato preoccupazione. Uno dei problemi sollevati è relativo al fatto che trattando un attacco acuto mediante plasmaferesi terapeutica non si fa azione di

prevenzione contro possibili ricadute. La mia risposta a questa problematica è che mentre ci preoccupiamo del futuro che attende una persona colpita da un attacco severo la nostra preoccupazione immediata si concentra sull'evento acuto e su come mitigare al meglio il danno causato dall'attacco.

Precedentemente, non erano mai stati condotti studi randomizzati e controllati a conferma dei benefici che derivano dalla terapia del ricambio del plasma. Tuttavia, c'è stata gente che ha adottato un paradigma terapeutico usando il ricambio del plasma in caso di attacchi acuti e fallimento della terapia steroidea. Un gruppo dell'Università del Vermont ha pubblicato un report sull'esperienza fatta con un paziente (Mao-Draayer e coautori *Neurology* 2002; 59:1074-77).



Mao-Draayer et al. *Neurology* 2002; 59: 1074-77.

Il team del Vermont esaminò i test per immagini; il paziente presentava evidenze di una demielinizzazione a livello cerebrale acuta. Venne così sottoposto ad un terapia steroidea, l'ampiezza o la perdita di colorazione della RMN migliorò ma il paziente non

mostrava segni di miglioramento clinico e la sua lesione era sempre di dimensioni enormi. Così venne sottoposto per due settimane ad un ciclo di ricambio del plasma e dalla RMN risultò che la lesione stava sostanzialmente migliorando.

## Ricambio del Plasma: Ulteriore Esperienza Internazionale

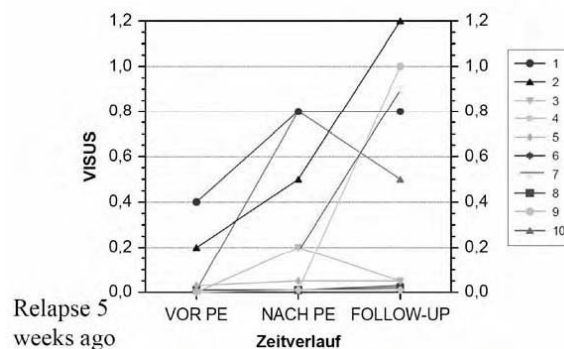
Author	N	Exchanges	Diagnosis	Syndrome	Response	EDSS	
						Baseline	Improvement
Bennetto (UK); J Neurol 2004	6	5 (3-5)	MS 4; ATM1; NMO 1	quadriplegia 2; paraplegia 3; cerebellar 1	6 of 6	7.5 (6.5-9.5)	1.5 (0.5-4.5)
Meca-Lallana (Spain); Rev Neurol 2003	11	6	MS 9; ADEM 1; TM 1	paraplegia 8; ataxia 4; dysphagia 3	7 of 11 improved in first month	6 (5-8)	1.5 (0-8)
Ruprecht (Germany); Neurology 2004	10	5 (3-5)	RRMS 4; CIS 6	ON 10	7 of 10		logmar 0.2; 2 lines of VA

La tavola soprastante sintetizza una serie di articoli medico-scientifici relative alla pratica dell'plasmaferesi terapeutica (PLEX). I primi risultati furono pubblicati su *the Journal of Neurology* da un gruppo capeggiato dal dott. Neil Scolding (*J Neurol* 2004 251: 1515) di Bristol (Gran Bretagna). Il report riporta i risultati relativi a sei pazienti che furono sottoposti ad plasmaferesi terapeutica. Un paziente era affetto da mielite trasversa, uno da neuromielite ottica e quattro da sclerosi multipla. Venne ritenuto che sei su sei pazienti riportarono rilevanti miglioramenti. Il grado di miglioramento espresso in termini di EDSS (Scala di Invalidità Espansa) variava da 0.5 a 4.5).

I risultati di uno studio su undici pazienti condotto in Spagna dal dott. Meca-Lallana e coautori su furono pubblicati su la *Rivista de Neurologia* 2003; 37: 917. Nove dei pazienti esaminati erano affetti da SM, uno da MT e uno da ADEM. Come spesso avviene per questo tipo di malattie, i pazienti soffrivano di paraplegia, atassia e disfagia. Degli undici pazienti sottoposti ad plasmaferesi, sette riportarono nell'arco di un mese sensibili miglioramenti.

Uno studio sul trattamento di 10 pazienti affetti da una grave forma di neurite ottica, condotto in Germania (*Neurology* 2004; 63: 1081) ha mostrato una simile percentuale di successo.

### La Plasmplasmaferesi nella neurite ottica grave



Si trattava di pazienti affetti da una forma grave di NO generalmente privi della vista ad uno dei due occhi. Questi pazienti furono sottoposti, senza risultati, ad un regime terapeutico a base di steroidi. Il grafico soprastante illustra come dopo il ciclo di plasmaferesi, una buona parte di pazienti ha riportato un miglioramento della funzionalità visiva e alla fine del ciclo terapeutico tutti hanno mantenuto gli effetti migliorativi raggiunti. Alcuni pazienti, colpiti dalle deficienze più severe, non riportarono miglioramenti. Ovviamente, come sopramenzionato, anche studio

condotto presso la nostra Clinica (Mayo) abbiamo avuto dei casi di soggetti che non hanno riportato alcun giovamento dall'plasmaferesi.

Che cosa hanno riportato questi investigatori sull'esperienza avuta riguardo l'plasmaferesi terapeutica? Il dott. Meca-Lanna è dell'opinione che "nei casi clinici caratterizzati da gravi ricadute e nelle forme di SM a progressione rapida che non rispondono alla terapia con metilprednisolone, il ricambio del plasma dovrebbe essere considerato il

trattamento di prima scelta"(Revista de Neurologia 2003; 37: 917-926).

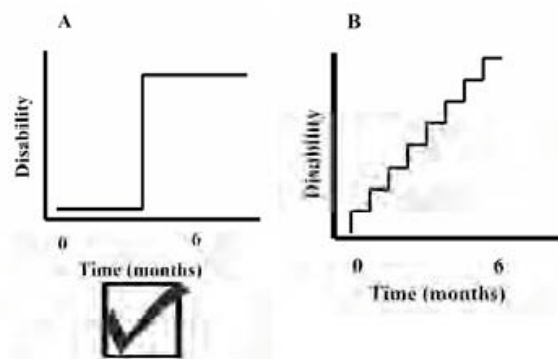
"Il nostro studio sostiene l'uso della terapia del ricambio del plasma in quei casi severi di demielinizzazione steroidei-intensiva del sistema nervoso centrale" è stata la conclusione del gruppo di Bristol (J. Neurology 2004).

Il dott. Panitch del gruppo del Vermont pubblicò la seguente dichiarazione:"La risposta clinica e quella risultante dalla RMN riscontrata nei pazienti ci ha portato a considerare il ricambio del plasma non soltanto una terapia benefica ma anche un potenziale strumento diagnostico che potrebbe permettere di evitare la necessità di eseguire esami istologici del tessuto cerebrale" (Neurology 2002; 59: 1074-77). Le

conclusioni del dott. Panitch in merito alla possibilità di evitare la necessità di eseguire una biopsia cerebrale vanno al di là di quanto io stesso potessi immaginare. Secondo l'ipotesi del dott. Panitch se il paziente risponde alla terapia di ricambio del plasma, questo prova che sta demielinizzando (infiammazione).

In merito allo studio condotto dallo stesso gruppo sulla neurite ottica il dott. Ruprecht e il suo team affermano testualmente: "In conseguenza della serie di casi clinici esaminati presso la nostra struttura, siamo di favorevoli all'ipotesi che il ricambio del plasma possa avere effetti terapeutici positivi e ci riproponiamo al fine di indirizzare tale ipotesi, di condurre uno studio controllato prospettico su un campione di pazienti più ampio "(Neurology 2004; 63: 1081).

### SM Catastrofica: Sottotipi



Sulla base dei dati disponibili, userei il ricambio del plasma su un paziente affetto da un attacco acuto severo (A) al contrario su un paziente affetto da una malattia infiammatoria in corso caratterizzata da attacchi continui di piccola entità (B) applicherei una terapia finalizzata a sopprimere il corso infiammatorio.

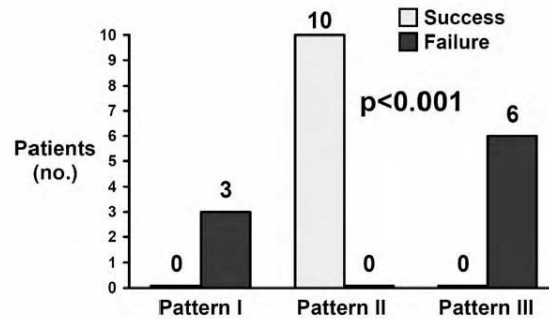
Perché alcuni pazienti rispondono all'plasmaferesi terapeuti e altri no? Sembra non esserci una via di mezzo: o si perviene ad una risposta terapeutica eccellente oppure non si ottiene alcun miglioramento. Questo risultato tende a suggerire l'esistenza di una semplice risposta al quesito posto. Non abbiamo rilevato alcuna risposta terapeutica parziale o una serie di risposte grado diverso; questo potrebbe suggerire una spiegazione più complessa o addirittura

multi-fattoriale. Ad oggi gli indici predittivi di risposta terapeutica sono di debole valenza. Abbiamo svolto delle indagini su un numero di predittori clinici e abbiamo osservato che i pazienti che a causa della malattia avevano perduto i riflessi sono pervenuti ad una scarsa risposta terapeutica. Abbiamo anche rilevato che le donne rispetto agli uomini rispondono positivamente in numero inferiore. Non sono in grado di dare una spiegazione a questo. La tempistica di trattamento non ha mostrato di essere rilevante ai fini della predizione della risposta terapeutica. Anche l'intervallo di tempo tra l'attacco e l'inizio del trattamento plasmaterico non è apparso essere rilevante ai fini della risposta del paziente alla terapia. Abbiamo preso in considerazione l'ipotesi che se trattato tempestivamente un paziente potrebbe

rispondere meglio alla terapia di ricambio del plasma rispetto ad un altro trattato dopo giorni o settimane dall'evento. In realtà, benché possa esserci in quest'ultima affermazione un fondo di verità, abbiamo

visto pazienti migliorare anche quando sottoposti ad plasmaferesi a distanza di tre mesi da un attacco. Ma questa non era una spiegazione esaustiva.

**Grafico: Confronto tra risposta e patologia**



Una risposta chiara al quesito è stata formulata da una mia collega, la dott.ssa Lucchinetti la quale insieme a me e al dott. Keegan lavora alla Clinica Mayo. La dott.ssa Lucchinetti ha esaminato i casi clinici di pazienti affetti da SM sottoposti alla terapia di ricambio del plasma e ad esami istologici cerebrali e classificandoli in tre diverse tipologie patologiche in funzione delle modalità di progressione della SM. La colonna II rappresentata nel grafico soprastante, è associata ad una deposizione di anticorpi nel cervello. Tutti i pazienti facenti parte di questo gruppo ossia affetti da quella forma di SM mediate da anticorpi, hanno risposto positivamente alla terapia del ricambio del plasma. Nessuno dei pazienti facenti parte degli altri due tipi ha risposto positivamente. Fortunatamente, queste forme di SM sono meno comuni. La tipologia II sembra essere molto predittiva sulle aspettative di risultato del trattamento di ricambio del plasma. Da ciò emerge ancora una volta quanto è importante individuare le forme di SM mediate da anticorpi. Tanto che questo sembra lo scenario che spesso ricorre quando si ha a che fare con casi di SM particolarmente acuti e aggressivi.

La prossima terapia che andrò ad illustrare è quella delle immunoglobuline per via endovenosa (EVIG). L'azione della EVIG si esplica in numerosi maniere tra le quali sono comprese proprietà di accoppiamento con altri anticorpi che potrebbero essere deleteri e accoppiamento e interferenza funzionale con i macrofagi. Nelle infiltrazioni infiammatorie, i

macrofagi sono tra le cellule più comuni. Sappiamo che essi si accoppiano con i componenti dei complementi. Inoltre, si legano anche alle cellule-B e forse attraverso un legame incrociato

provocandone la morte. Sappiamo da uno studio controllato hce come nel caso dell'uso dell'interferone, la terapia EVIG riduce gli attacchi e nei casi di SM remittente-ricidiva, il numero delle lesioni evinte da RMN. Un recente studio clinico europeo ha dimostrato che la terapia EVIG non è efficace nei casi di SM secondaria. Sull'uso della EVIG per il trattamento della SM ancora non sono state condotte sperimentazioni cliniche. Ci sono molti report aneddotici di pazienti affetti da ADEM che non hanno risposto alla terapia con steroidi ma che hanno invece beneficiato dalla somministrazione della terapia EVIG. Personalmente ritengo che alcuni di questi pazienti con diagnosi certa di ADEM in forma limitata siano in realtà affetti da MT. Sarebbe interessante considerare la EVIG come una terapia alternativa al ricambio del plasma, ma sarà necessario testarla prima di poterla accettare. Fino a quando non sarà effettuato al riguardo uno studio comparativo, non raccomando l'impiego della EVIG come terapia di prima scelta; abbiamo dei dati che possono dimostrare l'efficacia della terapia del ricambio del plasma.

Come menzionato in precedenza, la ciclofosfamide era usata come trattamento standard per gli attacchi in

tutti quei pazienti facenti parte del gruppo di sperimentazione controllata sul ricambio del plasma condotto da dott. Weiner e dal suo team nel 1999. Le

evidenze cliniche sull'uso della ciclofosfamide in casi di attacchi acuti di SM, sono scarse ed infatti questo tipo di terapia viene raramente usato.

### Studi sulla Ciclofosfamide per il trattamento della SM a progressione rapida "di Transizione

#### Cyclophosphamide Studies in Rapidly Progressive "Transitional" MS

Author	Year	N	Dose	Concomitant Drugs	Results
Weinstock-Guttman	1997	17	500 mg/m <sup>2</sup> X5 days	IVMP, MTX/MP/IFN	13/9 stable or improved at 12/24 months
Khan	2001	14	1000 mg/m <sup>2</sup> monthly	Dexamethasone	14 stable at 6/18 months
Patti	2001	10	500-1500 mg/m <sup>2</sup> q month X18	IFNB	10 improved and almost attack free

L'uso della ciclofosfamide per la SM progressive ha una storia controversa in parte probabilmente dovuta al fatto che la SM progressiva è una patologia eterogenea. Alcuni pazienti affetti da SM progressiva primaria o secondaria, degenerano a causa della graduale demielinizzazione delle fibre nervose, altri pazienti sembrano essere colpiti da un rapido peggioramento della malattia in forma infiammatoria spesso chiamata SM di transizione. Un certo numero di studi clinici relativamente piccoli su gruppi di pazienti selezionati affetti da SM a progressione rapida di transizione, che da esame RMN con mezzo di contrasto di amplificazione (gadolinio) hanno mostrato numerose lesioni e beneficiato enormemente dalla terapia con ciclofosfamide; le condizioni di un'alta percentuale di pazienti sono risultate migliorate e maggiormente stabili. Tuttavia, si tratta di studi clinici non controllati (senza un gruppo di pazienti di controllo); ciò nonostante sono credibili e coerenti alla mia personale esperienza.

neuroimmuni, concentrandomi sul terapia di ricambio del plasma. In conclusione abbiamo bisogno di modi migliori per definire che cosa intendiamo con SM acuta e di capire meglio i meccanismi ad essa implicati. Queste conoscenze ci permetterebbero di comprendere meglio l'efficacia e l'effettiva azione delle terapie somministrate. Questi farmaci agiscono sopprimendo l'attività patologica e l'infiammazione, migliorando la funzionalità dei nervi o prevenendo la morte delle cellule nervose (p.es. neuro protettivi)? I corticosteroidi rappresentano la terapia di prima scelta per la cura degli attacchi infiammatori. Se esiste un attacco refrattario agli steroidi (ossia se la terapia con steroidi fallisce) suggeriamo come alternativa il ricambio del plasma. In quei casi a rapido peggioramento, SM fulminante ( il cui grado di peggioramento è illustrato nei precedenti grafici relativi al paziente B), l'immunosoppressione con agenti tipo la ciclofosfamide o il mitoxantrone è probabilmente la migliore strategia terapeutica attuabile.

Ho rivisitato quattro trattamenti per la cura di attacchi infiammatori acuti di SM e di altri disordini

#### **DECLINAZIONE DI RESPONSABILITA'**

**La Transverse Myelitis Association TMA non approva nessuna delle terapie, dei farmaci e dei prodotti riportati in questo documento. Le informazioni fornite hanno scopo puramente informativo. Raccomandiamo i lettori di consultare sempre e in ogni caso il proprio medico specialista per le terapie e i farmaci menzionati.**