

## **SCLEROSI MULTIPLA E MALATTIE CORRELATE:**

### **SFIDE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE**

Claudio Gasperini Coordinatore del GDS Sclerosi Multipla della Società Italiana di Neurologia.

UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Ospedale S. Camillo Forlanini di Roma

#### **Introduzione**

La Sclerosi Multipla (SM) e le Malattie dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD) sono patologie infiammatorie del Sistema Nervoso Centrale caratterizzate da differenti meccanismi patogenetici, fenotipi clinici e risposte terapeutiche. Negli ultimi anni, significativi progressi nella ricerca clinica e molecolare hanno portato a una migliore comprensione di entrambe le condizioni, rivelando al contempo nuove sfide nella diagnosi precoce, nel trattamento personalizzato e nella gestione a lungo termine dei pazienti.

#### **Sclerosi Multipla: Sfide Biologiche e Cliniche**

Negli ultimi anni, il paradigma patogenetico della Sclerosi Multipla (SM) ha subito una profonda revisione, superando la tradizionale visione bifasica della malattia. Storicamente, si distingueva una fase iniziale a dominanza infiammatoria, caratterizzata da ricadute cliniche e nuove lesioni alla risonanza magnetica (RM), seguita da una fase tardiva neurodegenerativa con progressiva accumulazione di disabilità. Tuttavia, dati emergenti da studi di neuroimaging avanzato (RMN non convenzionale) e ricerche neuropatologiche hanno dimostrato che infiammazione e neurodegenerazione coesistono fin dalle fasi precoci e persino precliniche della malattia. In questo contesto, la SM è oggi interpretata come un continuum biologico, in cui l'infiammazione acuta si affianca a processi neurodegenerativi precoci, con perdita assonale e atrofia cerebrale già nelle fasi iniziali. La presenza di una fase prodromica e la crescente rilevanza della Radiologically Isolated Syndrome (RIS) spingono verso strategie terapeutiche sempre più precoci e aggressive, basate sull'impiego tempestivo di farmaci ad alta efficacia. Una delle principali sfide cliniche attuali è la distinzione tra attività infiammatoria recidivante e progressione silente della malattia, spesso non evidenziabile tramite i parametri convenzionali. Questo rende necessaria una riflessione critica su criteri diagnostici in grado di anticipare la diagnosi, definizione di nuovi endpoint clinici e radiologici, nonché lo sviluppo di biomarcatori in grado di monitorare simultaneamente le diverse componenti patogenetiche della SM

## **I Nuovi Criteri Diagnostici 2025 per la Sclerosi Multipla: razionale e nuove proposte**

La revisione dei criteri diagnostici per la Sclerosi Multipla che andrà a sostituire i criteri diagnostici del 2017 è attesa per il 2025 e riflette la necessità di una diagnosi più precoce e accurata, coerente con l'evoluzione del paradigma terapeutico orientato all'intervento tempestivo.

Tra le principali innovazioni proposte vi sono il riconoscimento della RIS come potenziale forma iniziale di SM, l'inclusione del nervo ottico tra le sedi topografiche (DIS), l'eliminazione in alcuni casi dell'obbligo di DIT, e l'introduzione delle kappa light chains (kFLCs) come nuovo marker liquorale. Viene inoltre proposta l'unificazione dei criteri per le forme recidivanti e progressive, nonché l'impiego selettivo di segni avanzati di imaging come il Central Vein Sign (CVS) e le lesioni a bordo paramagnetico (PRLs). Particolare attenzione viene riservata ai soggetti con comorbidità vascolari, età avanzata o emicrania, per i quali è suggerita una maggiore rigidità nella diagnosi.

I nuovi criteri puntano a rendere la diagnosi più tempestiva, sensibile e biologicamente fondata, senza comprometterne la specificità. Se approvati, rappresenteranno un importante passo avanti verso una medicina di precisione nella SM.

## **Terapie Modificanti il Decorso nella Sclerosi Multipla: Strategie Attuali e Prospettive Future**

L'evoluzione del panorama terapeutico nella sclerosi multipla (SM), con l'introduzione di numerose terapie modificanti il decorso (DMTs), ha profondamente modificato l'approccio gestionale alla malattia. Rimane tuttavia aperto il confronto tra l'approccio tradizionale "step-up" (escalation) e il trattamento intensivo precoce (Early Intensive Treatment, EIT). Tuttavia, evidenze provenienti da studi osservazionali e dati di real-world evidence (RWE) indicano che l'EIT, in pazienti con fattori prognostici sfavorevoli, rappresenta l'algoritmo migliore associato a una riduzione del rischio di accumulo precoce di disabilità. In parallelo, emergono esigenze non ancora soddisfatte che richiedono una ridefinizione delle strategie terapeutiche: tra queste, la necessità di combinare approcci che agiscano sia sull'attività infiammatoria, sia sui processi neurodegenerativi e sulla promozione della rimielinizzazione. In tale contesto, si apre la prospettiva di sviluppare programmi terapeutici multimodali e personalizzati, integrati con biomarcatori prognostici e predittivi di risposta al trattamento, al fine di ottimizzare l'outcome clinico a lungo termine. In questo contesto il GdS SM è in interlocuzione con AIFA per la revisione della nota 65 che attualmente limita la corretta utilizzazione dei farmaci DMTs.

## **NMOSD: Evoluzione Diagnostica e Terapie Target**

La NMOSD è oggi definita da criteri clinico-sierologici che includono la presenza di anticorpi anti-AQP4. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti risulta sieronegativo, richiedendo test ripetuti e interpretazioni esperte. I falsi negativi, soprattutto in fasi post-trattamento acuto o in pazienti con bassa carica anticorpale, rappresentano una sfida per la diagnosi accurata. L'identificazione della MOGAD (malattia associata ad anticorpi anti-MOG) ha ulteriormente complicato l'algoritmo diagnostico, richiedendo differenziazione precoce e strategie terapeutiche specifiche.

## **Impatto del Trattamento Precoce nella NMOSD e MOGAD**

Nelle patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale come la **Neuromielite Ottica Spettro-Disorder (NMOSD)** e la **malattia associata ad anticorpi anti-MOG (MOGAD)**, il grado di disabilità residua è strettamente correlato all'outcome delle ricadute cliniche. Pertanto, l'intervento terapeutico tempestivo nella fase acuta riveste un ruolo cruciale per limitare i danni neurologici permanenti. Evidenze cliniche dimostrano che l'inizio precoce della terapia steroidea, idealmente entro **4 giorni** dall'insorgenza dell'attacco acuto, è associato a un miglior recupero delle funzioni visive e motorie. Inoltre, l'impiego della **plasmaferesi terapeutica (PLEX)**, sia in parallelo che in rapida successione agli steroidi, ha mostrato un impatto positivo significativo sull'outcome funzionale, in particolare nei casi refrattari alla terapia corticosteroidica.

## **DMTs nella NMOSD**

Considerato l'elevato tasso di recidiva e la potenziale severità delle ricadute, nella NMOSD è raccomandato l'avvio precoce di una **terapia disease-modifying (DMT)** sin dal **primo evento clinico**, al fine di prevenire ulteriori attacchi e la progressione della disabilità. Attualmente, sono disponibili **quattro terapie ad alta efficacia**, con efficacia dimostrata da **trial clinici randomizzati (RCT)**: eculizumab, inebilizumab, satralizumab e ravulizumab (quest'ultimo in studi avanzati). A questi si aggiunge un farmaco off-label incluso nel **registro AIFA 648**, generalmente rappresentato da rituximab. Tuttavia, in Italia, l'accesso ai farmaci testati in RCT è subordinato alla **documentazione del fallimento di un trattamento di prima linea**, come azatioprina o micofenolato mofetile.

## **Considerazioni Terapeutiche nella MOGAD**

Nel caso della MOGAD, il timing dell'introduzione di una DMT è oggetto di dibattito, in particolare per la **possibilità di decorso monofasico**, soprattutto nei pazienti pediatrici. Tuttavia, nelle **forme recidivanti**, l'avvio di una terapia di mantenimento è indicato per prevenire nuove ricadute. Inoltre, in presenza di **presentazione clinica severa al primo attacco** o di **esiti neurologici**

**significativi**, può essere giustificata l'introduzione precoce di una DMT anche in assenza di recidive. Attualmente **non sono disponibili RCT conclusivi per la MOGAD**, benché diversi studi siano attualmente in corso. Le opzioni terapeutiche si basano dunque su **evidenze osservazionali**, esperienze cliniche e raccomandazioni di esperti.

### **Prospettive del Gruppo di Studio SM e Malattie Correlate**

Per affrontare le sfide emergenti, il GDS SM e Malattie Correlate è chiamato a:

- Rafforzare i protocolli di diagnosi precoce, inclusi RIS e fasi prodromiche.
- Finalizzare il confronto con AIFA per la revisione della Nota 65
- Promuovere l'uniformità e l'accessibilità ai test AQP4 e MOG.
- Definire algoritmi terapeutici condivisi e aggiornati per SM, NMOSD e MOGAD.
- Favorire studi collaborativi multicentrici su nuovi biomarcatori e strategie terapeutiche combinate.
- Supportare la formazione dei giovani neurologi nell'approccio alle malattie demielinizzanti rare.

### **Conclusioni**

La gestione della SM e della NMOSD richiede oggi un cambio di paradigma: dalla reazione alla prevenzione, dalla terapia sequenziale alla personalizzazione precoce. La sfida del Gruppo di Studio sarà quella di guidare questo cambiamento promuovendo ricerca, formazione e collaborazione interdisciplinare.