



I.R.C.C.S. POLICLINICO SAN DONATO

Sistema Sanitario Regione Lombardia

GRUPPO OSPEDALIERO SAN DONATO



Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche



Micaela Robotti
Centro Sclerosi Multipla
IRCCS Policlinico SanDonato

Non sempre scegliere la giusta terapia è facile....

G.F., un uomo di 38 anni,

Si presenta ad una visita neurologica a giugno 2012 con parestesie ed ipoestesia temporale sx ed al braccio sx da circa 2 settimane.

Compare anche ipostenia alla mano sx.

È depresso, per una situazione familiare critica e per un nistagmo congenito che lo limita nella quotidianità, facendogli assumere postura forzata. Lui stesso ammette di somatizzare molto il suo disagio.

È poliallergico

In APR si segnala colecistectomia per calcolosi

Esame neurologico

G.F., presenta

ipovisus bilaterale

Deficit del VII n.c. inferiore sx

Nistagmo di II grado in tutte le direzioni di sguardo

Mingazzini mantenuta con lieve slivellamento a sx

Rot simmetrici

SCP in flessione

Ipoestesia disestesia nel territorio di C2-C3 ed all'arto superiore sx.

Ipotesi diagnostiche

disturbo funzionale

SI



Potenziamento
modifica terapia
antidepressiva

NO



Radicolopatia/mielite

CIS sindrome clinica isolata

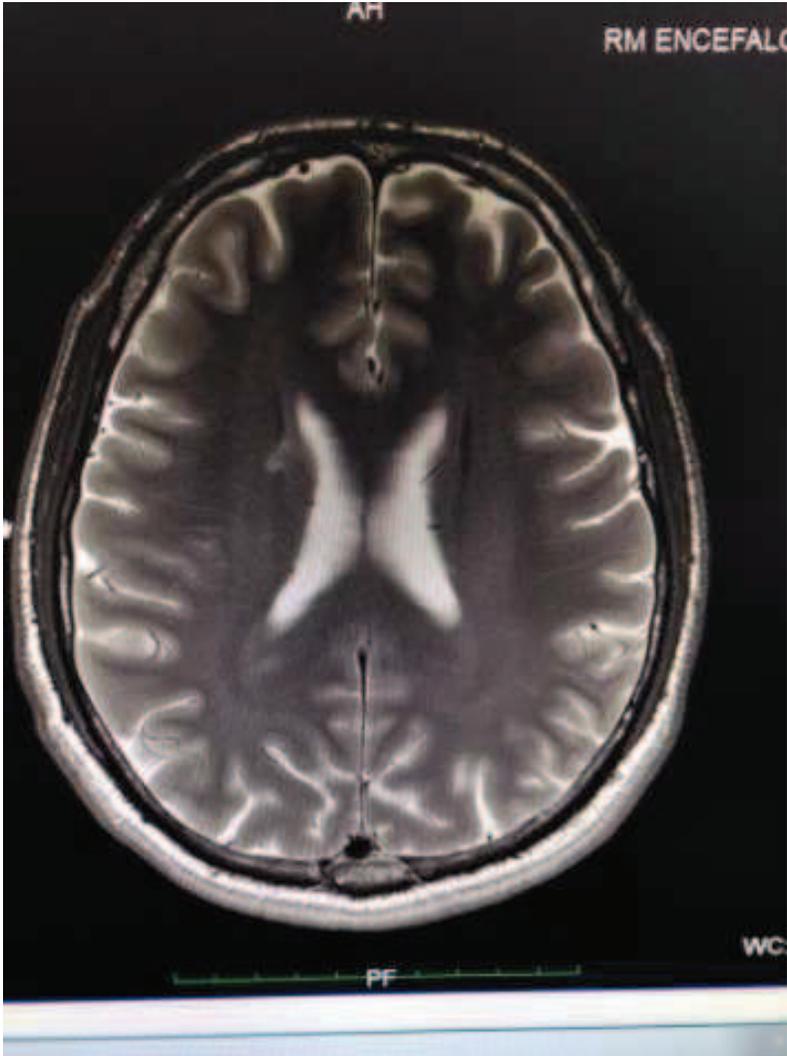


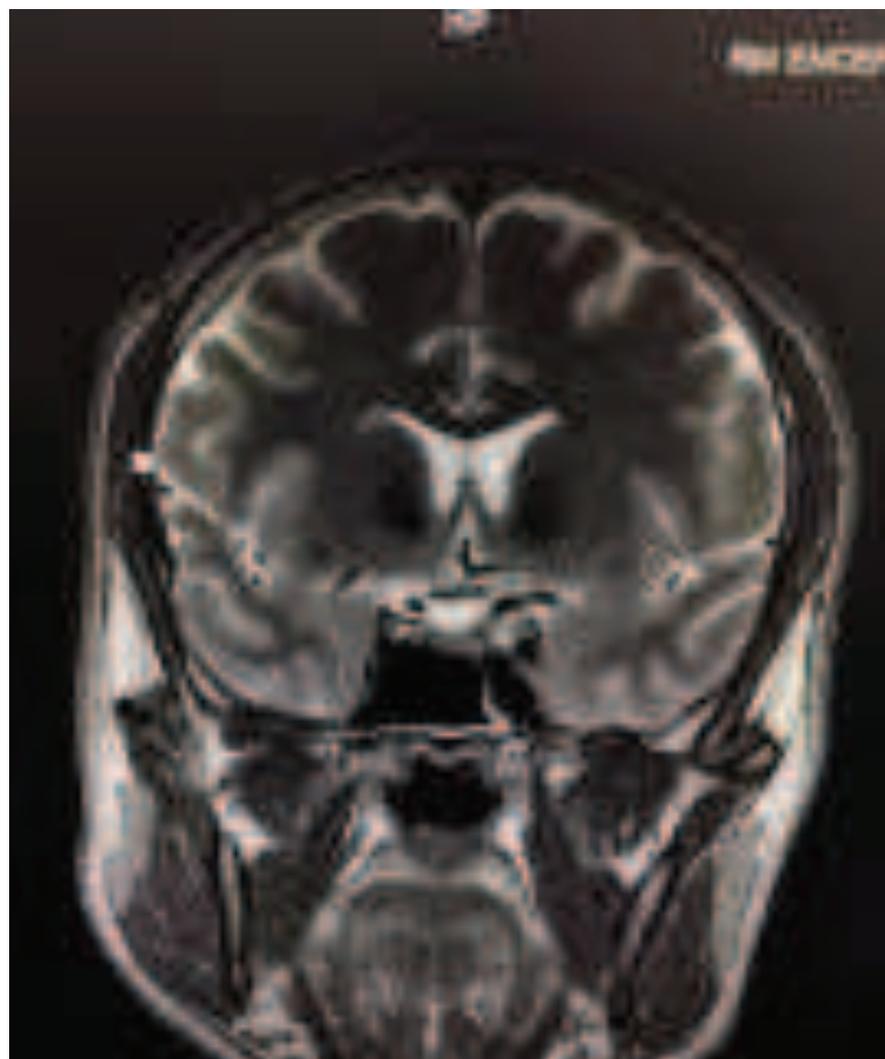
ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI



Terapia cortisonica
Follow up RMN

Terapia cortisonica
Follow up RMN





RMN MIDOLLO



Sarà sclerosi multipla?

G.F., viene ricoverato in Neurologia:

Esami ematochimici: nella norma

si esclude genesi vasculitica dei disturbi

screening virologico (HZV, EBV Dna, CMV dna, toxoplasma

VZV negativi

Esame del liquor: indice di link 0,66

presenza di bande oligoclonali

Potenziali evocati SS: asimmetria dei valori di conduzione centrale per sx>dx

Potenziali evocati motori: risposte corticali di morfologia disgregata ma conduzione normale a sx arto superiore

Potenziali evocati visivi: alterati bilat con piccola ampiezza e morfologia disgregata

E ADESSO?

G.F., effettua bolo steroideo con Solumedrol 1 gr e.v. con netto miglioramento dei disturbi,

tuttavia presenta un ulteriore peggioramento del suo quadro ansioso depressivo, alla luce del sospetto clinico di primo episodio di malattia demielinizzante

Gli viene consigliato un periodico controllo RMN e delle visite neurologiche di controllo, che tuttavia non esegue

Nel giugno 2013 (1 anno dopo) riferisce la comparsa di parestesie agli arti superiori per sx>dx e urgenza minzionale.

Incostante segno di Lhermitte

La RMN conferma una lesione a livello di C6 di nuova insorgenza.

Criteria di McDonald 2010 (polman)

Clinical Presentation	Additional Data Needed for MS Diagnosis
<p>≥2 attacks^a; objective clinical evidence of ≥2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack^b</p> <p>≥2 attacks^a; objective clinical evidence of 1 lesion</p> <p>1 attack^a; objective clinical evidence of ≥2 lesions</p> <p>1 attack^a; objective clinical evidence of 1 lesion (clinically isolated syndrome)</p> <p>Insidious neurological progression suggestive of MS (PPMS)</p>	<p>None^c</p> <p>Dissemination in space, demonstrated by: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)^d; or Await a further clinical attack^a implicating a different CNS site</p> <p>Dissemination in time, demonstrated by: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack^a</p> <p>Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: ≥1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS (periventricular, juxtacortical, infratentorial, or spinal cord)^d; or Await a second clinical attack^a implicating a different CNS site; and For DIT: Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and nonenhancing lesions at any time; or A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion(s) on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan; or Await a second clinical attack^a</p> <p>1 year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) plus 2 of 3 of the following criteria^d:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidence for DIS in the brain based on ≥1 T2 lesions in the MS-characteristic (periventricular, juxtacortical, or infratentorial) regions 2. Evidence for DIS in the spinal cord based on ≥2 T2 lesions in the cord 3. Positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index)

Quale trattamento scegliere?

dopo un nuovo ciclo steroideo, g.f. sta meglio, ma questa volta la sua preoccupazione per la malattia, che gli ha lasciato come residuo una ipostenia ed ipoestesia alla mano sx e qualche ormai solo saltuario disturbo minzionale, lo porta a decidere di iniziare una terapia preventiva.

EDSS:2,5

Come suggerito dal Neurologo, in considerazione del suo quadro depressivo, si escludono gli interferoni e si decide di iniziare terapia con Copaxone.

Accetta di buon grado la somministrazione quotidiana, ma

dopo circa 3 mesi di trattamento,

g.f. riferisce sempre piu forte dolore e bruciore in sede di iniezione, che non regrediscono anche utilizzando diverse profondità dell'ago, e febbre dopo ogni iniezione.

Ad una visita di controllo ci mostra l'esito dell'iniezione del giorno prima....



Che fare?

G.F, dopo numerosi tentativi , decide che non ce la fa più, e sospende il trattamento.

Eseguiamo una RMN di controllo, che evidenzia a Novembre 2013 la comparsa, rispetto all'esame del 2012, di una nuova lesione frontale a dx, oltre a quelle già note frontale dx al vertice, ed a quella nel bulbo a sx.

OPZIONI TERAPEUTICHE



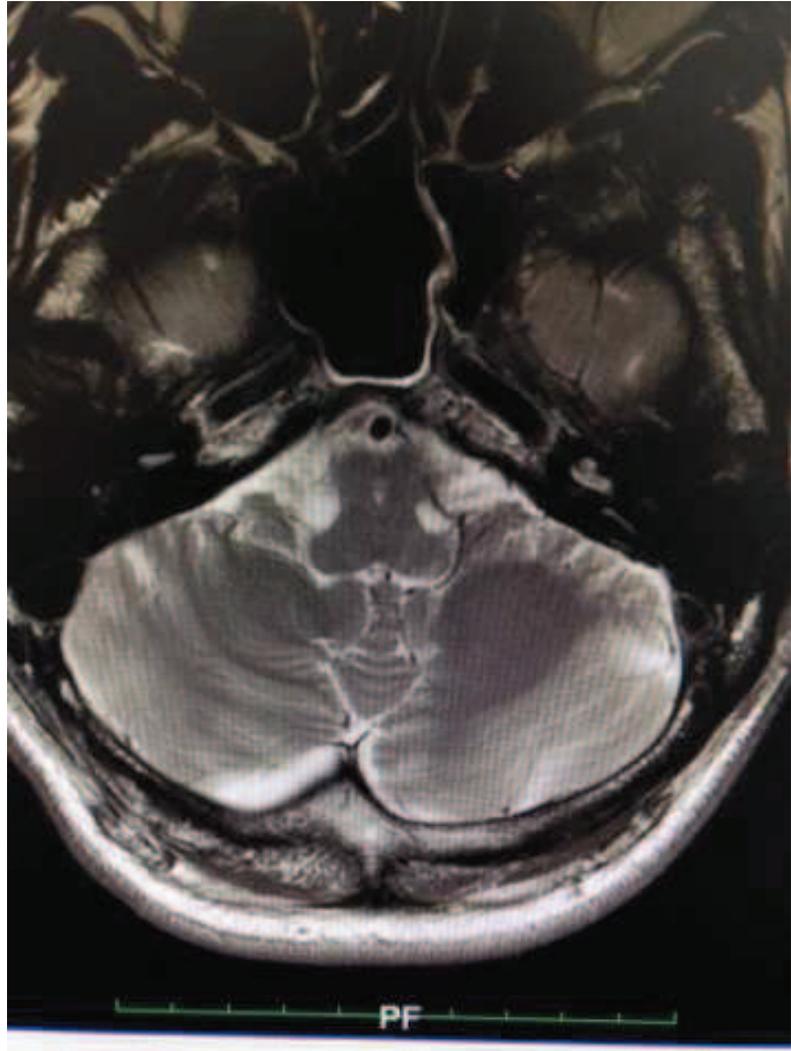
INTERFERONE

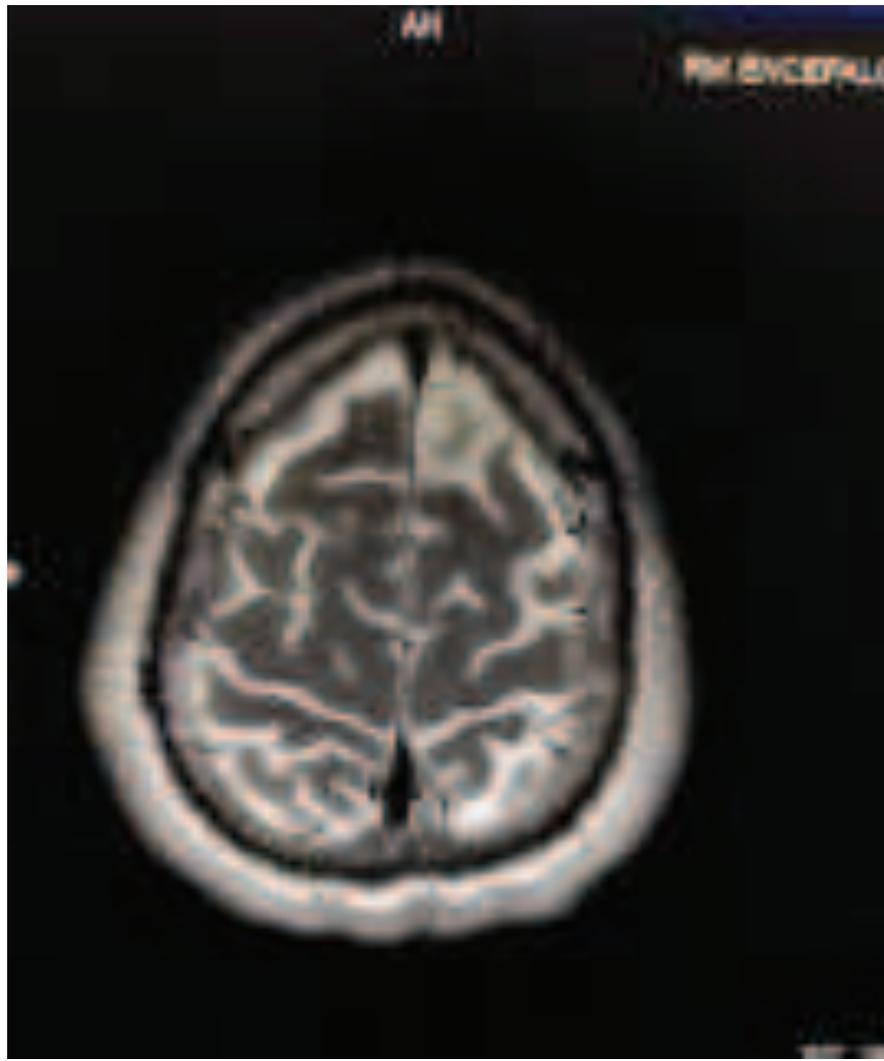


NATALIZUMAB



FINGOLIMOD





Che fare?

G.F, è depresso, e la scelta di usare glatiramer acetato era proprio per evitare i noti possibili peggioramenti dei quadri depressivo in trattamento con INF beta...

INOLTRE

A dei controlli ematochimici recenti, si evidenzia un incremento di transaminasi e bilirubina oltre 3 volte i valori di soglia, che inducono ad approfondimenti diagnostici da cui emerge un quadro non noto di epatite/cirrosi su verosimile base autoimmune (in attesa di biopsia).

Esiste forse una correlazione fra comparsa di questa nuova patologia e l'uso di Glatiramer Acetato??

Correlazione epatite/copaxone

[Acute hepatitis induced by glatiramer acetate.](#)

Deltenre P, Peny MO, Dufour A, Nady ME, Henrion J.

BMJ Case Rep. 2009;2009. pii: bcr09.2008.0913. doi: 10.1136/bcr.09.2008.0913. Epub 2009 Feb 27.

PMID: 21686565 [PubMed] **Free PMC Article**

[Related citations](#)

[Glatiramer acetate induced hepatotoxicity.](#)

Subramaniam K, Pavli P, Llewellyn H, Chitturi S.

Curr Drug Saf. 2012 Apr;7(2):186-8.

PMID: 22873505 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Correlazione epatite/copaxone

[Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis.](#)

Neumann H, Csepregi A, Sailer M, Malfertheiner P.

J Neurol. 2007 Jun;254(6):816-7. Epub 2007 Mar 12. No abstract available.

PMID: 17351724 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

[Unmasking autoimmune hepatitis under immunomodulatory treatment of multiple sclerosis—not only beta interferon.](#)

von Kalckreuth V, Lohse AW, Schramm C.

Am J Gastroenterol. 2008 Aug;103(8):2147-8; author reply 2148. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01982_9.x. No abstract available.

PMID: 18796115 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

Che fare?

In considerazione del problema epatico di recente insorgenza, anche l'uso di fingolimod (Gilenya), non è da considerare, anche alla luce della impossibilità di prescrizione per chi non ha un precedente trattamento con interferone e per la negatività degli ab anti VZV che necessiterebbero la somministrazione del vaccino prima dell'inizio della terapia...

Pertanto si esclude, per ora, e anche l'utilizzo di fingolimod.

OPZIONI TERAPEUTICHE



NATALIZUMAB

Ci sono i criteri per usare tysabri?

Nuovi criteri di rimborsabilità AIFA per Tysabri Schede del Registro Tysabri disponibili a partire dal 5 Luglio 2013

Criterio A

Pazienti adulti di età pari o superiore ai 18 anni con SMRR ad elevata attività di malattia che non abbiano risposto ad un ciclo terapeutico completo e adeguato con un interferone beta o glatiramer acetato.

- precedente trattamento con IFN β o glatiramer acetato;

+

JCV-

- **1 ricaduta** nel corso dell'ultimo anno in terapia;

JCV+

- **≥ 2 ricadute** nel corso dell'ultimo anno in terapia, *oppure*

- **1 ricaduta** nel corso dell'ultimo anno in terapia con incompleto recupero e **≥ 2 sulla EDSS**;

+

JCV- e JCV+

- **≥ 9 lesioni in T2**, *oppure*

- **≥ 1 lesione Gd+** alla RM.

	JCV-		JCV+	
	EDSS <2	EDSS ≥ 2	EDSS <2	EDSS ≥ 2
0 Ricadute	Blocco	Blocco	Blocco	Blocco
1 Ricaduta	OK	OK	Blocco	OK
≥ 2 Ricadute	OK	OK	OK	OK

?

La prescrivibilità di Tysabri sarebbe non appropriata, in quanto mancano i criteri di inclusione

ma g.f. presenta a Gennaio 2014 un ulteriore episodio con ipostenia all'arto inferiore sx e minzione imperiosa, con comparsa di nuova lesione midollare dorsale

Necessita di trattamento steroideo, che però rifiuta

Lo screening per gli anticorpi anti JC virus è negativo

Ma esiste un rischio che Tysabri possa compromettere ulteriormente il recente e progressivamente ingravescente quadro di cirrosi su base autoimmune?

Natalizumab-induced autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis.

Martínez-Lapiscina EH, Lacruz F, Bolado-Concejo F, Rodríguez-Pérez I, Ayuso T, Garaigorta M, Urman JM.

Mult Scler. 2013 Aug;19(9):1234-5. doi: 10.1177/1352458512463485. Epub 2012 Oct 15. No abstract available.

PMID: 23069876 [PubMed - in process]

[Related citations](#)

Severe acute autoimmune hepatitis after natalizumab treatment.

Lisotti A, Azzaroli F, Brillanti S, Mazzella G.

Dig Liver Dis. 2012 Apr;44(4):356-7. doi: 10.1016/j.dld.2011.11.003. Epub 2011 Dec 11. No abstract available.

PMID: 22154948 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

