

PML COME REAZIONE INDESIDERATA ALLE TERAPIE CONTRO LA SM

La PML (leucoencefalopatia multifocale progressiva) è un'infezione del cervello provocata dal virus JC che spesso ha un decorso grave e può portare a un'invalidità permanente o al decesso. Finora i casi di PML conseguenti alle terapie per la SM si sono verificati soprattutto durante il trattamento con Tysabri®. Singoli casi di PML sono stati riportati durante la terapia con Tecfidera® e con altri farmaci a base di acido fumarico. Infine, i casi di PML riscontrati durante il trattamento con Gilenya® sono stati finora quasi esclusivamente ricondotti ad una precedente esposizione a Tysabri®.

Il virus JC

Il nome «virus JC» deriva dalle iniziali del paziente John Cunningham nel quale è stato isolato per la prima volta nel 1971. L'infezione da virus JC è molto frequente e nella maggior parte dei casi si contrae in età infantile, si ritiene attraverso le vie respiratorie. Nel corso della vita circa il 60% della popolazione entra in contatto col virus. La prima infezione decorre asintomatica, ovvero la persona che la contrae non avverte alcun sintomo. Dopo l'infezione primaria, il virus non viene completamente eliminato dal sistema immunitario come accade nelle comuni infezioni, ma si sviluppa uno stato latente persistente che di norma non dà alcun disturbo. Durante questa fase latente il virus JC si annida in specifici tessuti (reni e midollo osseo) e nelle analisi del sangue di questi soggetti portatori è dimostrabile la presenza di anticorpi contro il virus JC. In alcuni individui, di tanto in tanto, il virus nello stato latente può riattivarsi. In questi casi viene espulso nell'urina dove è rintracciabile con adeguati test. Anche questa riattivazione del virus non provoca comunque disturbi.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

La pericolosa infezione del cervello causata dal virus JC, ossia la PML, si sviluppa solo in presenza di un indebolimento del sistema immunitario. Questa condizione può verificarsi a volte come

conseguenza di particolari terapie, come ad esempio, una terapia immunosoppressiva o una chemioterapia che inibiscono il sistema immunitario, altre volte la PML è riscontrata in pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

In tutti questi casi il sistema immunitario non è più in grado di controllare adeguatamente il virus. Si ritiene che la struttura genetica del virus subisca inoltre una mutazione che gli permette di riprodursi meglio all'interno del cervello. Se la protezione immunitaria è limitata, l'infezione può diffondersi quasi indisturbata nel tessuto cerebrale provocando la distruzione della mielina. I sintomi della PML possono essere in parte simili a quelli di una recidiva di SM, tuttavia essi progrediscono per un periodo di tempo prolungato, e se vengono erroneamente interpretati come una recidiva non migliorano con una terapia a base di cortisone. Specialmente se misconosciuta, una PML porta spesso a gravi disabilità permanenti, o più raramente al decesso.

PML e terapie della SM

In generale, tutte le terapie immunosoppressive aumentano il rischio di contrarre una PML. Tysabri®, tuttavia, comporta un rischio particolarmente elevato di contrarre la PML rispetto ad altri trattamenti, sebbene la ragione non sia ancora stata completamente chiarita. Sono stati tuttavia identificati alcuni fattori

(durata della terapia, precedente immunosoppressione, condizione di portatore del virus JC) che consentono di stimare con precisione il rischio di sviluppare la PML durante la terapia con Tysabri®.

Quattro casi di PML sono stati registrati anche durante trattamento con miscele a base di acido fumarico per la cura della psoriasi. Finora è stato riportato un singolo caso di PML durante terapia con Tecfidera® per la SM. Visto nel complesso il limitato numero di casi finora registrati durante terapia con fumarato, si possono fornire per ora solo poche indicazioni relative alla valutazione del rischio e alla prognosi di PML con questa terapia. Il solo caso di PML registrato durante trattamento con Tecfidera® ha avuto un decorso grave, poi conclusosi con il decesso del paziente. Oltre alla combinazione di fumarato con altri immunosoppressori, talvolta utilizzata in pazienti con psoriasi, un ulteriore fattore di rischio per la PML durante la terapia con acido fumarico pare essere una diminuzione persistente dei linfociti (cellule del sistema immunitario) nel sangue. Per ridurre il rischio di PML si consiglia dunque di effettuare regolarmente il controllo della conta ematica e, in caso di diminuzione dei linfociti al di sotto del valore di 500/μl, di sospendere la terapia con Tecfidera®. Considerato l'elevato numero di pazienti finora trattati con preparati a base di acido fumarico e visto l'esiguo numero di casi di PML, il rischio di sviluppare questa malattia con Tecfidera® è stimato come molto basso.

Sono stati anche riportati alcuni casi di PML durante terapia con Gilenya®. A parte una singola eccezione, questi casi si sono verificati nell'ambito del passaggio dalla terapia con Tysabri® al trattamento con Gilenya®. La presenza di alterazioni tipiche di PML alla risonanza magnetica (RMN) già durante il trattamento con Tysabri®, e la durata spesso molto breve della terapia con Gilenya® inducono a ritenere che la PML sia stata in questi casi piuttosto correlata alla terapia con Tysabri®. Ad oggi, è stato riportato un singolo caso di PML durante trattamento con Gilenya® non preceduto da una terapia con Tysabri®. In questo paziente è stata successivamente posta la diagnosi di una neuromielite ottica (NMO). Complessivamente, pertanto, si ritiene il rischio di PML estremamente basso durante trattamento con Gilenya®.

Diagnosi e trattamento della PML

Se si sospetta una PML è opportuno eseguire rapidamente una RMN cerebrale. Talora, la RMN consente di individuare precoci alterazioni di segnale suggestive per una PML, ancor prima della manifestazione clinica della malattia. Nel caso dei pazienti affetti da SM che hanno un rischio potenzialmente elevato di sviluppare la PML a causa delle terapie che assumono, in particolare Tysabri®, si consiglia pertanto di effettuare regolari controlli di RMN cerebrale. Se si sospetta una PML, inoltre, si dovrebbe effettuare sempre una puntura lombare con analisi del liquor per rilevare l'eventuale presenza del virus JC. Purtroppo, non esiste al momento un trattamento dell'infezione da PML. L'obiettivo delle terapie attualmente impiegate consiste nel ripristinare l'efficienza del sistema immunitario cosicché possa combattere l'infezione virale. In caso di sospetta PML è quindi opportuno interrompere immediatamente le terapie immunomodulanti/immunosoppressive.

Valutazione del rischio di PML e decisioni terapeutiche nei pazienti affetti da SM

Dal momento che non disponiamo ancora di un trattamento efficace per la PML, negli ultimi anni le ricerche si sono concentrate sull'identificazione dei fattori di rischio di sviluppare questa complicanza, in modo da selezionare il gruppo di pazienti maggiormente a rischio e fornire loro un adeguato consiglio terapeutico. Dati i pochi casi di PML occorsi durante terapia con Gilenya® non vi sono al momento studi affidabili circa i possibili fattori di rischio. Nel caso dei preparati con acido fumarico e Tecfidera® occorre monitorare che la conta dei linfociti non sia

inferiore a 500/μl per periodi prolungati. In generale, le terapie immunosoppressive combinate a questi farmaci possono aumentarne il rischio di contrarre la PML; pertanto Gilenya® e Tecfidera® devono sempre essere utilizzati singolarmente e mai in combinazione con altri immunosoppressori.

Finora sono stati riportati circa 500 casi di PML correlati a Tysabri® a livello mondiale; sulla base dei casi occorsi, è stato possibile identificare tre fattori di rischio che consentono di stimare il rischio del singolo paziente di contrarre una PML durante trattamento con Tysabri®:

- la durata del trattamento con Tysabri®
- un precedente trattamento immunosoppressivo
- la presenza di anticorpi anti virus JC nel siero del paziente

I pazienti che presentano il maggior rischio di PML in corso di Tysabri® sono positivi per anticorpi anti JC virus, hanno assunto in passato un trattamento immunosoppressivo (ad es. Mitoxantrone®, Imurek®, Rituximab) e sono stati trattati con Tysabri® per più di due anni. Il pregresso trattamento con β-interferoni o con Copaxone® non influisce sul rischio di insorgenza della PML durante terapia con Tysabri®.

Le più recenti scoperte, inoltre, indicano che ai fini della valutazione del rischio è opportuno considerare non solo l'eventuale presenza di anticorpi contro il virus JC, ma anche il valore dell'indice anticorpale.

Le conseguenze che si possono dedurre da queste valutazioni del rischio sono molteplici e devono essere discusse caso per caso con il neurologo curante. In base al decorso della malattia, al profilo di rischio individuale e alle opzioni terapeutiche ancora a disposizione, si può decidere infatti di proseguire il trattamento con Tysabri® oppure considerare un cambio di terapia.

Testo: Dr. med. Bernhard Décard, Policlinica Neurologica, Ospedale universitario di Basilea. Prof. Dr. med. Tobias Derfuss, Policlinica Neurologica, Ospedale universitario di Basilea e membro del Consiglio scientifico della Società SM.

