



# ***“Focus on sclerosi multipla: il Farmacista del SSN tra clinica, terapia e innovazione”***

Palermo, 7 maggio 2015

**Diagnosi della malattia: dal riconoscimento alla conferma**

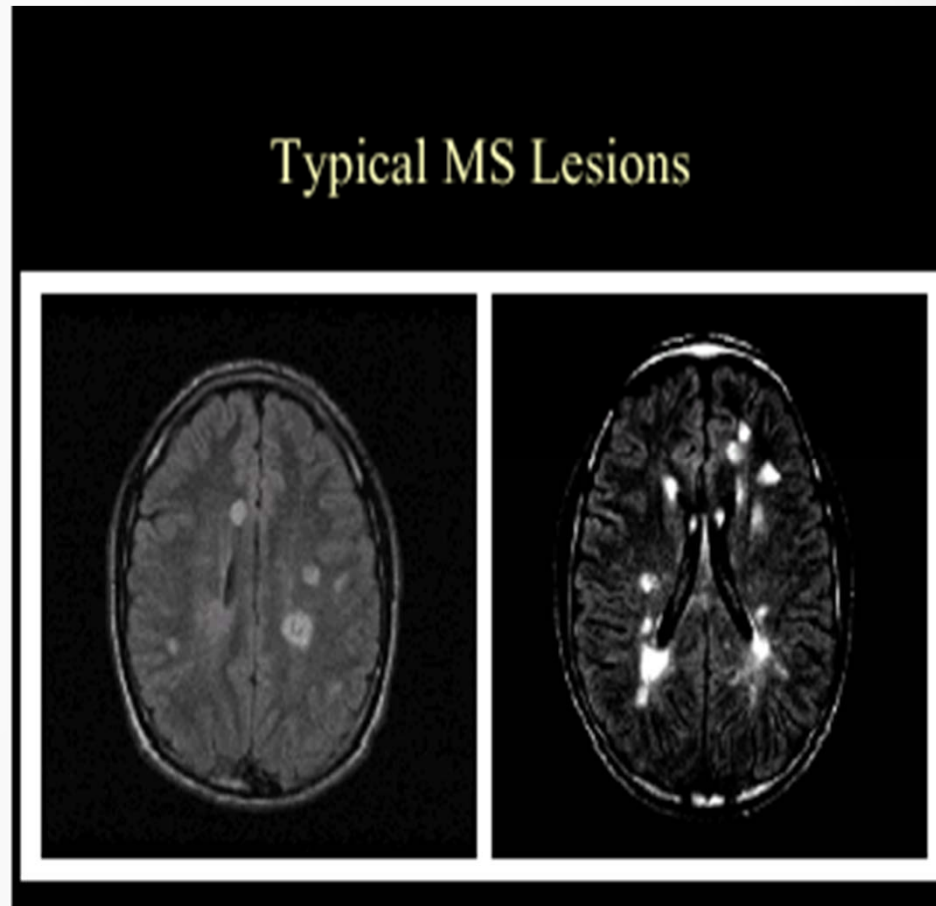
**Dr. Salvatore Cottone  
A.O.O.R. Villa Sofia-Cervello**



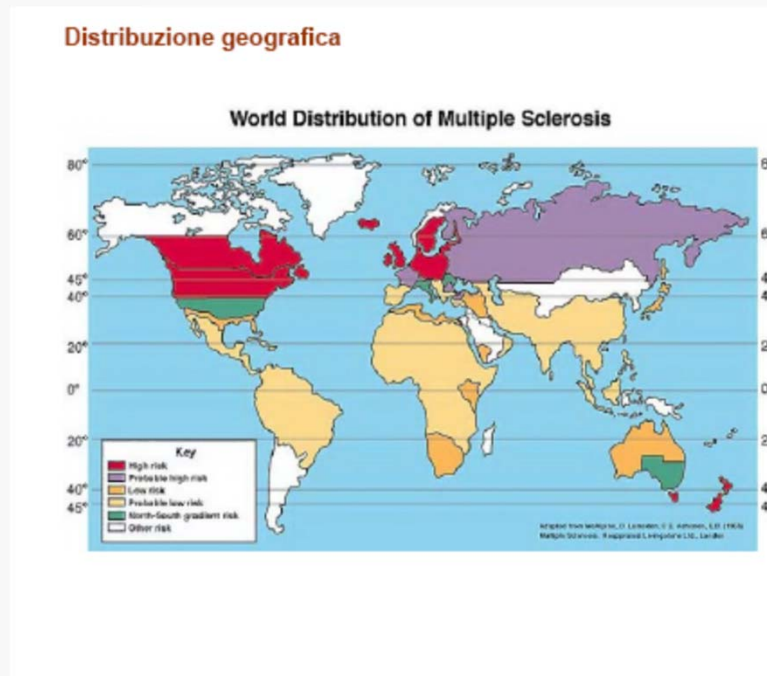
**La Sclerosi Multipla (SM) è la seconda più comune causa di disabilità neurologica nei giovani adulti, dopo i traumi da incidenti stradali, dal forte impatto sociale ed economico sia per i pazienti e le famiglie che per i sistemi socio-sanitari.**

**E' la più importante malattia infiammatoria demielinizzante e degenerativa del giovane adulto e la piu' frequente patologia autoimmune del sistema nervoso centrale.**

- Dal punto di vista neuropatologico reperto peculiare è il riscontro di multiple aree di demielinizzazione nella sostanza bianca e grigia del SNC, caratterizzate da variabile grado di infiltrato infiammatorio, demielinizzazione, danno assonale e gliosi reattiva



# MS INCIDENCE



- **PEAK ONSET 20-40 YEARS OF AGE**
- **70% BETWEEN AGES 21-40**
- **RARELY PRIOR TO AGE 10 OR AFTER AGE 60**
- **F>M (2:1)**
- **WHITE > NON- WHITE (2:1)**
- **MORE FREQUENT IN POPULATIONS NATIVE TO AREAS FURTHER AWAY FROM THE EQUATOR**

# LA FREQUENZA DELLA SCLEROSI MULTIPLA IN ITALIA

- **Prevalenza media: 90-95 /100.000**
- **Incidenza media: 3/100.000**
- **68.000 malati**
- **Prevalenza media regionale: 1/1000  
(in Sardegna 1:700)**
- **Ogni anno 1800 nuovi casi**
- **F/M: 1.4/1 (1955) >>>>2.3/1 (2000)**

# I COSTI DELLA SCLEROSI MULTIPLA IN ITALIA

- **1.2 miliardi di euro/anno.**
- **39.000 euro/anno/paziente.**
- **Costi sanitari diretti: 30%.**
- **I costi diretti dei pazienti con frequenti ricadute sono 3,5 volte più elevati rispetto ai pazienti senza riacutizzazioni di malattia.**
- **Più del 50% dei costi totali della SM sono attribuibili a meno del 20% dei malati (più gravi).**

Despite extensive research, we still don't know what causes MS

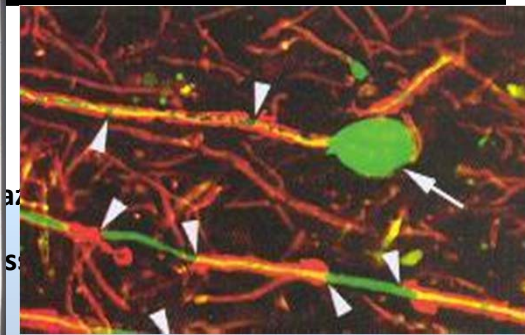
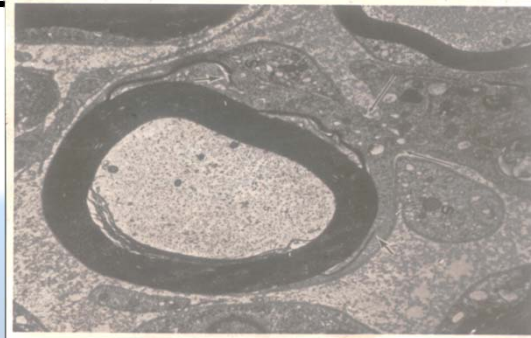
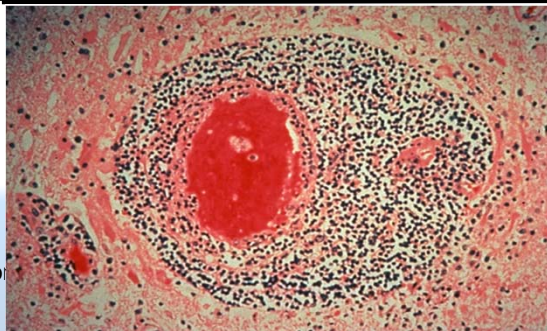
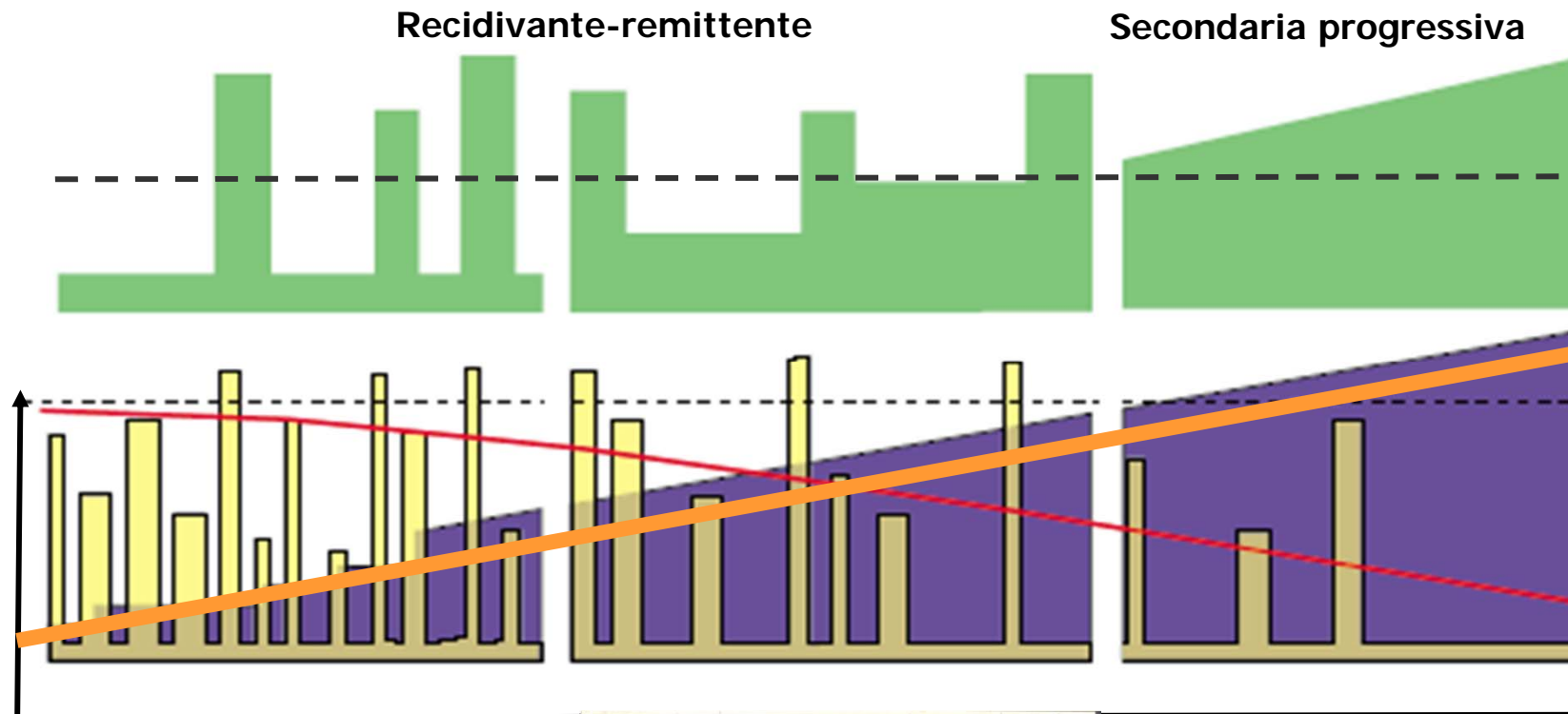
- **THE PATHOGENESIS OF MS REMAINS POORLY UNDERSTOOD BUT IS BELIEVED TO ARISE FROM THE INTERPLAY OF POLYGENIC SUSCEPTIBILITY AND AN ENVIRONMENTAL AGENT OR AGENTS THAT REMAIN UNIDENTIFIED**
- **PROGRESSION IS MAINLY DEPENDENT ON AXONAL LOSS, WHICH IS CONDITIONED BY PRIOR INFLAMMATION**

# TIMING OF ENVIRONMENTAL FACTORS IS IMPORTANT

- **–The 1st event: in utero or early postnatal period**
- **–The 2nd event: after birth to age 15**
- **–The 3rd event: in adulthood (may be several)**
  
- **Vitamin D deficiency is a plausible candidate for the 1st factor;**
- **EBV infection is a plausible candidate for the 2nd factor**
- **MS incidence has increased over the past 30 years due to a change in environmental exposure**



# Componenti della patogenesi della SM nel suo decorso



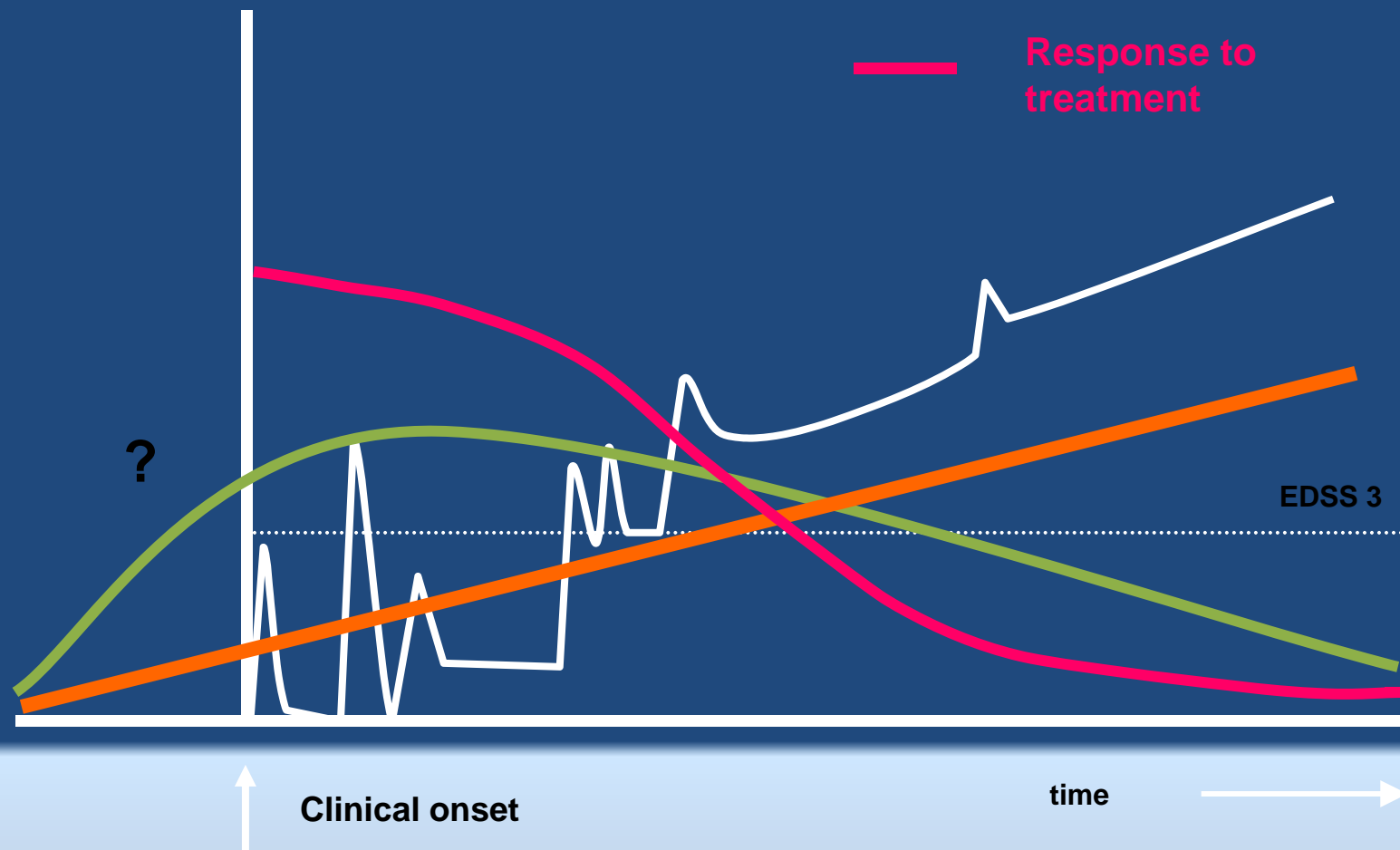
Compsto

— Inflammation

— Degeneration

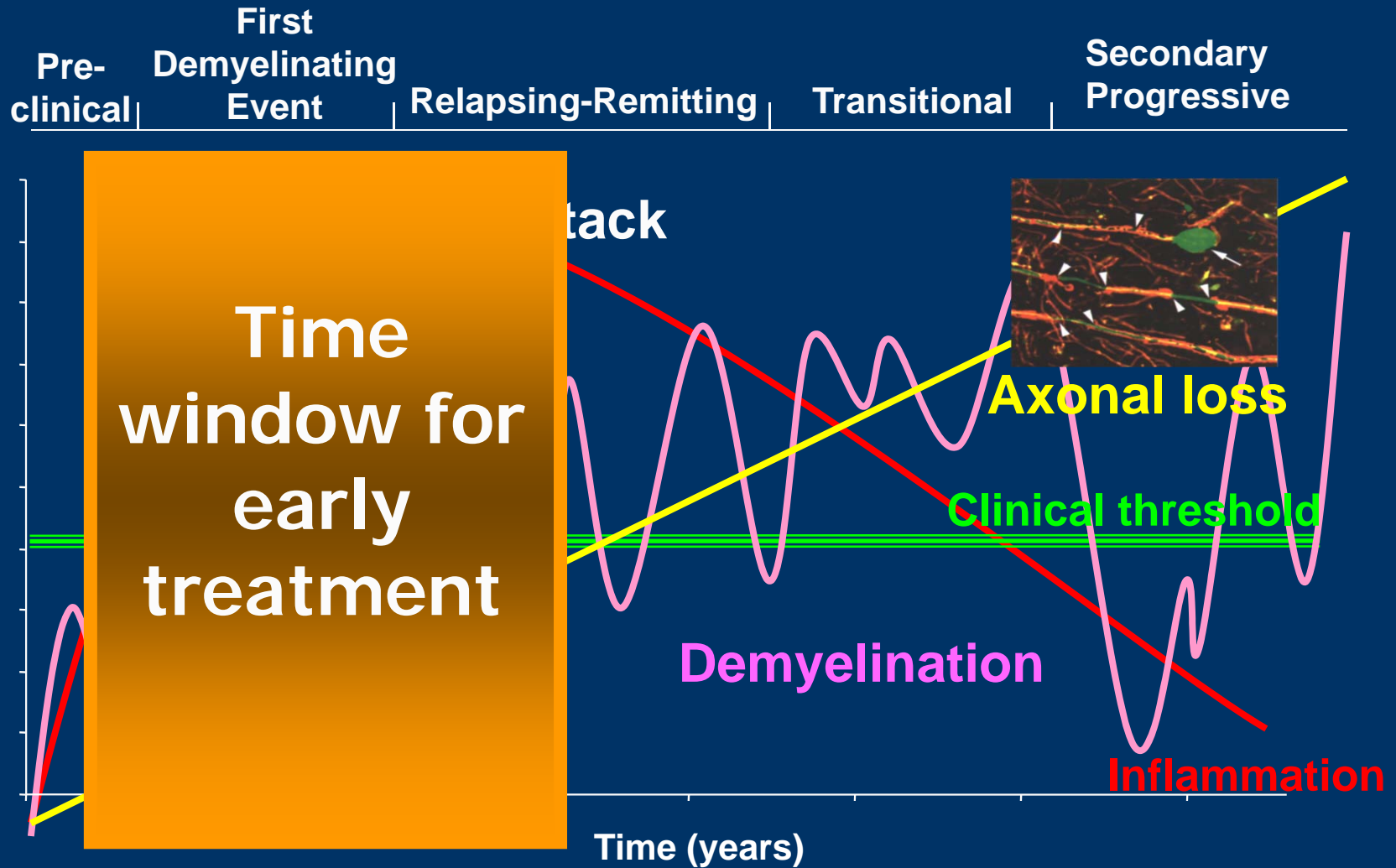
— Disability

— Response to treatment



# Timing of Therapy Key to Preventing Disability

What is lost by delaying early therapy is not regained by starting later



# Sclerosi Multipla non trattata

---

<b>~ 50%</b>	<b>Moderatamente disabili (DSS 3) entro 8 anni dall'esordio di malattia<sup>1</sup></b>
<b>~ 50%</b>	<b>Severamente disabili con necessità di sostegno nella deambulazione per compiere 100 m (EDSS 6) entro 15 – 32 anni dall'esordio di malattia<sup>2</sup></b>
<b>~ 50%</b>	<b>Progredisce a SPMS entro 14 – 20 anni dall'esordio di malattia<sup>2</sup></b>
<b>Fino al 65%</b>	<b>Dei pazienti SM presenta un coinvolgimento delle funzioni cognitive (memoria, attenzione e velocità di processamento delle informazioni)<sup>3,4</sup></b>
<b>Fino all'80%</b>	<b>Dei pazienti SM perdono il lavoro entro 10 anni dall'esordio della malattia<sup>5</sup></b>

1. Weinshenker BG et al. Brain 1989; 112:133-146

2. Tremlett et al., Neurology 2010; 74: 2004–2015

3. Amato et al., J. Neurol Sci 2006; 245: 41-46

4. Patti F, Mult Scler 2009

5. Rao et al., Neurology 1991; 41: 692–696.

# INITIAL SIGNS AND SYMPTOMS OF MS

- COMMON
- WEAKNESS IN ONE OR MORE LIMBS (40%)
- MONOCULAR VISUAL CHANGES SUGGESTIVE OF OPTIC NEURITIS (22%)
- PARESTHESIA (21%)
- DIPLOPIA (12%)
  
- LESS COMMON (< 5%)
- VERTIGO
- MICTURATION OR BOWEL DISTURBANCE
- TRIGEMINAL NEURALGIA
- PAROXYSMAL SYMPTOMS
- DYSARTHRIA
- ATAXIA
  
- UNCOMMON (AT ONSET)
- PAIN
- SEXUAL DYSFUNCTION
- COGNITIVE DYSFUNCTION
- MOVEMENT DISORDER

# QUADRI CLINICO-RADIOLOGICI CON ELEVATA PROBABILITA' DI CONVERSIONE IN SCLEROSI MULTIPLA

- **Sindrome Radiologica Isolata (RIS):**

**il riscontro assolutamente occasionale in “individui asintomatici” di alterazioni di segnale in RM suggestive per SM costituisce una condizione definita da Okuda come “sindrome radiologica isolata o RIS”.**

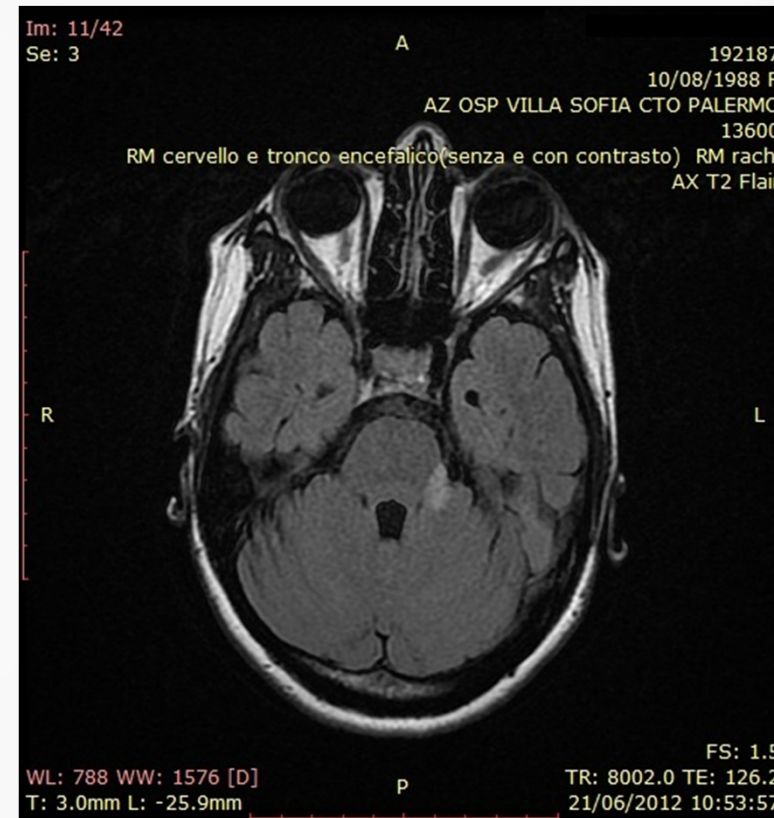
**Tale condizione costituisce un fattore di rischio per la successiva comparsa di sintomi e/o segni suggestivi per sindrome clinica isolata o per l'ulteriore comparsa di nuove lesioni radiologicamente evidenziabili nel tempo.**

# RIS IS BASED ON CLASSIC MRI CRITERIA

- THREE OUT OF FOUR OF THE FOLLOWING:
  - 1 Gd+ LESION OR T2 HYPERINTENSE LESIONS
  - 1 INFRATENTORIAL LESION
  - 1 JUXTACORTICAL LESION
  - 3 PERIVENTRICULAR LESIONS

# SINDROME RADIOLOGICA ISOLATA (RIS)

- **ANALISI RETROSPETTIVA DI 20 DATABASE DI 5 PAESI (> 430 PZ.): RISCHIO DI CONVERSIONE IN CIS A 5 ANNI 34%.**
- **ETA' (GIOVANI>MENO GIOVANI)**
- **GENERE (M>F)**
- **PRESENZA DI LESIONI MIDOLLARI**
- **IN NESSUN CASO NEL CORSO DEL FOLLOW-UP FU DIAGNOSTICATA UNA MALATTIA DIVERSA DALLA SM**





# QUADRI CLINICO-RADIOLOGICI CON ELEVATA PROBABILITA' DI CONVERSIONE IN SCLEROSI MULTIPLA

- **Sindrome Clinicamente Isolata (CIS):**

**episodio clinico isolato della durata di almeno 24 ore caratterizzato da un disordine neurologico acuto o subacuto suggestivo di demielinizzazione in assenza di criteri sufficienti per diagnosi di SM.**

**Se la sede interessata è una sola si parla di CIS monofocale, mentre se vi è l'interessamento di più sedi contemporaneamente si parlerà di CIS multifocale.**

**Il rischio di conversione in SMCD nei pazienti con CIS e alterazioni demielinizzanti in RM varia dal 65 all'88%, a secondo del tempo di follow-up (5.3 e 14.1 anni, rispettivamente).**

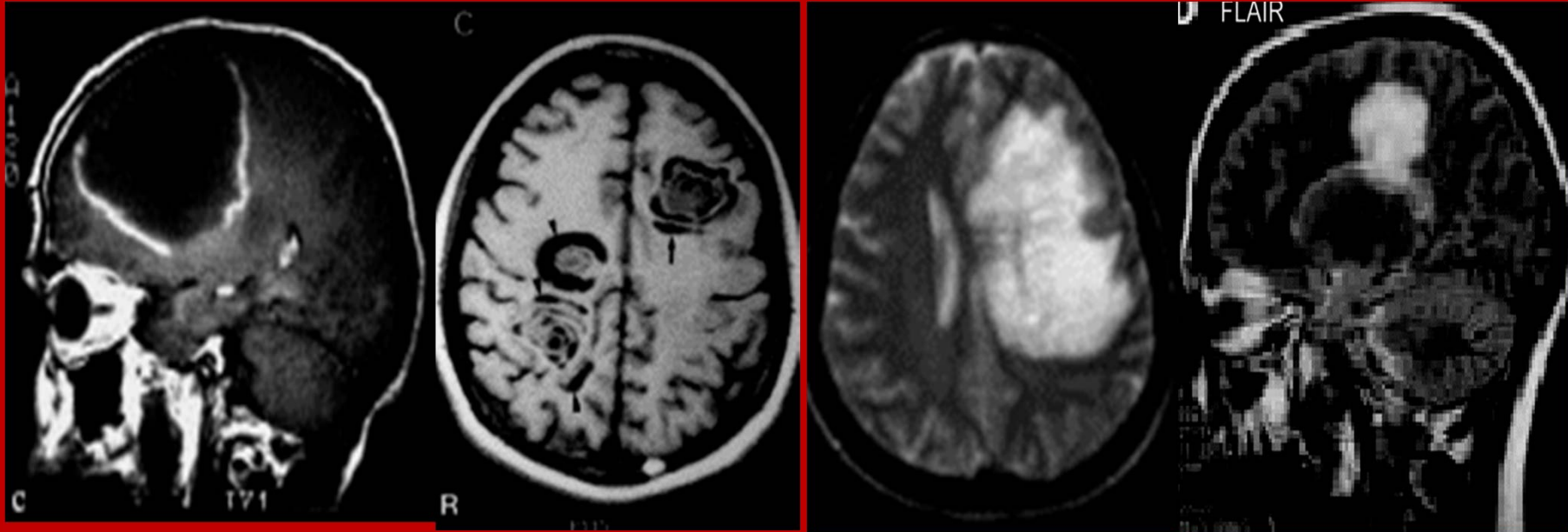
**Il rischio rimarrebbe basso (19%) per i pazienti CIS senza alterazioni in RM.**

# SINDROME CLINICAMENTE ISOLATA

- **SINTOMI SENSITIVI:** in più' del 50% dei casi la malattia inizia con sintomi sensitivi che possono includere parestesie, ipo-anestesi e combinazione di questi sintomi.
- **NEURITE OTTICA:** si manifesta con la comparsa di un improvviso calo del visus monolaterale. E' il sintomo iniziale della SM nel 16-20% dei pazienti.
- **MIELITE TRASVERSA ACUTA PARZIALE:** una combinazione di sintomi motori e sensitivi a distribuzione midollare, insorgenti in modo subacuto è molto tipica della SM.
- **SINTOMI DEL TRONCO CEREBRALE O CEREBELLARI:** un esordio meno comune, ma allo stesso tempo molto importante, è una sindrome acuta del tronco cerebrale o cerebellare; l'atassia isolata è rara, più spesso associata a diplopia. Il sintomo più tipico da interessamento del tronco cerebrale nella SM è l'oftalmoplegia internucleare bilaterale con deficit dell'adduzione in entrambe le direzioni dello sguardo e diplopia orizzontale.
- **SINTOMI DA LESIONE EMISFERICA:** l'esordio della malattia con una sindrome cerebrale come ipo-anestesia di un emilato, emiparesi o combinazione di entrambi è meno comune dei quadri precedenti. Talvolta la SM si manifesta con grosse lesioni emisferiche che producono acutamente sintomi motori e sensitivi controlaterali (forme tumor-like). La maggior parte di questi pazienti va incontro ad una completa remissione e raramente è necessaria la biopsia cerebrale per la diagnosi.

# MR in the diagnosis of MS

## Tumor-like lesions



**Megacystic lesion**

**“Balò-like”**

**Infiltrating lesions**

**“Ring-like”**

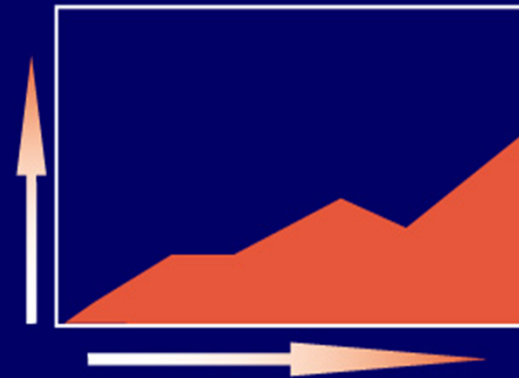


# MULTIPLE SCLEROSIS CLINICAL SUBTYPES

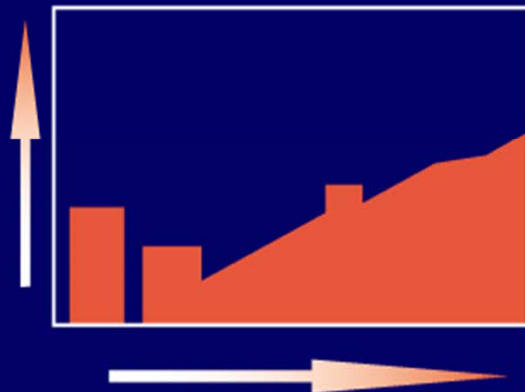
## RELAPSING-REMITTING



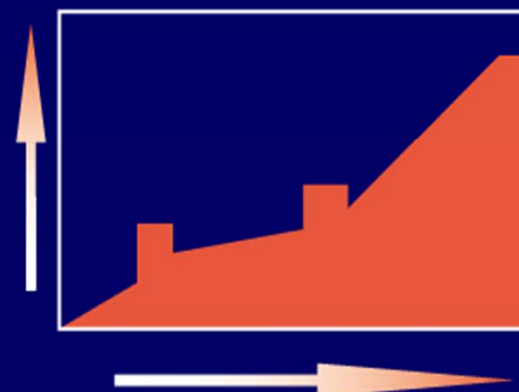
## PRIMARY PROGRESSIVE



## SECONDARY PROGRESSIVE



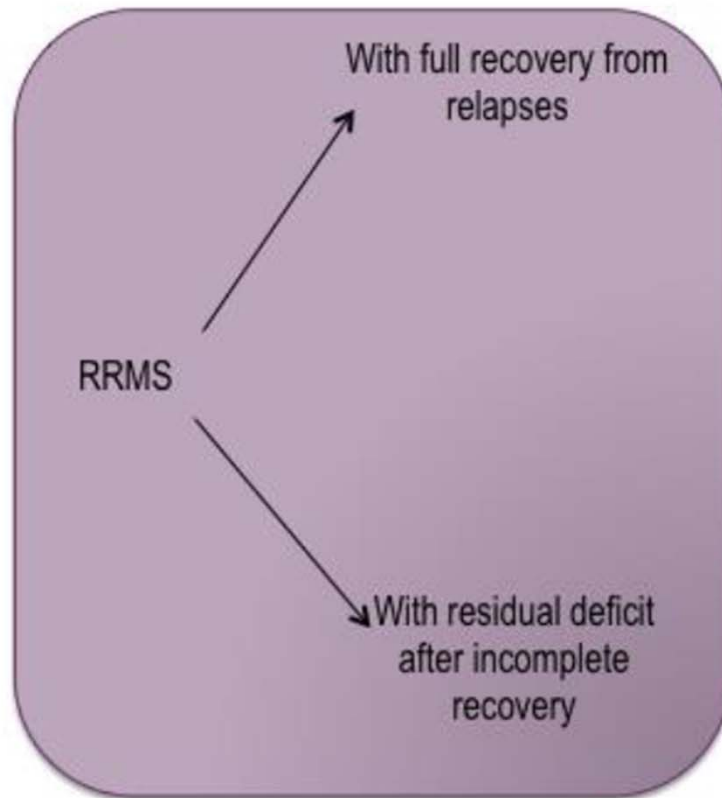
## RELAPSING PROGRESSIVE



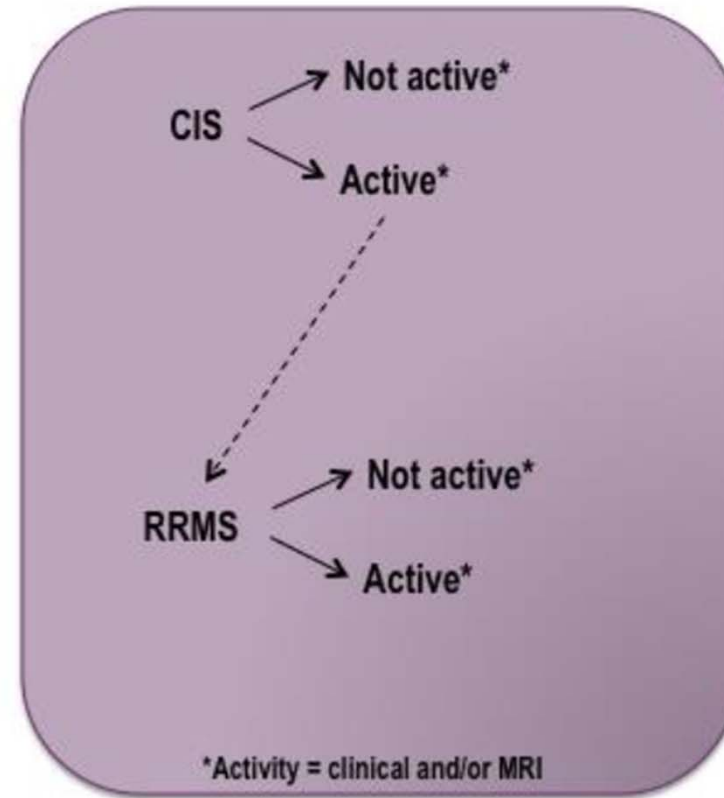
Adattata da Vukusic S. *The Natural History of Multiple Sclerosis* in Cook S. D. *Handbook of Multiple Sclerosis* 3<sup>rd</sup> edition Marcel Dekker, 2001.  
Noseworthy J.H. et al. *Medical Progress: Multiple Sclerosis* N Engl J Med 2000; 343: 938-52.

# REVISED MS CLINICAL COURSE DEFINITIONS (2013)

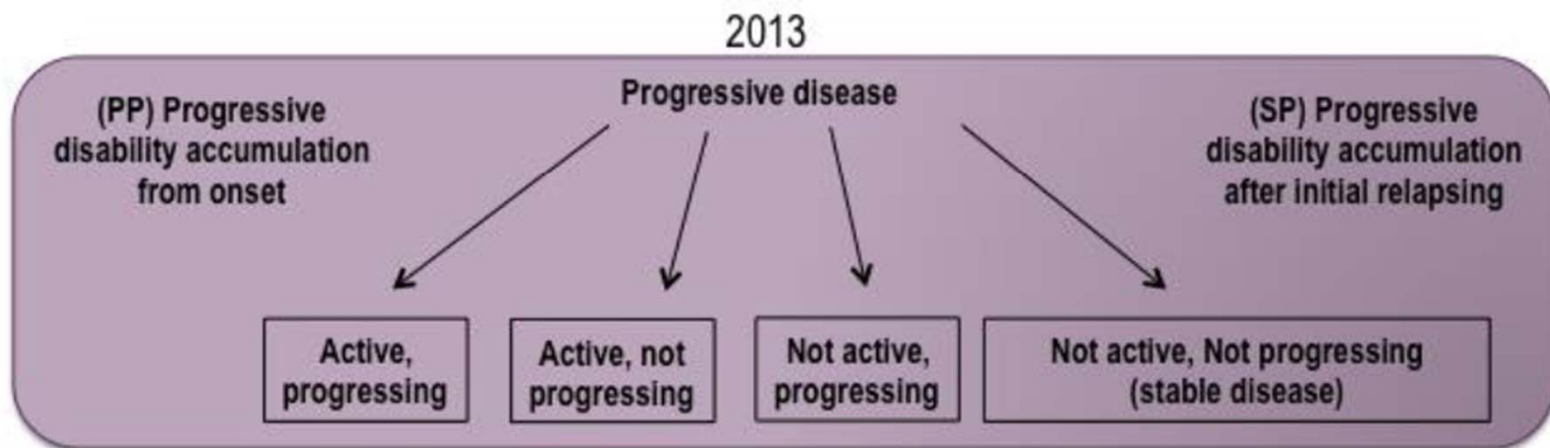
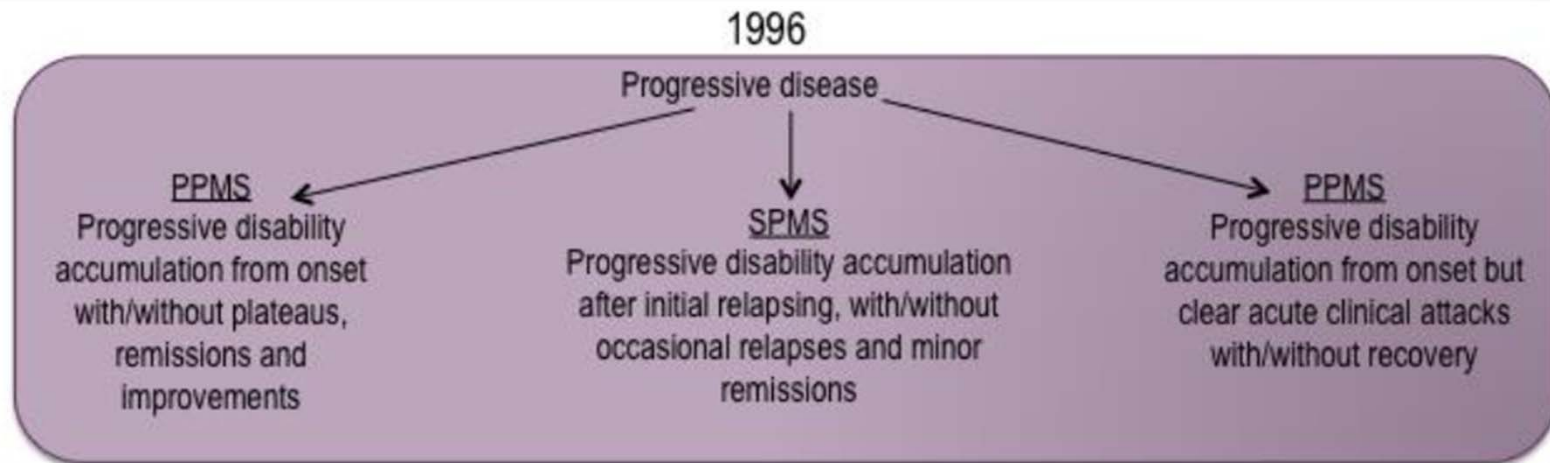
1996



2013



# REVISED MS CLINICAL COURSE DEFINITIONS (2013)



Lublin FD, et al. *Neurology*. 2014;83(3):278-286.

# HOW IS MS DIAGNOSED?

- **AGE AT ONSET 10-50 YEARS**
- **NEUROLOGICAL EXAMINATION SHOWS OBJECTIVE SIGNS**
- **NEUROLOGICAL SIGNS AND SYMPTOMS IMPLICATE CNS WHITE MATTER**
- **DISSEMINATION IN TIME ESTABLISHED BY EITHER**
  - **> 2 ATTACKS (LASTING > 24 HOURS, SEPARATED BY > ONE MONTH)**
  - **OR**
  - **> 6 MONTHS PROGRESSION**
- **DISSEMINATION IN SPACE (2 OR MORE SEPARATE LESIONS)**
- **NO BETTER CLINICAL EXPLANATION**

# HOW IS MS DIAGNOSED?

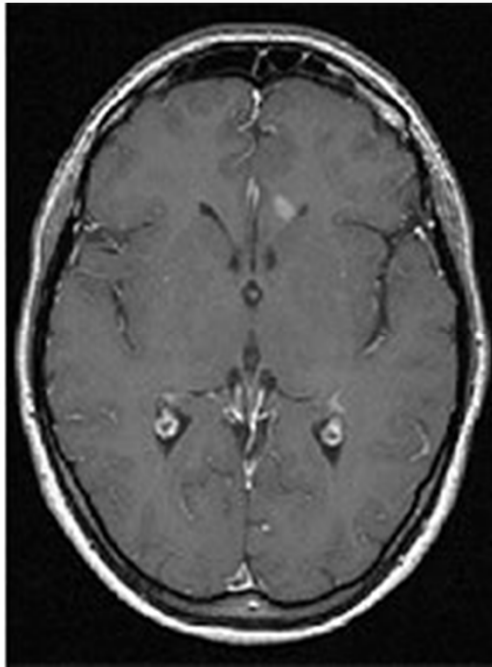
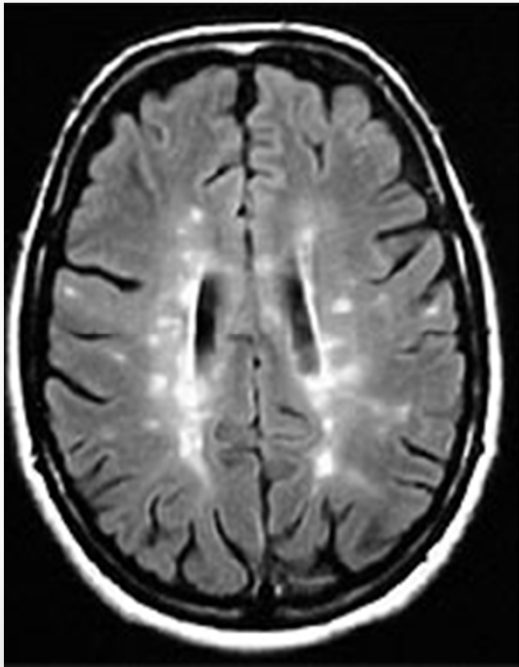
- **NEUROLOGICAL EXAMINATION**
- **MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)**
- **BLOOD TESTS**
- **LUMBAR PUNCTURE (SPINAL TAP): OCCASIONALLY PERFORMED**
- **OTHER TESTING: INFREQUENTLY PERFORMED (PEVs, SEPs, ABRs)**



# MANAGEMENT DISEASE

- **Definire la diagnosi di SM attraverso la verifica dei criteri diagnostici (McDonald 2010);**
- **Identificare sindromi clinicamente isolate (CIS) ad alta probabilità di conversione in SM;**
- **Escludere diagnosi alternative, secondo percorsi che devono necessariamente essere adattati al singolo caso;**
- **Caratterizzare ogni singolo caso in base al decorso clinico e ai fattori di prognosi ai fini della scelta terapeutica.**

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR MS INCLUDE CLINICAL AND A PARACLINICAL LABORATORY ASSESSMENTS EMPHASIZING THE NEED TO DEMONSTRATE DISSEMINATION OF LESIONS IN SPACE (DIS) AND TIME (DIT). MRI CAN SUPPORT, SUPPLEMENT, OR EVEN REPLACE SOME CLINICAL CRITERIA, AS MOST EMPHASIZED BY THE SO-CALLED McDONALD CRITERIA (2010).



# L'importanza della RM nella diagnosi precoce

**Numerosi studi dimostrano che, nei pazienti con CIS, la presenza di lesioni alla RM è fortemente predittiva dello sviluppo nel tempo di SMCD.**

## Studi sullo sviluppo di SMCD in pazienti con eventi demielinizzanti clinicamente isolati e lesioni alla RM basale

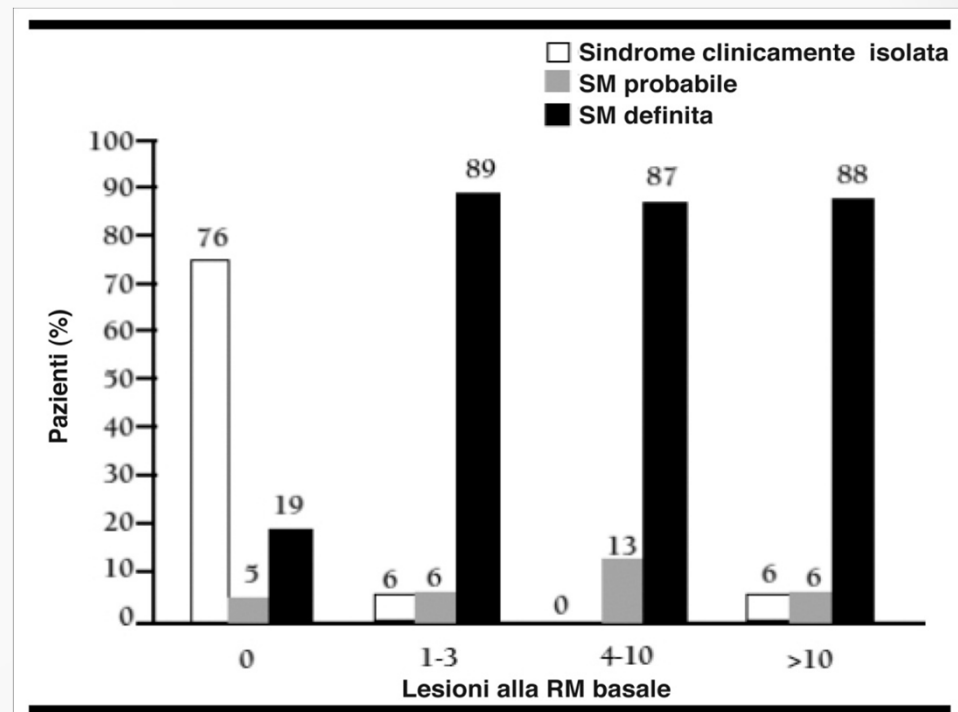
Studio	Follow-up (anni)	Reperti basali predittivi di SMCD	Criteri per la diagnosi di SMCD	Pazienti che hanno sviluppato una SMCD
Paty et al. 1988	1	4 lesioni o 3 lesioni con 1 lesione periventricolare	Schumacher et al. 1965	95% (18/19)
Barkhof et al. 1997	≥2	9 lesioni	Poser et al. 1983	VPP 80%
Optic Neuritis Study Group 1997	5	≥3 lesioni, dimensioni ≥3 mm	Secondo attacco confermato all'esame clinico, con nuova disabilità neurologica	Probabilità cumulativa 51%
O'Riordan et al. 1998	5-10	≥1 lesione asintomatica compatibile con demielinizzazione	Poser et al. 1983	83% (45/54)
Sailer et al. 1999	10	≥1 lesione asintomatica compatibile con demielinizzazione	Poser et al. 1983	82% (37/45)
Brex et al. 2001	1	≥1 lesione captante il gadolinio al basale e a 3 mesi	Poser et al. 1983	VPP 70%
Brex et al. 2002	14,1	≥1 lesione asintomatica compatibile con demielinizzazione	Poser et al. 1983	88% (44/50)

VPP, valore predittivo positivo.

## L'importanza della RM nella diagnosi precoce

**Il numero delle lesioni basali obiettivabili alla RM è fortemente correlato con il grado di conversione in SMCD**

**Diagnosi finale di SM a 14 anni e carico lesionale all'esordio della malattia**

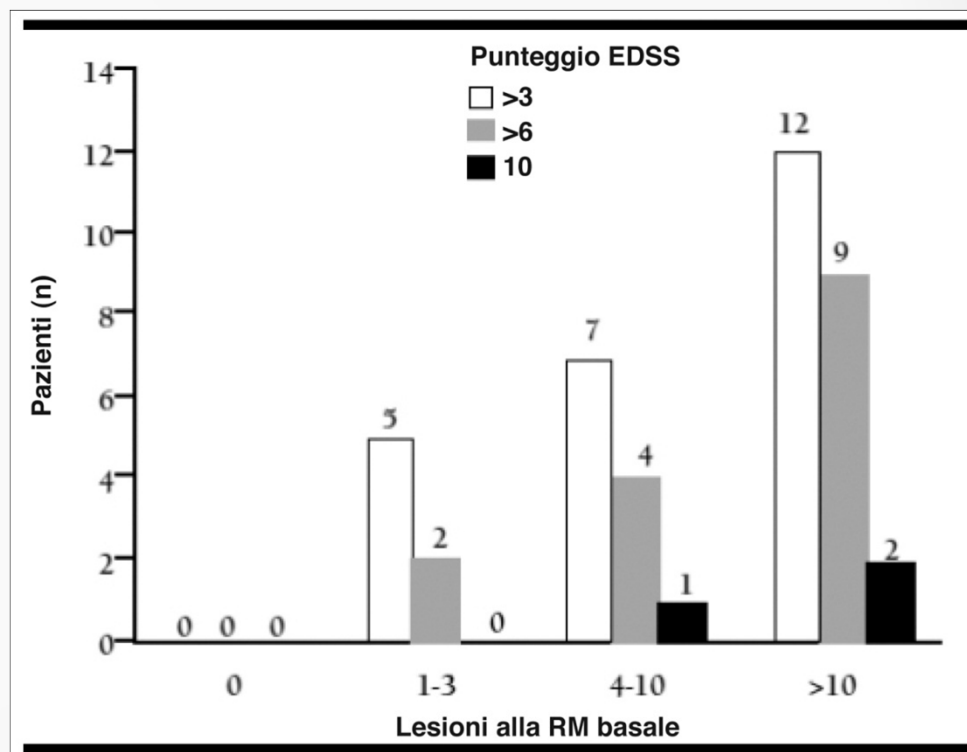


Modificata da Brex PA, et al. *N Engl J Med* 2002;346(3):158-64

# L'importanza della RM nella diagnosi precoce

**Il numero delle lesioni basali obiettivabili alla RM è anche fortemente correlato con il punteggio EDSS**

Punteggio EDSS a 14 anni e carico lesionale all'esordio della malattia



Modificata da Brex PA, et al. *N Engl J Med* 2002;346(3):158-64

# 2010 McDONALD MRI CRITERIA FOR DEMONSTRATION OF DIS

**DIS Can Be Demonstrated by  $\geq 1$  T2 Lesion<sup>a</sup> in at Least 2 of 4 Areas of the CNS:**

Periventricular

Juxtacortical

Infratentorial

Spinal cord<sup>b</sup>

Based on Swanton et al 2006, 2007.<sup>22,27</sup>

<sup>a</sup>Gadolinium enhancement of lesions is not required for DIS.

<sup>b</sup>If a subject has a brainstem or spinal cord syndrome, the symptomatic lesions are excluded from the Criteria and do not contribute to lesion count.

MRI = magnetic resonance imaging; DIS = lesion dissemination in space; CNS = central nervous system.



# 2010 McDONALD MRI CRITERIA FOR DEMONSTRATION OF DIT

## **DIT Can Be Demonstrated by:**

1. A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI
2. Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time

Based on Montalban et al 2010.<sup>24</sup>

MRI = magnetic resonance imaging; DIT = lesion dissemination in time.

# NEUROLOGICAL RED FLAGS OR CAUTIONARY CRITERIA IN MS

- **ABSENCE OF EYE FINDINGS (OPTIC NERVE OR OCULOMOTOR)**
- **ABSENCE OF CLINICAL REMISSION**
- **LOCALIZED DISEASE ( E.G. ONE BRAIN REGION)**
- **ABSENCE OF SENSORY FINDINGS OR BLADDER INVOLVEMENT**
- **ABSENCE OF MS-TYPE ABNORMALITIES ON CSF OR MRI EXAMINATION**



# GENETIC RED FLAGS OR CAUTIONARY CRITERIA IN MS

- **FAMILY HISTORY OF MS (> 1 FIRST-DEGREE RELATIVES)**
- **EARLY AGE OF ONSET OF MS (LESS THAN 15 YEARS OF AGE)**
- **PRESENCE OF UNEXPLAINED NON-CNS DISEASE (E.G. PNS OR SYSTEMIC)**

# PATIENTS WITH NEUROLOGICAL FINDINGS TYPICAL OF MS

- **THE ROLE OF CSF AND VER STUDIES IS MOSTLY CONFIRMATORY**
- **NOTE THAT RED FLAGS DO NOT EXCLUDE MS, BUT INDICATE ATYPICALITY AND THE NEED FOR CAUTION**
- **IF MRI, CSF OR VER INVESTIGATIONS ARE FAIL TO SHOW THE EXPECTED ABNORMALITIES, THIS IS A CAUSE FOR RECONSIDERATION OF THE DIAGNOSIS**

# ONE HUNDRED CONDITIONS SOMETIMES MISTAKEN FOR MS

- **MS VARIANTS – OTHER WHITE MATTER DISEASE**
  - CIS, BALO'S CONCENTRIC SCLEROSIS, SCHILDER'S DISEASE, TUMEFACTIVE MS, MARBURG DISEASE, DEVIC'S DISEASE, ADEM, CIDP, SMON
- **INFLAMMATORY/RHEUMATOLOGIC**
  - BECHET'S DISEASE, EALE'S SYNDROME, SARCOID, LUPUS, SCLERODERMA, SJOGREN'S DISEASE
- **VASCULAR**
  - COGAN'S DISEASE, SUSAC DISEASE, SNEDDON DISEASE, DEGOS DISEASE, CNS VASCULITIS, MIGRAINE, STROKE, NEURORETINITIS, ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODY SYNDROME, TTP
- **INFECTIONS**
  - SSPE, HHV-6 HERPES VIRUS, MYCOPLASMA, HIV, LYME DISEASE, PML, WHIPPLE'S DISEASE, HTLV-1 MYELOPATHY, BRUCELLOSIS
- **DEGENERATIVE/METABOLIC**
  - CENTRAL PONTINE MYELINOLYSIS, VITAMINA B12 DEFICIENCY, FOLATE DEFICIENCY, ALS, CELIAC DISEASE
- **GENETIC**
  - ADRENOLEUKODYSTROPHY, OPCA, CADASIL, NARP, MNGIE, LEBER'S HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY
- **ONCOLOGICAL**
  - CNS LYMPHOMA, PARANEOPLASTIC SYNDROMES
- **PSYCHIATRIC DISEASE**
- **STRUCTURAL DISEASE**
  - SPONDYLOSIS, CHIARI MALFORMATION, SYRINGOMYELIA
- **TOXIN/MISCELLANEOUS**
  - DRUGS, HEAVY METALS, PROGRESSIVE NECROTIC MYELOPATHY