

Un nuovo punto in campo neurologico: epilessia e sclerosi multipla

SCOR *inFORM* - Aprile 2014

Autore

Dominique Lannes
Medici-Consulenti di
SCOR Global Life

**Direttore della
pubblicazione**

Paolo De Martin

life@scor.com

Introduzione

Nell'Antichità i Greci ritenevano che l'epilettico fosse "posseduto" e si è creduto a lungo che la sclerosi multipla fosse la conseguenza dello stress.

Nell'Ottocento molti medici sono stati i primi a descrivere queste malattie in modo dettagliato senza avere ancora i mezzi per agire.

Alla fine del Novecento sono stati scoperti nuovi farmaci e nuove metodologie di imaging del cervello ("brain imaging"), come la TAC e la IRM (risonanza magnetica).

Nel 2013 nasce una neurologia audace ed innovativa: la genetica, la biotecnologia, le tecniche di brain imaging, la neurochirurgia, l'industria farmaceutica... a cui si associano le ricerche fondamentali e cliniche per capire queste malattie, trattarle e - si spera - guarirle presto.

Tutti questi progressi e le loro eventuali conseguenze sulla valutazione del rischio devono ora essere conosciuti dagli assicuratori. Vi prononiamo di condividere le nostre riflessioni e suggerimenti per la tariffazione sulla base degli aggiornamenti su queste due affezioni neurologiche importanti:

- L'epilessia, che colpisce circa 50 milioni di persone nel mondo.
- La sclerosi multipla, che colpisce 2,5 milioni di persone nel mondo ed è in forte aumento.



L'epilessia

L'epilessia, anche chiamata sindrome comiziale, è una malattia neurologica cronica caratterizzata dall'insorgere di crisi dovute ad una scarica anomala e simultanea di gruppi di neuroni intracerebrali.

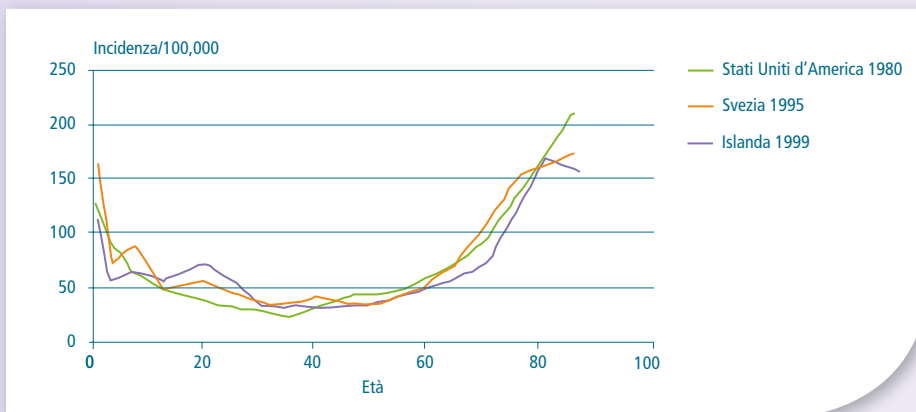
Ognuno di noi può avere un giorno una crisi epilettica, quando il suo cervello si trova in condizioni particolari di squilibrio o di aggressione, come un attacco di febbre nel bambino o un disordine idroelettrolitico sanguigno grave. Si è tuttavia ritenuti epilettici solo dopo un certo numero di crisi.

Epidemiologia

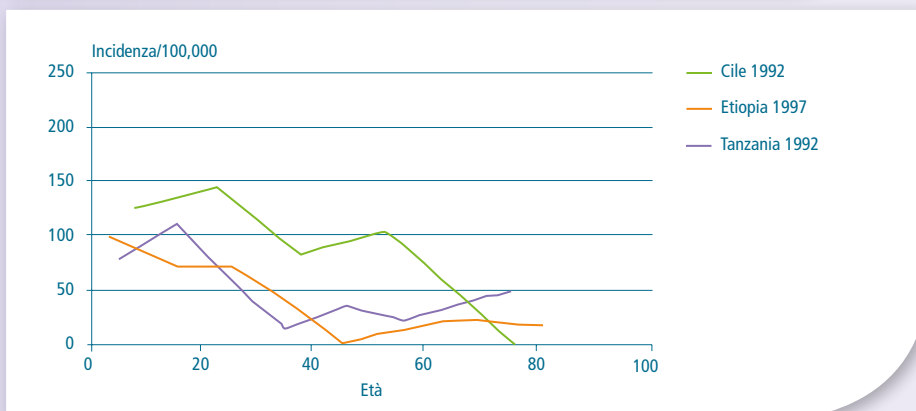
L'epilessia è una patologia neurologica frequente, presente in tutto il mondo. Negli Stati Uniti, ad esempio, 1,5 milioni di persone sono epilettiche, nel continente africano 10 milioni. Nel Regno Unito, l'1% della popolazione è epilettica. L'epilessia non ha frontiere geografiche, sociali o razziali. Nei paesi industrializzati la sua curva d'incidenza è abbastanza caratteristica: piuttosto rara tra i 20 e i 60 anni, la malattia è molto più frequente a partire dai 60 anni. Nei paesi emergenti le cose sono un po' diverse: alcune forme di epilessia hanno cause infettive e parassitarie e colpiscono in particolare i bambini e i giovani adulti. In questi paesi vi è quindi un numero maggiore di pazienti epilettici che hanno meno di trent'anni.

Incidenza dell'epilessia in funzione dell'età

Paesi industrializzati



Paesi emergenti



Fonte: www.ilae.org, Comprehensive Textbook, Chapter 5 – Incidence and prevalence, Poonam Nina Banerjee and W. Allen Hauser

I vari tipi di epilessia

Le crisi si manifestano in modo diverso da una persona all'altra, a seconda della causa, della localizzazione nel cervello e dell'intensità delle scariche neuronali. L'epilessia può avere infatti svariate manifestazioni cliniche. Per una maggiore chiarezza, è stato necessario classificare le crisi epilettiche.

In modo schematico, vi sono 2 forme di crisi, a seconda della **manifestazione clinica**, la **crisi generalizzata** e la **crisi parziale**, legate a **3 tipi di cause: idiopatica, sintomatica e criptogenica**. Si parlerà ad esempio di crisi generalizzata idiopatica o di crisi parziale sintomatica.

Tutti questi elementi si ritrovano nella classifica dell'International League Against Epilepsy (ILAE) www.ilae.org/, che spiegheremo più avanti.

In funzione della manifestazione clinica

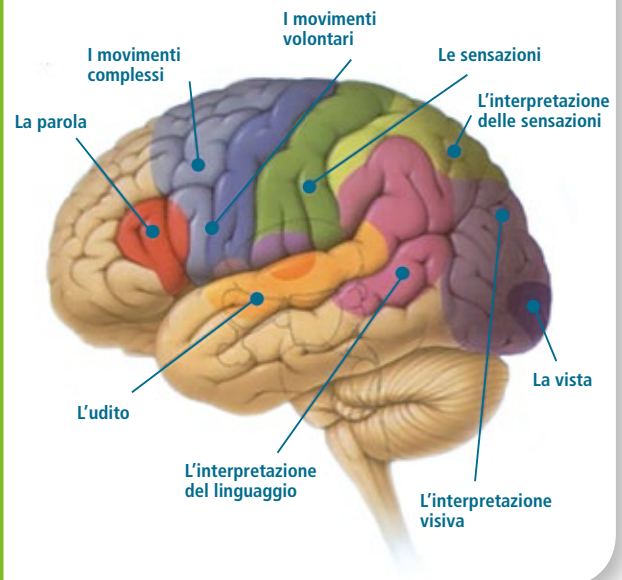
A seconda della zona del cervello interessata dalla scarica neuronale, le manifestazioni cliniche possono rivelarsi con perdite di coscienza brusche, disturbi del comportamento, difficoltà di eloquio, di visione o di udito, movimenti anomali, allucinazioni, ecc.

In questo campo tutto è possibile, in quanto il cervello è all'origine di tutte le nostre sensazioni, di tutti i nostri pensieri e movimenti.

- **Le crisi parziali**, chiamate anche focali, rappresentano il 60 - 70% delle epilessie. Iniziano localmente nel cervello e possono essere di due tipi: semplici (la coscienza è preservata) e parziali complesse (la coscienza è alterata). Le crisi parziali possono poi proseguire con una crisi generalizzata secondaria. Il tipo di sintomi varia a seconda della zona funzionale cerebrale colpita dalla crisi.
 - **Le crisi parziali semplici** sono caratterizzate da un'assenza di alterazione della coscienza. I sintomi possono essere: motori (manifestazioni versive, posturali, fonatorie, somato-motrici), somato-sensoriali o somestese (disturbi visivi, uditivi, olfattivi, gustativi, vertigini), vegetativi (digestivi, respiratori, enuretici, vasomotori e vascolari), psichici (manifestazioni dismnesiche, cognitive, istintivo-affettive, riso, illusioni, allucinazioni).

Topografia del cervello

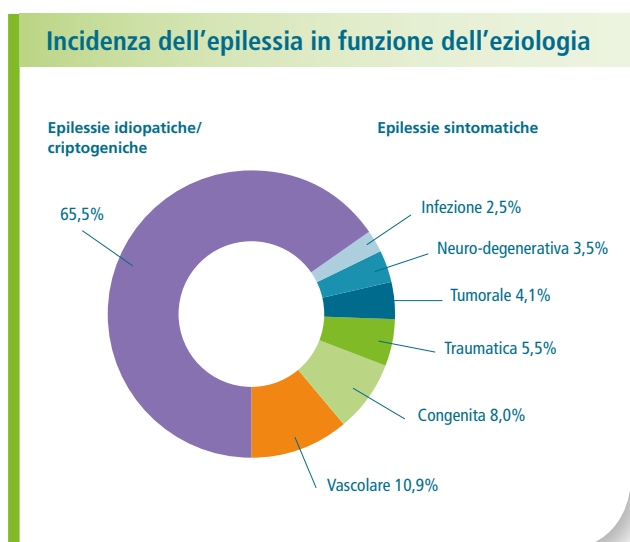
la crisi epilettica si manifesta in modo molto variabile, in funzione della zona cerebrale interessata dalla scarica neuronale.



- **Le crisi parziali complesse** presentano un'alterazione della coscienza: la perdita di contatto può essere precoce o tardiva. Queste crisi possono iniziare come una crisi parziale semplice seguita da un'alterazione della coscienza oppure essere oggetto di un'alterazione della coscienza sin dall'inizio. Sono caratterizzate da un'amnesia postcritica e da automatismi associati: orali-alimentari (masticazione, deglutizione...) gesti semplici (movimenti delle mani, sbriciolamenti...) o complessi (abbottonatura, sbottonatura...), deambulazione, automatismi verbali (onomatopee, parole, frasi).
- **Crisi generalizzate:** la scarica neuronale interessa contemporaneamente i 2 emisferi cerebrali e nella maggior parte dei casi vi è quindi perdita di coscienza. Le crisi generalizzate possono essere di diversi tipi: assenze (breve periodo di non ricettività), cloniche (spasmi di uno o più muscoli), toniche (irrigidimento improvviso e contrazione muscolare). La coscienza può essere preservata durante le crisi miocloniche (spasmi muscolari degli arti superiori o a volte dei quattro arti). Una crisi generalizzata non può essere seguita da una crisi parziale.

In funzione della causa sottostante

- **Le epilessie idiopatiche**, chiamate anche **“epilessie genetiche”**. In questo caso l'epilessia è la conseguenza diretta di un'anomalia geneticamente determinata dall'eccitabilità neuronale e la sua evoluzione è generalmente benigna.
- **Le epilessie sintomatiche** hanno una causa ben determinata. Si può trattare di un tumore, di una malformazione cerebrale o di un ictus ma anche dell'assunzione di un farmaco o del consumo di sostanze alcoliche, di una malattia neurologica precisa (malattia di Huntington, sclerosi multipla, malattia di Alzheimer, ecc.) o di una febbre che provoca convulsioni febbrili come quelle tanto temute dai genitori.
- **Le epilessie criptogeniche**, la cui causa è sconosciuta.



Fonte: Epilepsia. 1993 May-Jun;34(3):453-68. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT.

Fattori scatenanti e controindicazioni

L'epilessia non presenta controindicazioni: in linea di principio la gravidanza, l'allattamento, lo sport e la vita professionale sono tutte cose effettuabili. Tuttavia è opportuno evitare le circostanze che favoriscono l'insorgere di una crisi: mancanza di sonno, assunzione di alcool, febbre, farmaci che stimolano

il sistema nervoso centrale, ipoglicemia o altri fattori metabolici, stimolazione luminosa intermittente.

Il caso dei videogiochi è particolare, in quanto solo alcune persone vi sono sensibili. Per gli sport, il buon senso consiglia di evitare le attività in cui perdita di coscienza e movimenti anomali possono avere conseguenze gravi (caduta, perdita di controllo di un apparecchio, ecc.), come l'alpinismo e l'immersione subacquea).

In alcuni casi vi possono essere fattori scatenanti molto particolari: rumori inattesi, lettura, forte emozione, concentrazione intellettuale prolungata, ecc.

Nel lavoro, ogni situazione individuale va valutata con cura. L'informatica, contrariamente a quanto si crede, non è una controindicazione per il paziente epilettico, tranne in caso di sensibilità ai monitor, il che è rarissimo con i monitor piatti. L'epilessia non è quindi una controindicazione dell'uso di strumenti informatici per lavoro.

In tutti i casi, è indispensabile l'osservanza di un trattamento antiepilettico.

La diagnosi, l'EEG e l'IRM

La diagnosi dell'epilessia si basa innanzitutto sulla descrizione delle crisi. Ricostituire il "film" della crisi con il paziente consente spesso di formulare una diagnosi il più possibile precisa.

Le domande da porsi davanti ad una crisi sono sempre le seguenti:

- Si tratta di una vera crisi epilettica?
- Che tipo di crisi: parziale o generalizzata?
- Vi è una causa? In caso affermativo, è curabile?
- La crisi rientra nell'ambito di una malattia neurologica specifica?

L'elettroencefalogramma (EEG)

L'EEG è un metodo di esplorazione cerebrale che consente di registrare l'attività elettrica del cervello tramite elettrodi collocati sul cranio. L'EEG è un esame indolore e non invasivo, necessario per la diagnosi ma anche per il monitoraggio del paziente epilettico. Quando l'EEG è associato ad una video-

registrazione della crisi, la correlazione tra l'attività elettrica intracerebrale e la diagnosi clinica è particolarmente utile ed interessante.

» *Nel contesto assicurativo, si considera che un assicurando epilettico sottoposto a trattamento con un EEG tra una crisi e l'altra normale ha una migliore prognosi nella valutazione del rischio globale •*

Tracciato EEG / Fonte: B. Guéguen, CHSA



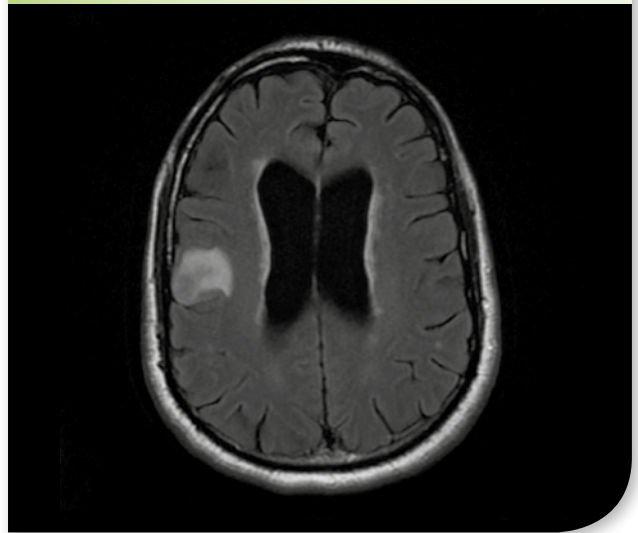
Fonte: B. Guéguen, CHSA

L'IRM (risonanza magnetica)

L'IRM o semplicemente RM (risonanza magnetica) è una tecnica di imaging non invasiva, non irradiante, che consente di visualizzare il cervello in dettaglio "in ogni suo angolo". Il suo interesse sta ovviamente nel localizzare le epilessie sintomatiche, ossia quelle che hanno una causa intracerebrale identificabile: tumore, malformazione cerebrale, ecc.

In alcuni casi particolarmente difficili è necessario un imaging metabolico, per tener conto del funzionamento del cervello stesso. Questo esame viene effettuato con una PET (Tomografia con Emissione di Positroni), che consente di esplorare

IRM cervello con tumore intracerebrale



Fonte: Centre imagerie IMFM Paris

l'attività cellulare cerebrale e di evidenziare, ad esempio, un ipometabolismo cerebrale localizzato, la necessità di una correzione chirurgica.

» *Precisiamo inoltre che l'EEG e la IRM sono 2 esami di routine, non invasivi, praticati nella maggior parte dei paesi. A livello assicurativo non bisogna quindi rinunciare a sottoporsi a questi 2 esami •*

Trattamenti dell'epilessia

Con alcuni farmaci vecchi ed altri più recenti

Il primo farmaco scoperto nel 1937 è la fenitoina. Poi vengono la carbamazepina nel 1960 e il valproato nel 1963. A partire dal 1990 sono apparsi gli antiepilettici di ultima generazione, che hanno meno effetti collaterali e un'efficacia a volte superiore. Hanno la particolarità di essere a largo spettro e possono quindi essere utilizzati sia nelle epilessie parziali che in quelle generalizzate.

Gli antiepilettici

	Denominazione comune internazionale
Antiepilettici classici	fenobarbital, etosuccimide, valproato di sodio, fenitoina, carbamazepina
Antiepilettici nuovi	vigabatrin, gabapentin, lamotrigina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, pregabalin

Per esempio, la carbamazepina è spesso indicata come prima soluzione nelle crisi parziali e il valproato nelle crisi generalizzate. In caso di insuccesso viene proposto un antiepilettico di ultima generazione: lamotrigina, topiramato o levetiracetam. Se questi trattamenti non sono efficaci, viene prescritta allora una biterapia, che associa due molecole dotate di meccanismi d'azione diversi.

Globalmente, i trattamenti antiepilettici permettono di fare scomparire le crisi in 7 casi su 10. In caso d'insuccesso con tutti i trattamenti, l'epilessia viene detta farmacoresistente e si prevede un trattamento chirurgico, che in alcuni casi di epilessia come la sclerosi ippocampale deve essere proposto tempestivamente.

» *L'assicuratore deve considerare i nuovi antiepilettici come un progresso in positivo, in quanto consentono di equilibrare molti pazienti e sono tollerati meglio, ma non come una rivoluzione: non guariscono tutte le forme di epilessia •*

Terapia chirurgica

Quando le crisi sono abbastanza frequenti e gravi da disturbare la vita del paziente e quando i farmaci sono inefficaci, è possibile prevedere una terapia chirurgica destinata a "rimuovere" la zona epilettogena del cervello. Questo "focolaio

epilettico" deve trovarsi in una regione la cui ablazione non provocherà un deficit neurologico e neuropsicologico che potrebbe essere poi responsabile di una disabilità post-operatoria. Questo intervento è delicato ed altamente specializzato. Fra le tecniche abitualmente proposte citiamo l'ippocampectomia (faccia interna del lobo temporale) ma anche tecniche o metodi più complessi: resezione localizzata di tipo lobectomia, cortectomia, emisferectomia, callosotomia, transezione subpiale.

In alcuni casi particolari possono essere proposte altre tecniche come la stimolazione del nervo vago o la stimolazione intracranica. La terapia chirurgica può guarire l'epilessia ma, paradossalmente e inspiegabilmente, può provocare uno scompenso psichiatrico che rende necessario un ricovero in ospedale.

» *Nel contesto dell'assicurazione è quindi necessario essere prudenti per qualche mese... anche dopo un trattamento chirurgico che fa sparire le crisi. Si parla di guarigione dopo 1-2 anni senza crisi •*

Comorbidità, fattori prognostici ed evoluzione globale

Vi sono vari handicap associati all'epilessia: diminuzione del quoziente intellettuale globale, disturbi dell'attenzione e della memoria, rallentamento ideativo, disturbi del linguaggio, vari disturbi psicologici. Sono frequenti anche i disturbi legati all'umore. E il 30% circa degli epilettici soffre di depressione. Facciam notare che quando l'epilessia è equilibrata dal trattamento, la depressione scende al 5%. Il suicidio, che colpisce soprattutto i pazienti giovani, è tre volte più elevato rispetto alla popolazione generale.

La sindrome della morte improvvisa riguarda l'8,8% delle morti di pazienti epilettici di meno di 40 anni. In modo generale, la sovramortalità è 2-3 volte più elevata negli epilettici, e addirittura 5 volte più elevata in caso di epilessia farmacoresistente.

Alcuni criteri permettono di riconoscere i pazienti epilettici più a rischio. Si tratta dei seguenti casi:

- Epilessia farmacoresistente o che richiede una politerapia.
- EEG anomalo tra 2 crisi.
- Disabilità psicomotoria associata.
- Epilessia della prima infanzia ancora attiva all'età adulta.
- Frequenza elevata delle crisi (a partire da 4-5 all'anno).
- Epilessia sintomatica ma con causa non curabile.
- Epilessia di tipo mioclonico generalizzato invalidante.

Statisticamente, dopo un periodo di remissione di 20 anni l'evoluzione globale delle persone epilettiche può essere riassunta come segue:

- Il 50% dei pazienti non ha più crisi, senza trattamento.
- Il 20% dei pazienti è in remissione, con un trattamento.
- Il 30%, invece, ha sempre le crisi.
- Con l'età, le epilessie hanno tendenza a stabilizzarsi.

Le difficoltà di inserimento professionale

Una crisi epilettica può manifestarsi in modo brutale e impreveduto sul luogo di lavoro e avere ripercussioni non trascurabili sull'inserimento professionale. Queste ripercussioni dipendono dal tipo di crisi, dalla loro frequenza e, ovviamente, dal tipo di lavoro svolto.

Le difficoltà di inserimento professionale riguardano circa il 20% dei pazienti, in particolare i giovani, a vari livelli: assunzione e mantenimento dell'impiego, evoluzione della carriera, cambiamenti di lavoro più frequenti, impieghi sottoqualificati e pensionamento anticipato... e il tasso di disoccupazione è più elevato del 40-50% rispetto a quello della popolazione generale.

La gravità dell'epilessia e l'insufficienza o inadeguatezza dei trattamenti possono spiegare in parte queste difficoltà d'inserimento, ma alcuni fattori sono ancora più importanti: mancanza di qualifica professionale, stigmatizzazione della malattia nell'ambiente di lavoro, disabilità intellettuale, psichiatrica o motoria associata, disturbi psicologici come i problemi di fiducia in sé o di cattiva immagine di sé (autostima).

» *L'assicuratore deve tener conto di tutti questi dati e numeri nella valutazione di un rischio inerente l'epilessia •*





Valutazione del rischio e tariffazione dell'epilessia

La tariffazione di un assicurando epilettrico sembra inizialmente molto complessa. Abbiamo visto che le cause sono varie, che la prognosi può essere favorevole o meno e che vi è un gran numero di forme cliniche e di profili evolutivi. La morte accidentale e la morte improvvisa sono i rischi maggiori da valutare in questo contesto.

Abbiamo visto inoltre che vi è un'interazione tra questa affezione e la sfera psicosociale, in particolare con la depressione e le difficoltà di inserimento socioprofessionale. Tutti questi parametri devono essere presi in considerazione per la copertura delle garanzie Incapacità e Invalidità.

Al fine di valutare correttamente la cartella clinica di un paziente epilettrico, è opportuno richiedere un certificato medico che fornisca le seguenti informazioni:

- **La causa dell'epilessia:** è chiaro che un'epilessia dovuta ad un tumore intracerebrale, ad alcolismo o ad una patologia neurologica evolutiva non ha lo stesso significato prognostico di un'epilessia idiopatica e stabile insorta dall'infanzia, per esempio.
- **Il numero annuo di crisi:** la prognosi di un'epilessia con una crisi settimanale è diverso di quella di un'epilessia con una crisi ogni due anni.
- **La data dell'ultima crisi:** tanto più tempo sarà trascorso, tanto più la prognosi globale sarà migliore.
- **Il tipo di crisi:** nelle crisi parziali, a prescindere dalla loro causa, il rischio che sopravvengano incidenti o incapacità è più basso rispetto alle crisi generalizzate con perdita totale di coscienza.
- **L'inserimento psicosociale:** la depressione associata all'epilessia, l'invalidità, le ripetute assenze dal lavoro, ecc. sono criteri da prendere in considerazione nella valutazione del rischio.

Oltre a queste informazioni, gli ultimi **EEG** ed **IRM cerebrali** realizzati potranno fornire elementi obiettivi sulla causa dell'epilessia e sull'evoluzione con trattamento. Precisiamo che un EEG recente normale ha un significato prognostico favorevole.

Per riassumere, un'epilessia ben monitorata grazie ad un trattamento, senza crisi da vari anni e senza causa neurologica aggravante (tumore, ecc.) avrà una prognosi favorevole inerente il decesso e una tariffazione inferiore al 100% di sovramortalità, a seconda dei casi.

Un'epilessia la cui causa è stata guarita tramite un intervento chirurgico potrà essere un rischio standard dopo parecchi mesi.

Al contrario, un'epilessia sintomatica secondaria ad un tumore, un ictus o una malattia neurologica evolutiva verrà rifiutata.

Gli altri casi verranno quasi sempre tariffati con una sovramortalità compresa tra 50 e 200%, a seconda della causa, del numero di crisi all'anno e del tempo trascorso dall'ultima crisi.

Per quanto riguarda le garanzie Incapacità e Invalidità, si raccomanda di essere prudenti. Potranno essere tariffati solo i casi di epilessia perfettamente equilibrati, senza crisi da vari anni.

La Sclerosi multipla

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata da recidive ("poussées") e da lesioni infiammatorie della sostanza bianca del cervello e del midollo spinale.

Epidemiologia

La ripartizione della SM nel mondo non è uniforme e si osserva un gradiente Nord-Sud: la frequenza della malattia diminuisce infatti a mano a mano che ci si avvicina all'equatore.

Le zone di alta prevalenza della malattia (circa 100 per 100.000 abitanti) sono l'Europa del Nord, il Canada e gli Stati Uniti, le zone di bassa prevalenza (inferiore a 5 per 100.000 abitanti) si trovano intorno al Mediterraneo e in Messico.

Le donne sono colpite tre volte più degli uomini e l'età media di esordio della malattia è di circa trent'anni. Come per altre malattie autoimmuni, l'incidenza e la prevalenza sono in forte progressione su tutti i continenti: più del 20% in una ventina d'anni.

Cause, fattori scatenanti

La causa della SM non è stata ancora scoperta e questa patologia risulta probabilmente dall'interazione tra suscettibilità genetica e uno o più fattori ambientali.

La vitamina D è un potente immunoregolatore: il suo deficit è uno dei fattori di rischio predisponenti l'insorgere di una prima "poussée" di SM. Anche l'obesità e il fumo spiegano parzialmente l'aumento del numero di casi, sia nei paesi sviluppati che in quelli emergenti. Infine, si ipotizzano cause virali, in particolare l'infezione causata dal virus Epstein-Barr.

Manifestazioni cliniche

Dipendono soprattutto dalla localizzazione delle lesioni di SM nel cervello; a seconda della regione affetta, i segni saranno diversi da una persona all'altra.

- Nel 25% dei pazienti la SM inizia con sintomi visivi dovuti ad una nevrite ottica. Si tratta spesso di disturbi nella visione dei contrasti o di una difficoltà nel fissare gli oggetti. Può verificarsi una cecità completa o bilaterale o un abbassamento dell'acuità visiva.
- Nel 30 - 40% dei pazienti la malattia inizia con una paralisi o con disturbi dell'equilibrio che provocano delle difficoltà nella marcia più o meno gravi.
- In alcuni casi possono anche verificarsi dolori, difficoltà gestuali, disturbi genito-sfinterici e disfunzione erettile.

Accanto ai segni neurologici, nella metà dei pazienti si notano altri disturbi che si ripercuotono sulla vita quotidiana: stanchezza cronica, disturbi dell'attenzione, della concentrazione o della memoria, eccessivo affaticamento intellettuale, difficoltà nell'apprendimento.

I pazienti soffrono inoltre di ansia, di una modifica della personalità e spesso di depressione. Queste manifestazioni psicologiche **moltiplicano di 3-7 volte il rischio di suicidio rispetto alla popolazione generale**. Queste difficoltà cognitive e neuropsicologiche sono indipendenti dallo stato di gravità della malattia stessa.

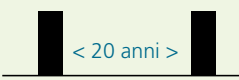

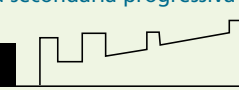
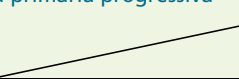
Le varie forme evolutive

La malattia può assumere varie forme e attualmente non vi è nessun indicatore affidabile che permetta di conoscerne il decorso. Nel 2013 continua a prevalere l'imprevedibilità

dell'evoluzione della SM.

Schematicamente, si distinguono 4 profili evolutivi della SM:

Le varie forme evolutive

Forma	Percentuale di pazienti	Caratteristiche
Forma benigna 	15 - 20%	Punteggio EDSS inferiore a 3 dopo 20 anni di evoluzione
Forma recidivante-remittente 	Circa 40%	Assenza di postumi dopo le prime crisi, nonostante lesioni persistenti. Intervallo molto variabile tra due crisi: un mese, un anno, dieci anni, trent'anni...
Forma secondaria progressiva (FSP) 	Circa 30%	Degrado del paziente nel corso degli anni, dopo una fase remittente e nonostante l'assenza quasi-totale di recidive
Forma primaria progressiva 	10 - 15%	Assenza di recidive, progressione di tutti i segni motori, sensitivi, cognitivi... È la forma più grave

La diagnosi, l'IRM

La diagnosi si basa su un insieme di argomenti clinici, para-clinici ed evolutivi. Per formulare la diagnosi della SM vi sono tre elementi:

- La dimensione temporale: la malattia presenta crisi che si ripetono con una frequenza più o meno ravvicinata.
- La dimensione spaziale: vi sono parecchie lesioni, ossia placche di demielinizzazione nel cervello o nel midollo.
- L'eliminazione delle diagnosi differenziali. Prima di diagnosticare una sclerosi multipla devono essere state eliminate le altre malattie neurologiche recidivanti.

In caso di dubbio sulla diagnosi, la biopsia lombare permette di analizzare il liquido cerebrospinale. L'85-90% dei pazienti presenta infatti delle bande oligoclonali, che sono il sintomo di una disfunzione immunitaria.

La sintesi diagnostica: i Criteri di McDonald

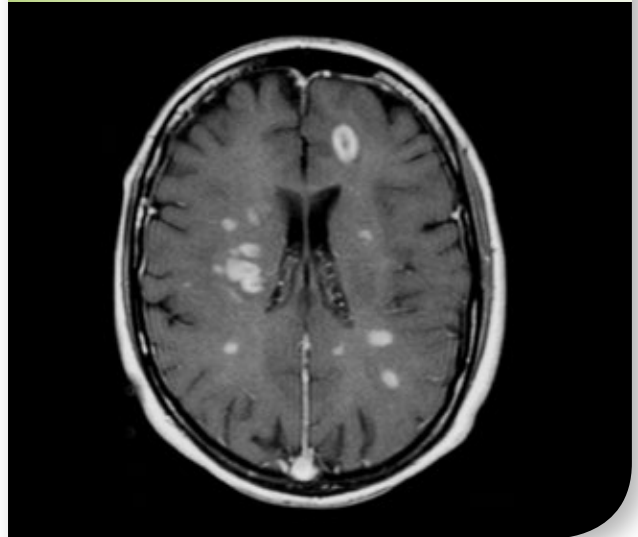
William McDonald ha dato il suo nome ai criteri di diagnosi della malattia, elaborati nel 2001 e riformulati nel 2005 e poi nel 2010. Questi criteri costituiscono un equilibrio tra sensibilità e specificità e permettono di stabilire una diagnosi in modo affidabile. L'applicazione di questi criteri consente, al momento del primo attacco, di ottenere una diagnosi precoce e di prendere in considerazione le varie diagnosi possibili.

Il suo principio è oggettivare la diffusione delle lesioni di SM nello spazio cerebrale (lesioni in vari punti del sistema nervoso centrale) ma anche nel tempo (lesioni di età diversa) utilizzando i dati clinici, i risultati della biopsia lombare e, soprattutto, dell'IRM del paziente. Questi criteri sono un punto di riferimento in tutto il mondo quando ci si interessa alla diagnosi di questa affezione.

L'IRM ha trasformato la visione della malattia mostrando con grande precisione le placche di demielinizzazione nel sistema nervoso centrale. Queste placche appaiono sotto forma di lesioni in "iper segnale" nel cervello, nel midollo spinale e a livello dei nervi ottici. L'IRM consente inoltre di visualizzare le zone di atrofia cerebrale che corrispondono a zone di distruzione del tessuto nervoso. In alcuni casi è possibile effettuare la diagnosi della SM con una sola IRM quando vengono visualizzate più lesioni caratteristiche di età diversa.

L'IRM consente di quantificare oggettivamente l'importanza delle lesioni di SM grazie al calcolo di un punteggio detto di "carico lesionale". La stabilità nel tempo di questo punteggio è un fattore favorevole nell'evoluzione della malattia. Nel 2013 l'IRM è diventato uno strumento di diagnosi, di monitoraggio e di prognosi indispensabile nella pratica medica quotidiana. Il suo contributo aumenterà ulteriormente quando verrà realizzato con protocolli convalidati in modo omogeneo da tutti i centri radiologici.

IRM Cervello con placche di demielinizzazione



Fonte: CHU di Lilla

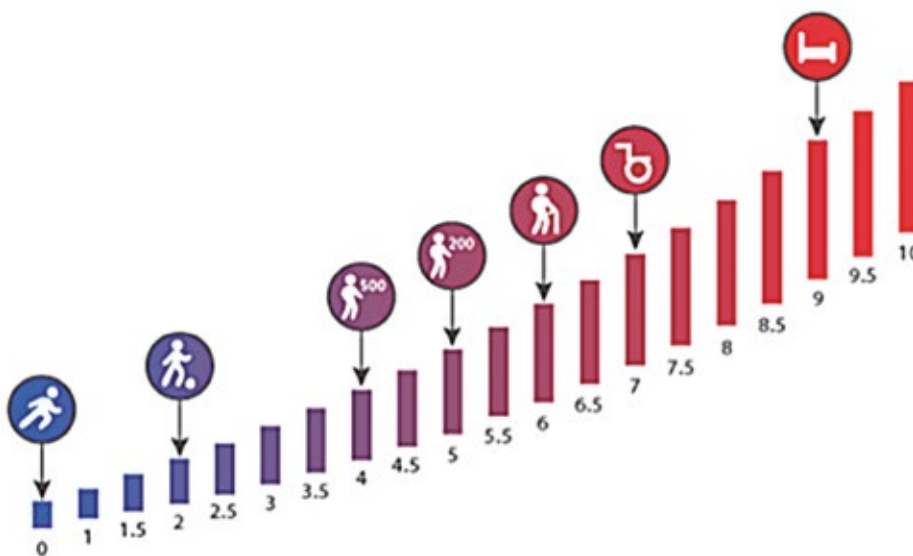
Valutazione della disabilità, la scala EDSS

La SM è la prima causa non traumatica di disabilità grave acquisita del soggetto giovane. Le ripercussioni dell'incapacità e della disabilità sulla vita quotidiana familiare e professionale sono spesso elevate. In tutto il mondo questa disabilità viene

misurata tramite la scala EDSS (Expanded Disability Status Scale), che va da 0 a 10.

La variabilità dell'evoluzione della SM è molto elevata fino alla fase EDSS 3, il che significa che in questi casi l'imprevedibilità

La scala EDSS (Expanded Disability Status Scale)



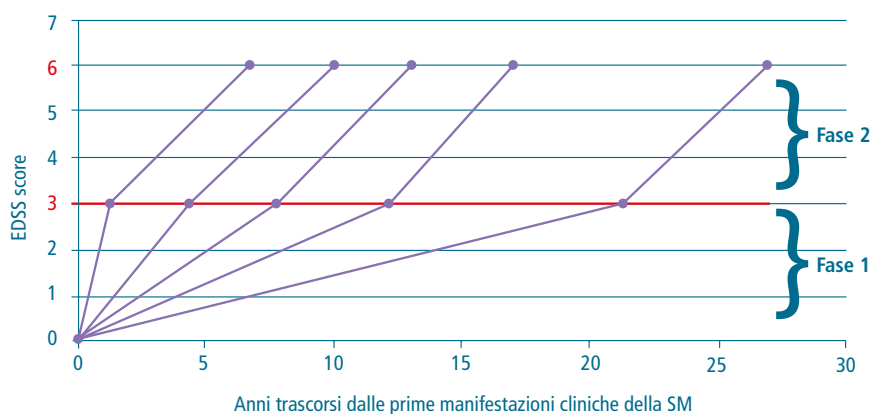
- 0: esame obiettivo neurologico normale
- 2: una funzione alterata: ad esempio, disturbo della sensibilità o deficit motorio isolato
- 4: può ancora lavorare ma riduzione del perimetro della marcia
- 5: perimetro della marcia senza assistenza ridotto a 200 metri
- 6: assistenza unilaterale per un perimetro di marcia di 100 metri
- 7: bisogno di sedia a rotelle
- 9: paziente costretto a letto

Fonte: Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452

della malattia è totale. Per raggiungere il punteggio EDSS pari a 3 possono trascorrere pochi mesi... o 20 anni. Questo punteggio non verrà mai raggiunto in alcune forme benigne. Quando il punteggio EDSS è > 3, invece, l'evoluzione diventa

omogenea. Tutti i malati impiegano da 6 a 7 anni in media per raggiungere il punteggio 6. L'obiettivo dei trattamenti è quindi quello di non far superare ai pazienti il punteggio 3-4, oltre il quale gli interventi terapeutici sono più limitati.

Evoluzione della disabilità nella SM



Progressione dell'invalidità in Fase 2 (durata media tra i punteggi EDSS 3 e EDSS 6) in cinque sottogruppi definiti in base alla durata della Fase 1 (tempo trascorso tra la comparsa della SM e il punteggio EDSS 3) per 718 pazienti affetti da SM che hanno raggiunto EDSS 3 e EDSS 6.

Fonte: Brain a Journal of Neurology, Brain 2010; 133; 1900-1913, Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis - Emmanuelle Leray, Jacqueline Yaouanq, Emmanuelle Le Page, Marc Coustans, David Laplaud, Joël Oger and Gilles Edan

➤ *Nel contesto assicurativo, il punteggio EDSS è il fulcro della tariffazione del rischio*

Trattamenti ed approccio multidisciplinare

Benché non vi sia stata una vera rivoluzione, da una quindicina di anni sono stati compiuti indiscutibili progressi terapeutici. Anche sul piano sintomatico, i progressi realizzati hanno migliorato la qualità di vita dei pazienti, ma sono ancora troppo modesti.

I trattamenti di fondo

Il loro scopo è ridurre la frequenza delle recidive e limitare la progressione della malattia. È importante agire il più presto possibile sull'infiammazione, che distrugge la mielina e poi i neuroni e porta alla forma progressiva della malattia. Nel 2013 la tendenza è quindi di proporre un trattamento di fondo sin dalla prima crisi ("poussée").

- **Nelle forme remittenti** gli **immunomodulatori**, apparsi tra il 1993 e il 2000 (interferone beta ed acetato di glatiramer), permettono di trattare il 50% dei pazienti. Non sono tossici. Dopo 5-10 anni, due terzi dei pazienti non rispondono più a questi trattamenti ed è quindi necessario prescrivere degli **immunosoppressori**, apparsi tra il 2001 e il 2011. Questi trattamenti riducono del 54% la percentuale di recidive ("poussées") con il fingolimod e del 68% con il natalizumab. Sono quindi più efficaci ma presentano effetti indesiderabili che rendono il rapporto beneficio/rischio discutibile in alcuni pazienti. Una terza linea di trattamenti viene a volte prescritta, con molecole come la ciclofosfamide e il mitoxantrone. Eccezionalmente si effettuano autotrapianti del midollo spinale.

- **Nelle forme secondarie progressive** l'impatto dei trattamenti è molto basso.
- **Nelle forme primitive progressive** nessun trattamento si è dimostrato veramente efficace.

Nelle forme primitive progressive sono in corso delle sperimentazioni terapeutiche; tuttavia i risultati non saranno pronti prima del 2020!

Verso una rivoluzione terapeutica?

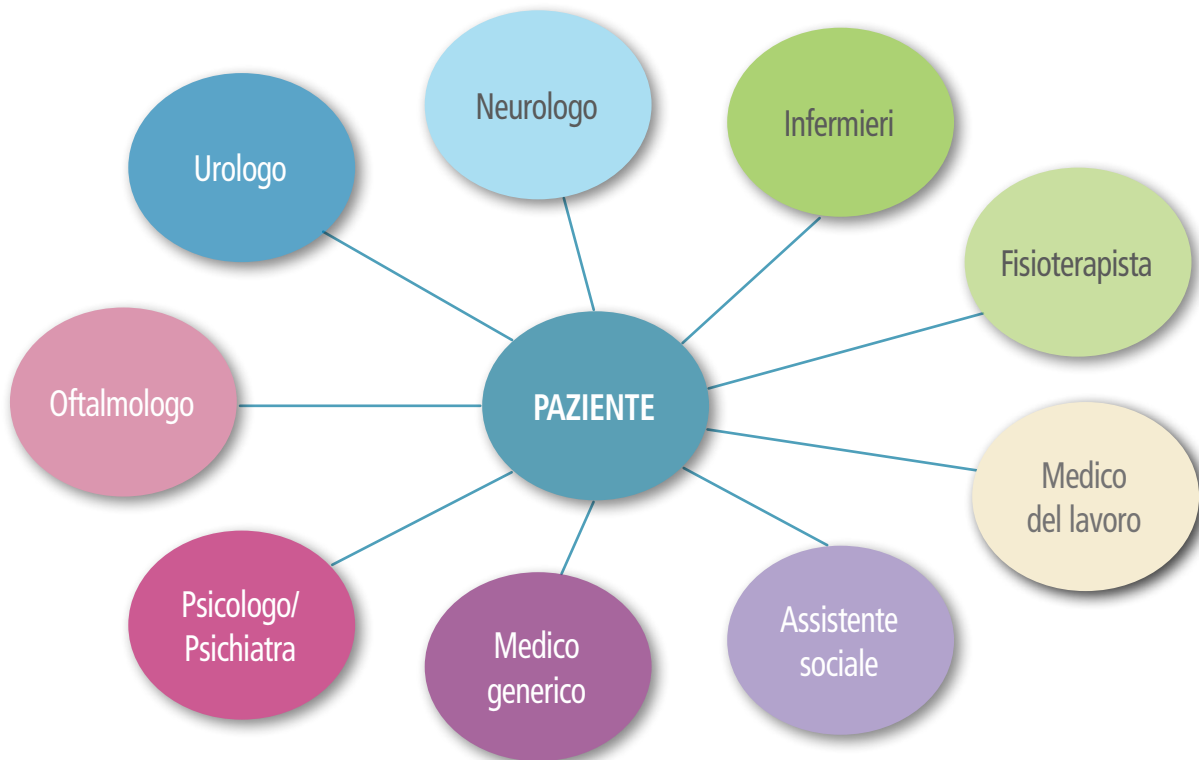
I trattamenti delle forme remittenti potrebbero progredire se gli studi clinici in corso si rivelassero attendibili. Tre nuovi trattamenti dovrebbero infatti apparire nel 2014: si tratta di un immunosoppressore (BG12), di un immunomodulatore (teriflunomide) e di un anticorpo monoclonale che attacca i linfociti (alemtuzumab). Altre molecole sono in fase di sperimentazione, come il laquinimod, l'ocrelizumab e il daclizumab.

Approccio multidisciplinare

La SM è una malattia cronica dell'adulto giovane che non richiede precauzioni quotidiane particolari a parte qualche adattamento della vita rispetto al periodo "prima della malattia".

Nelle forme evolute, la pesantezza della malattia in termini di handicap richiede un accompagnamento e un approccio multidisciplinare, in particolare nelle forme progressive, per le quali i trattamenti sono poco efficaci. È in questo campo che sono stati realizzati i maggiori progressi.

Approccio multidisciplinare (G-SEP)



Fattori prognostici

Vi è un livello elevato d'incertezza per quanto riguarda l'evoluzione della malattia. Per stabilire una prognosi funzionale è importante conoscere bene la storia dell'inizio della malattia: i primi cinque anni sono essenziali per il rischio ulteriore. Il secondo elemento importante è l'analisi della prima IRM eseguita.

Lo studio di ampie popolazioni di pazienti ha mostrato che, anche basandosi su una durata equivalente della malattia, vi sono dei fattori **favorevoli** e dei **fattori aggravanti**:

Favorevoli	Aggravanti
<ul style="list-style-type: none"> • Inizio "giovane" • Inizio con: nevrite ottica, parestesie • Poche recidive ("poussées") nei primi 2 anni • Délai long pour EDSS 3 = Intervallo lungo per EDSS 3 • IRM subnormale 	<ul style="list-style-type: none"> • Inizio "tardivo" (> 40 anni) • Inizio con: <i>segni motori, cerebellari o multifocali</i> • Forma progressiva • Numerose recidive • Intervallo breve per EDSS 3 • IRM molto anomala

Quando il paziente evolve verso la forma secondaria progressiva della malattia, questa si manifesta 10-15 anni in media dopo l'inizio della SM, ossia statisticamente all'età di 40 - 45 anni, ma con un'estrema variabilità da un individuo all'altro, come sempre in questa affezione.

15 anni dopo l'inizio della malattia, un paziente su due circa ha bisogno di un bastone per camminare su una distanza di oltre 100-200 metri. Devono passare 25 anni in media per avere bisogno di una sedia a rotelle. Le coperture terapeutiche moderne della SM, tuttavia, hanno tendenza ad allungare questi tempi.

Sono attualmente identificati altri fattori prognostici. Si tratta:

- Del tabagismo e dell'obesità, che aggravano la malattia.
- Del genere o sesso: gli uomini hanno forme di malattia spesso più gravi rispetto alle donne.

Fonte: Confavreux C, et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770-82. Brex PA et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346(3):158-64.





Valutazione del rischio e tariffazione della Sclerosi Multipla

La SM è una malattia neuro-degenerativa che riduce l'aspettativa di vita di 5-10 anni in media, a causa di una bassa percentuale di forme molto gravi.

La difficoltà sta nell'estrema variabilità e imprevedibilità della malattia: il numero di recidive ("poussées"), il profilo evolutivo remittente o progressivo, la localizzazione e il numero di placche di demielinizzazione nel sistema nervoso centrale, ecc. L'assicuratore deve tuttavia avere un'idea abbastanza chiara e obiettiva del possibile decorso della malattia.

Al fine di valutare correttamente il dossier di un paziente affetto da SM, è opportuno richiedere un certificato medico che fornisca le seguenti informazioni:

- **Cronologia della malattia** con la data dell'ultima crisi e, ovviamente, il tipo di evoluzione della malattia, ossia remittente o progressiva.
- **Lo stato di disabilità dell'assicurando**, indicato dal punteggio EDSS, un elemento obiettivo indispensabile per la tariffazione.
- **Il risultato dell'ultima IRM** effettuata, accompagnato dal punteggio di carico lesionale, se è stato realizzato.

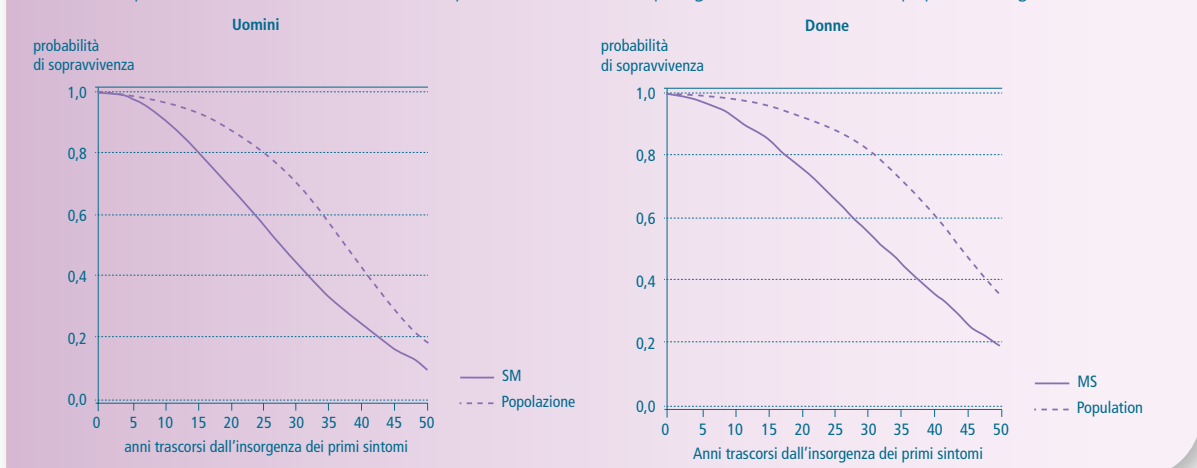
Le forme progressive non sono assicurabili fino a quando non ci sarà un trattamento, qualunque sia il tipo di polizza.

Le forme remittenti devono essere analizzate tenendo conto dei seguenti elementi:

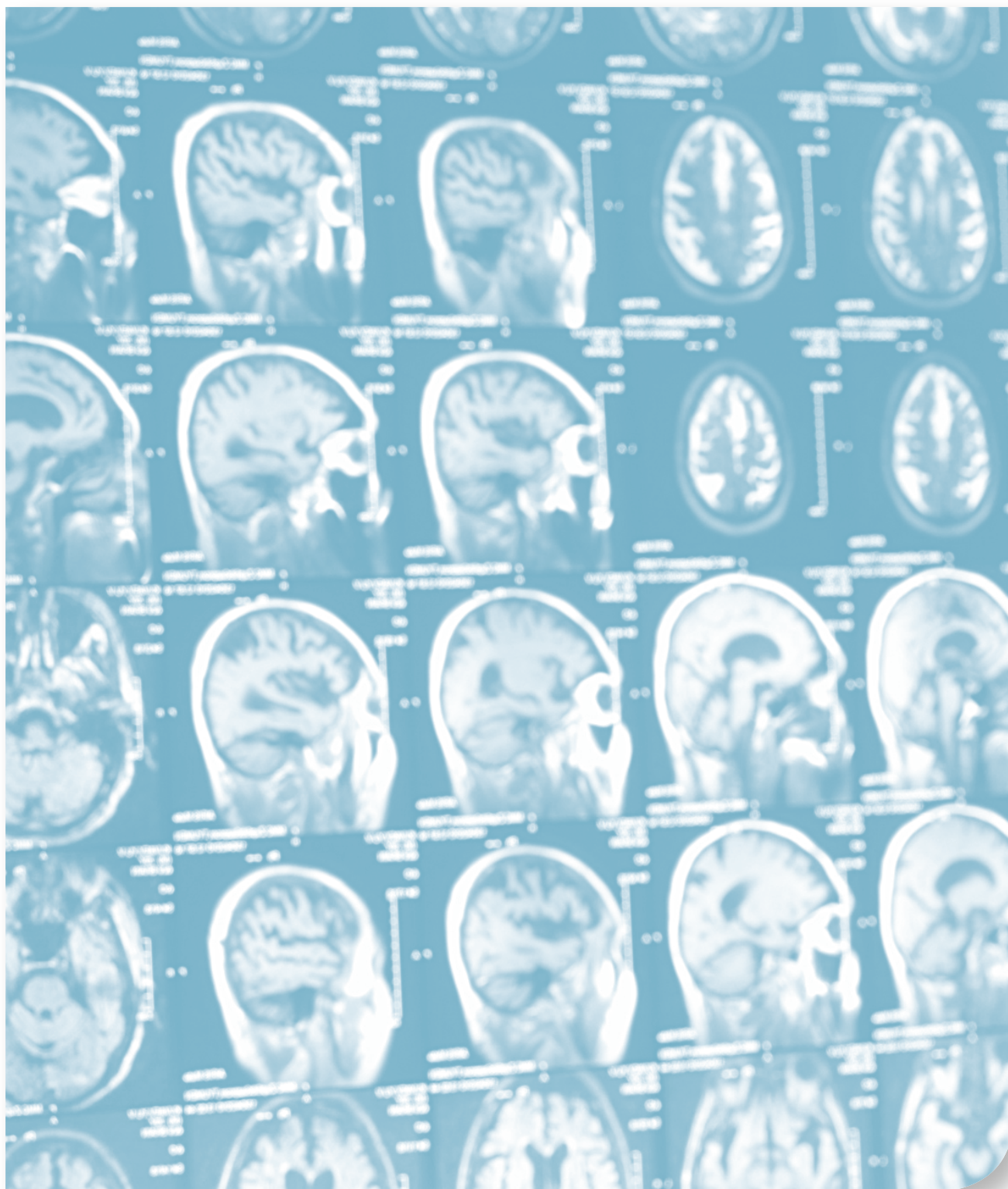
- Punteggio EDSS, che deve essere < 6.
- Numero di recidive ("poussées") e, soprattutto, tempo trascorso dall'ultima crisi ("poussée"). Se non ci sono state recidive ("poussées") negli ultimi 5 anni, la situazione è chiaramente più favorevole rispetto a quella di una recidiva ("poussée") avvenuta 6 mesi prima.
- In funzione di questi vari parametri, verrà proposta una tariffazione del 25-200% per le polizze caso morte.
- La tariffazione verrà modificata in positivo se si nota una stabilità delle lesioni su 2 IRM eseguite a distanza di almeno due anni.

Per quanto riguarda l'incapacità, la SM è una patologia imprevedibile, spesso invalidante ed associata a stanchezza eccessiva e depressione. Nel 2013 è sempre stato suggerito di essere prudenti in questo campo.

Curva di sopravvivenza (metodo attuariale) dei pazienti affetti da SM paragonata alla curva della popolazione generale



Fonte: Oxford Journals, MedicineBrain, Volume 127, Issue 4, Pp. 844-850. Henrik Brønnum-Hansen, Nils Koch-Henriksen and Egon Stenager.



Conclusione

Questo riepilogo sull'epilessia e la sclerosi multipla permetterà alle persone interessate alla valutazione del rischio di capire i grandi orientamenti, le evoluzioni e le principali implicazioni di queste due affezioni neurologiche croniche. Benché siano stati compiuti notevoli progressi a livello della diagnosi e della terapia di queste due malattie, non si può ancora parlare di rivoluzione. La nostra valutazione del rischio si è tuttavia affinata e permette di determinare le tariffe in modo più preciso rispetto al rischio realmente corso.

Nel contesto assicurativo occorre tenere a mente quali sono gli elementi forti, comuni a queste due affezioni la cui evoluzione si basa su "crisi" o "recidive" ("poussées"):

- Il conteggio del numero di crisi o di recidive ("poussées") all'anno.
- L'intervallo di tempo trascorso dall'ultima crisi o recidiva ("poussée").
- La conoscenza dello stato neurologico ma anche neuropsicologico del paziente, in particolare la depressione e l'astenia che vi sono spesso associate.
- La raccolta di informazioni fornite dall'IRM, il cui referto deve – nella maggior parte dei casi – esser parte integrante del dossier sanitario.

Per quanto riguarda le scoperte nel campo della neurologia, i prossimi dieci anni si annunciano fecondi.

SCOR Global Life
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com

SCOR
Global Life