



L'AFERESI TERAPEUTICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

DOTT. MARIA SASSI

Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

Dipartimento di Diagnostica e Medicina di Laboratorio

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale

Torino 9-12 Novembre 2011

SCLEROSI MULTIPLA

La SM è un malattia cronica infiammatoria demielinizzante neuro-degenerativa del SNC su base autoimmune

Presenta decorso clinico eterogeneo (*relapsig-remitting* o *progressivo*) che porta ad un quadro di marcata disabilità.

SCLEROSI MULTIPLA

❖ Caratterizzata da **LESIONI A PLACCA**

(aree eterogenee di infiammazione-demielinizzazione-rimielinizzazione-gliosi-degenerazione)

- localizzate nel cervello (sostanza bianca e grigia) in sede periventricolare, sopratentoriale, iuxta-sottocorticali e/o corda spinale
- mono o multifocali
- rilevabili con la MRI, che valuta la disseminazione spaziale e temporale delle lesioni

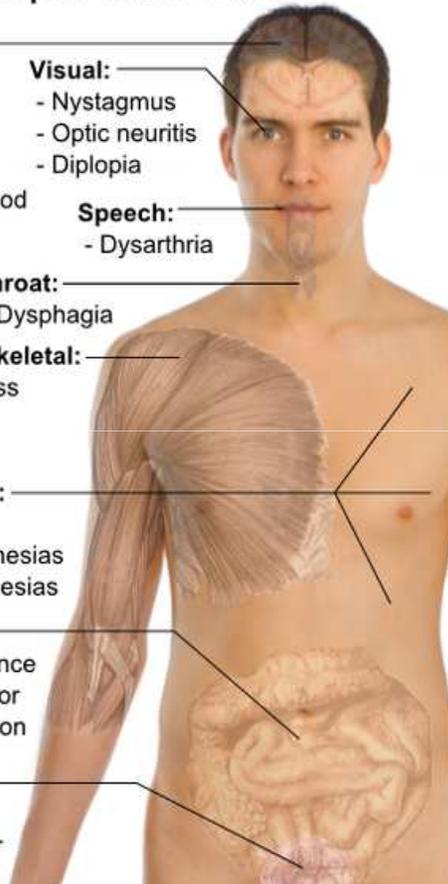
❖ **RISONANZA MAGNETICA -MRI**

- test elettivo sia nella diagnosi che nella valutazione delle fasi evolutive della malattia
- Imaging di contrasto con **gadolinio** consentono di visualizzare meglio **lesioni infiammatorie** (relapsing). Tecniche più avanzate di imaging in modalità 3D - FLAIR -DIR forniscono una migliore discriminazione delle aree di lesione *(Geurts JJ et al Radiology 2005, Calabrese M et al Neurology 2010)*

❖ **ALTRI TEST DIAGNOSTICI**

- (valutazione neurologica)
- liquor (> sintesi liquorale IgG, bande oligoclonali IgG)
- potenziali evocati (VER,SSEP,BAEP)

Main symptoms of Multiple sclerosis



Central:

- Fatigue
- Cognitive impairment
- Depression
- Unstable mood

Visual:

- Nystagmus
- Optic neuritis
- Diplopia

Speech:

- Dysarthria

Throat:

- Dysphagia

Musculoskeletal:

- Weakness
- Spasms
- Ataxia

Sensation:

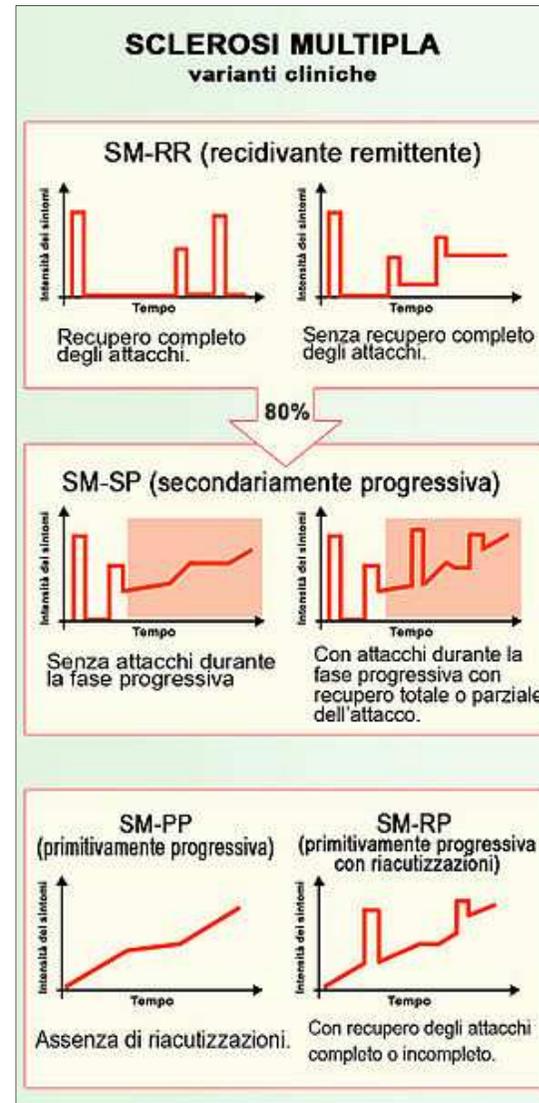
- Pain
- Hypoesthesias
- Paraesthesias

Bowel:

- Incontinence
- Diarrhea or constipation

Urinary:

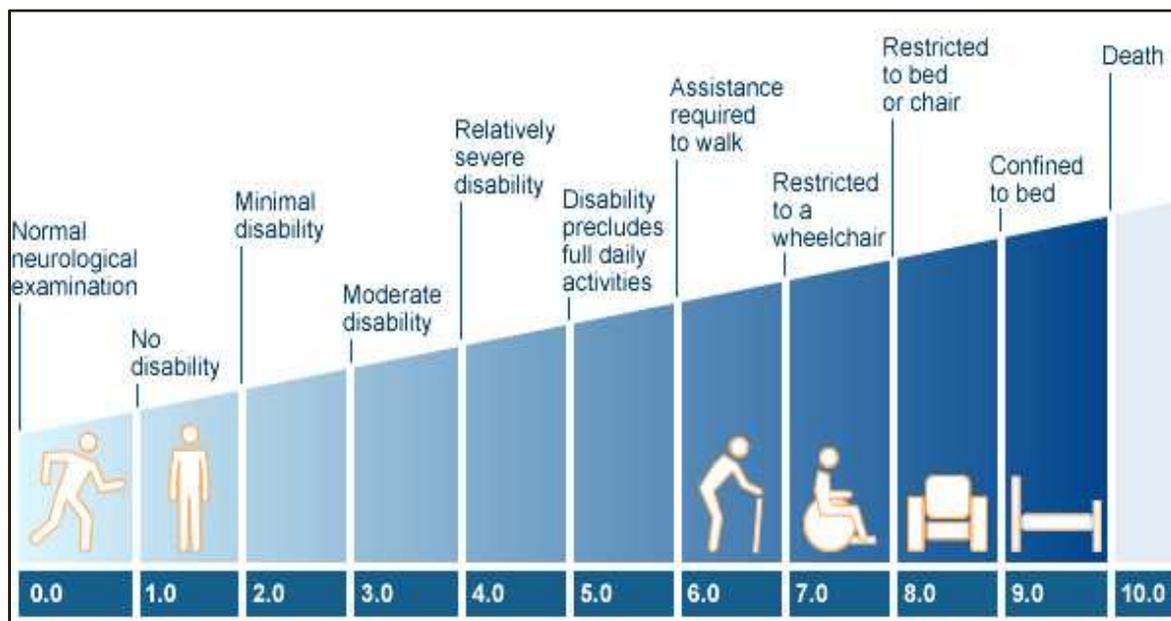
- Incontinence
- Frequency or retention



ATTACCO:
esacerbazione di sintomi neurologici della durata di almeno 24 ore e con intervallo di almeno mese tra le ricadute .

Variante maligna di Marburg -5% dei casi. Lesioni simil-tumorale a rapida evoluzione e spesso fatale

➤ **EDSS** (Expanded Disability Status Scale) di Kurtzke 1983



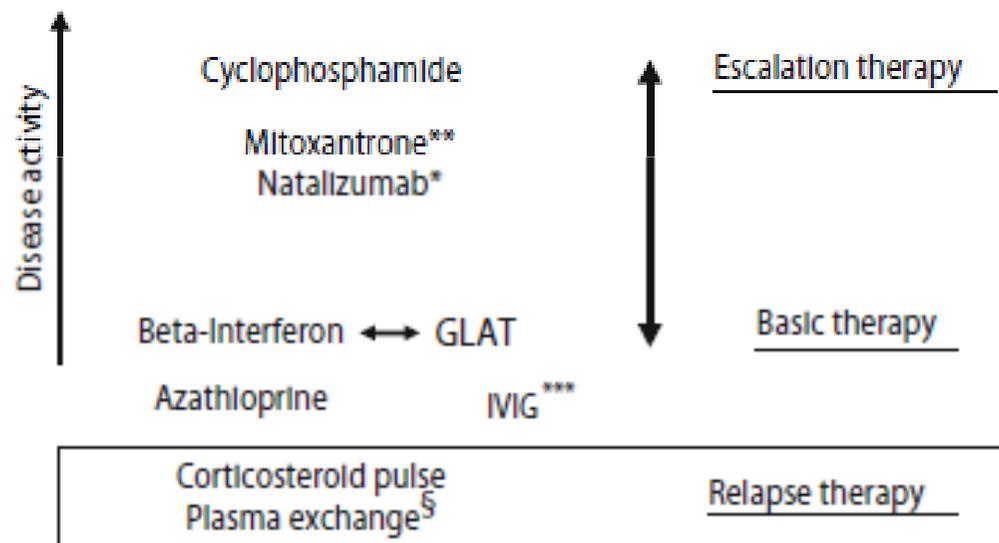
➤ **MSFC** (Multiple Sclerosis Functional Composite) - *National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force 1995*

si compone di 3 test che misurano la deambulazione (Time 25 w), la destrezza delle mani (9 hole peg test) e le funzioni cognitive di attenzione (PASAT -Paced Auditory Serial Additional Test)

➤ **VARI TEST COGNITIVI** incluso **FSS** (Fatigue Severity Scale) espressione dell'entità di diffusione del danno assonale

Multiple Sclerosis Therapy
Consensus Group (MSTCG)

Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations



* In cases of ≥ 2 severe relapses per year it may also be used as basic therapy

** Change of these therapies at this stage of escalation not yet formally evaluated

*** Considered in some European countries as second line treatments but not indicated in France

§ Option in severe, steroid-resistant relapses

Fig. 1 Escalating immunotherapy of RRMS (update 2008)

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

| | | | | |
|---------------------------|---|-----|-----|----|
| Multiple sclerosis | Acute CNS inflammatory demyelinating disease unresponsive to steroids | TPE | II | 1B |
| | Chronic progressive | TPE | III | 2B |

Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology

I. Cortese, V. Chaudhry, Y.T. So, et al.
Neurology 2011;76:294

Recommendations. Plasmapheresis should be considered for the adjunctive treatment of exacerbations in relapsing forms of MS (Level B). Plasmapheresis may be considered in the treatment of fulminant CNS demyelinating diseases that fail to respond to high-dose corticosteroid treatment (Level C). Plasmapheresis should not be offered for chronic progressive or secondary progressive MS (Level A).

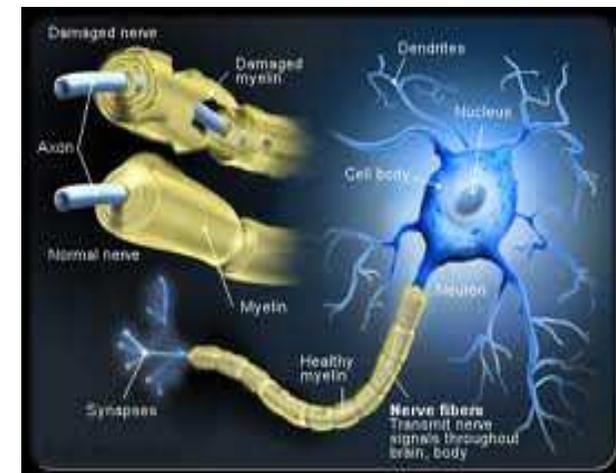
Clinical context. No studies on the efficacy of plasmapheresis compared to other treatment options in MS are available.

PATTERN IMMUNOPATOLOGICI

Meccanismo immunologico vede coinvolti sia i T che B linfociti

➤ **PATTERN eterogenei di DEMIELINIZZAZIONE**

- I. Presenza di T cell/ macrofagi
- II. Presenza di anticorpi/ complemento**
- III. Oligodendrogliopatia distale
- IV. Degenerazione oligodendrociti



Keegan et al. ha documentato retrospettivamente che i pazienti che hanno risposto positivamente al PE, tra quelli affetti da attacchi fulminanti di demielinizzazione, manifestavano un pattern II, mentre gli altri pattern non hanno risposto al PE

Lucchinetti C F et al. Ann Neurol 2000, Keegan M et al. Lancet 2005, Bennett JL and Stuve O - Clin Immunopharmacol 2009

PATTERN IMMUNOPATOLOGICI

Breij EC in un recente studio comparativo su

- lesioni demielinizzanti attive
- lesioni attive ma non demielinizzanti
- lesioni non attive

di campioni di cervello di pazienti non selezionati, ma con diagnosi certa di SM, ha evidenziato la **presenza omogenea del pattern II** (complemento, anticorpi e macrofagi) **in tutte le lesioni di demielinizzazione attiva**, ma non ha evidenziato l'eterogeneità degli altri pattern, ipotizzando che ***il meccanismo dominante della demielinizzazione è dato dalla fagocitosi anticorpo-complemento mediato della mielina.***

Breij EC et al. Ann Neurol 2008, Fumitaka Sato et al Expert Rev Clin Immunol 2011, WeberMS Biochimica et Biophysica Acta 2011

- Anticorpi anti-mielina-specifici : anti-MOG (myelin oligoendrocyte glycoprotein)
anti-MBP(myelin basic protein)
anti-PLP(proteolipid protein)
a tutt'oggi non sono biomarkers specifici di SM né predittori di relapsing o progressione, perché presenti in altre forme neurologiche

TERAPIA DELL' ATTACCO ACUTO NELLA SM

Bolo di metilprednisolone 0,5-1gr/Kg/die per 3-5 giorni (ripetibile 1 volta al mese)

SM riacutizzata non responsiva alla terapia steroidea

Plasmaexchange (PE)

5-7 trattamenti di PE in 14 gg

- Volume di scambio plasmatico : 1-1,5 TVP
- Liquido di rimpiazzo : albumina 4-5%

TECNICHE AFERETICHE ALTERNATIVE

▪ ***Immunoadsorbimento (IA)***

Valutazione retrospettiva su 14 pazienti. Risposta comparabile al PE Mauch E et al Nervenarzt 2011

▪ ***Doppia Filtrazione a cascata (DFPP)***

Case report 1 paziente- Risposta comparabile al PE Ramunni A et al Ther Apher Dial 2008

SM cronica progressiva

possibile PE long-term therapy se efficace e tollerata

CONSIDERAZIONI SULL'UTILIZZO DELL'AFERESI NELLA SM MEDIATE DALL'ESPERIENZA CLINICA IN LETTERATURA

- ✓ **PE efficace con percentuali variabili** nei pazienti trattati : **42%** (*Weinshenker BG et al. 1999*), **50%** (*Linee guida ASFA 2010*) , **71-76%** (*Schroeder A et al. 2009, Trebst C et al. 2009*) talora con miglioramenti clinicamente rilevanti
- ✓ **Il miglior effetto terapeutico se PE iniziato entro 4-6 settimane** dall'insorgenza dei sintomi. Occorrono **almeno 3 trattamenti di PE per osservare una risposta terapeutica** (*Keegan M et al. 2005 , Trebst C et al. 2009*)
- ✓ Segnalato caso di **peggioramento neurologico della SM in corso di PE** in paziente relapsig non responder allo steroide, ma diventato responder ad un nuovo bolo di steroide per trattare il peggioramento. (*Matzke et al. 2011*)
- ✓ **PE efficace nell' accelerare la rimozione di Natalizumab** in pazienti con Leucoencefalite Monofocale Progressiva(PML) , secondaria all'utilizzo dell'Ab monoclonale, **con rapido recupero della funzione immunologica del CNS e miglioramento dell' outcome clinico dalla PML** .(*Katri BO et al, 2009*)
- ✓ **Il PE aumenterebbe la severità della IRIS-like syndrome** (sindrome da rebound infiammatorio su base immunologica da sospensione del Natalizumab) in pazienti con PML Natalizumab–associata, **con importante peggioramento neurologico**. (*Papeix C et al, 2011*)

ESPERIENZA dei CENTRI AFERESI di PR -PD –RE dal 1-1-2001 al 31-12-2010

| Pazienti | SM Forma Acuta | ETA' mediana | F/M | Media n°PE per ciclo* | EDSS | Media recupero score EDSS |
|-----------------------|---|---------------|-------|-----------------------|--|---------------------------|
| Totale 36 Pazienti | | 41 (19-63) | 23/13 | 6,1 | 21 migliorato (60%) 11 invariato 4 peggiorato | 0,9 (0,5-2,5) |
| 32 Acuti | 20 Relapsing- Remitting 10 Rapidam. Progressive 2 Marburg | | | | | |
| 4 Cronici (SM-SP) | | | | | | |

Particolarità

- 1 Paziente con SM-SP trattato long-term con 195 PE in 10 anni
- 1 Paziente con PML Natulizumab –associata
- 2 Pazienti sottoposti ad auto-TMO

*esclusi i trattamenti long-term di 2 pazienti con SM-SP

CASO CLINICO - SCLEROSI MULTIPLA VARIANTE DI MARBURG

ESORDIO - GIUGNO 2007 -

femmina, 35anni, alterazione campo visivo OS.

Riscontro lesione espansiva temporo- parieto- occipitale
sospetta di glioblastoma

Biopsia: lesione infiammatoria

Dopo 2 mesi - AGOSTO 2007

comparsa *parestesie e iniziale ipoestesia tattile emisoma sx.*
Inizia *boli di steroide + 1° ciclo di CTX*

Dopo 4 mesi - OTTOBRE 2007

Prosegue peggioramento con comparsa di deficit motori a sx
(arto sup. plegico e arto inf. paretico). Programmato nuovo
ciclo di steroide e CTX, però sospeso per Globuli bianchi
2000/mm3 **EDSS:7.0**

1° ciclo di 5 PEX in 10 giorni –Stabilizzata

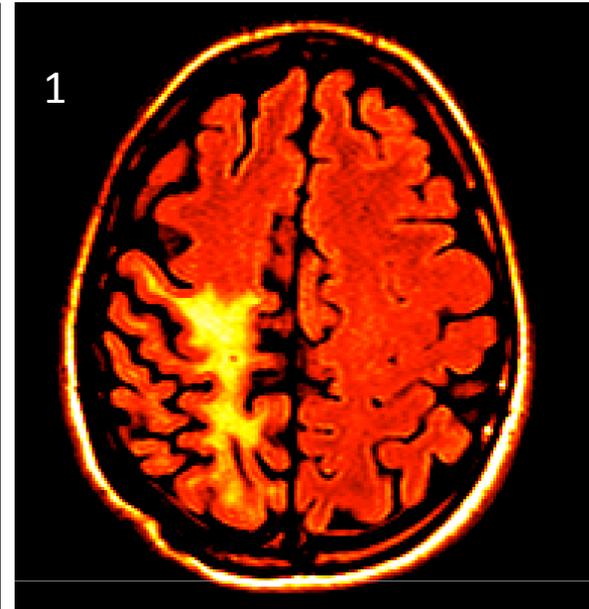
Dopo 6 mesi - DICEMBRE 2007

Riprende terapia con CTX a cicli - inizia lieve miglioramento
generale

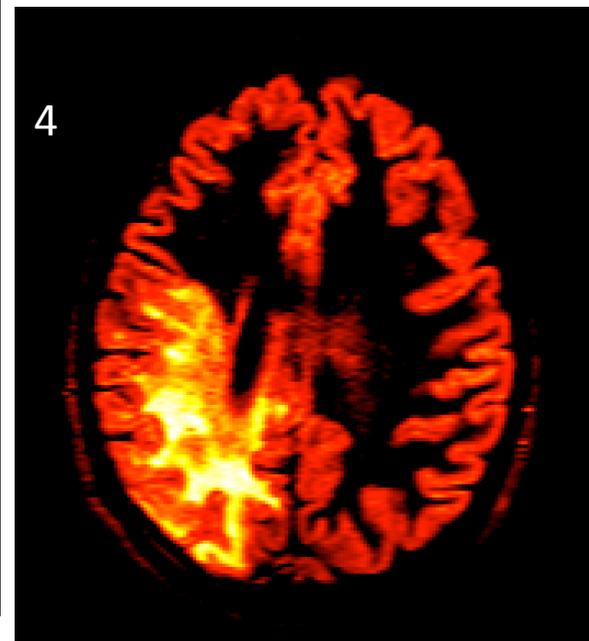
Dopo 16 mesi - OTTOBRE 2008

11° ciclo di CTX . Non più ricutizzazioni da mesi . Molto
migliorata -Deambula per circa 3 Km con appoggio
monolaterale

EDSS: 4.0



2007



CASO CLINICO - SCLEROSI MULTIPLA VARIANTE DI MARBURG

NOVEMBRE 2008

MRI: ridotta alterazione della sostanza bianca temporo-parieto-occipitale rispetto al 2007

Dopo 20 mesi - FEBBRAIO 2009

Episodio influenzale -comparsa di sguardo forzato deviato e tremore all'arto sup sx- prosegue lento miglioramento motorio

Dopo 23 mesi - MAGGIO 2009

*Riacutizzazione . 2° Ciclo di 5 PEX + boli di steroide e CTX
Rapidissimo miglioramento*

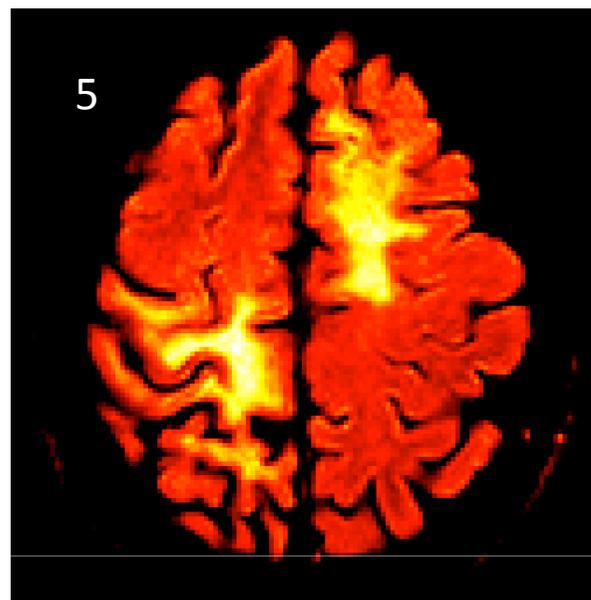
A poco meno di 4 anni - APRILE 2011

Condizioni cliniche stazionarie –difficoltà a svuotare la vescica, crisi parziali comiziali, ripresa del ciclo mestruale

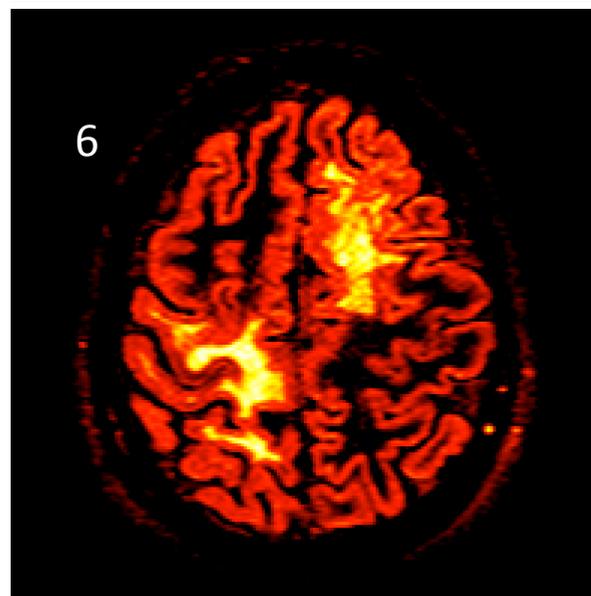
ATTUALMENTE

Ipostenia arti a sx,moderata ipoestesia tattile,lieve tremore intenzionale sx –cammina per oltre 500 metri senza appoggio.

EDSS: 3,5

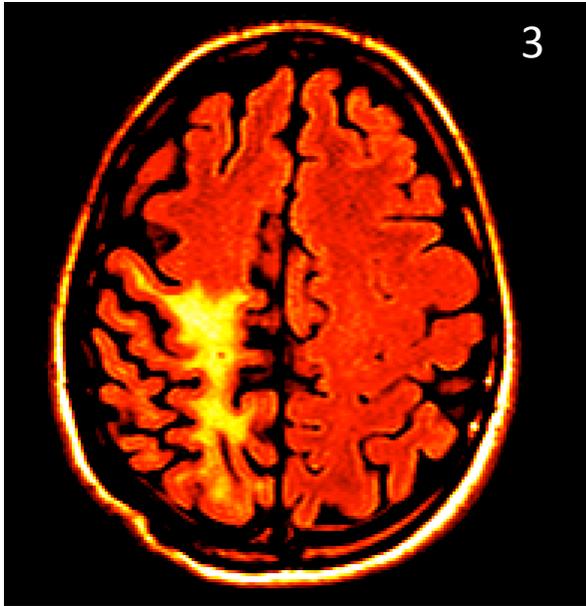


2011

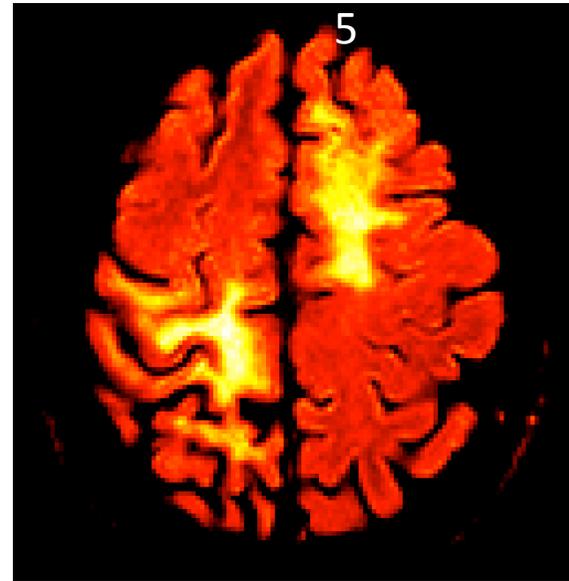


T2 FLAIR SOSTANZA BIANCA

2007

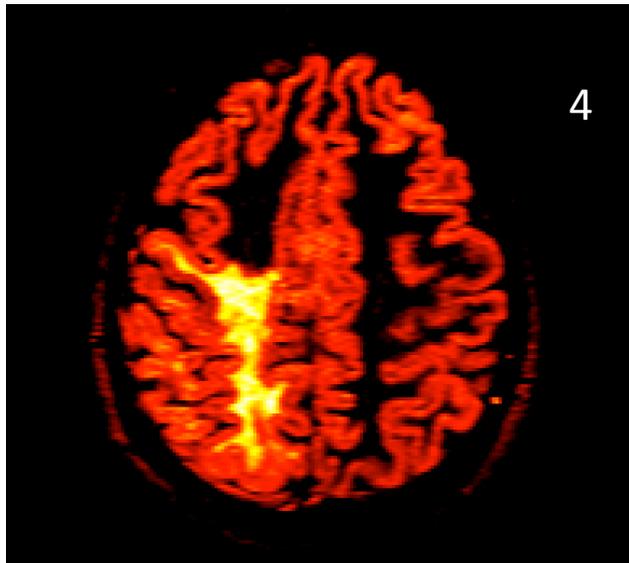


2011

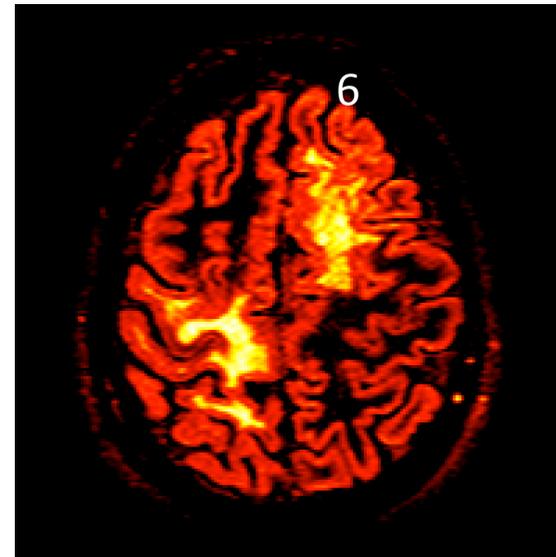


T2 DIR SOSTANZA GRIGIA

2007



2011



CONCLUSIONI

- La Sclerosi Multipla resta a tutt'oggi una patologia complessa e imprevedibile con risvolti emblematici ancora indefiniti
- Finchè non saranno chiariti esattamente i meccanismi patogenetici da trattare con terapie mirate e risolutive, il PE mantiene un suo significativo ruolo terapeutico



GRAZIE