

*a cura di*  
Ugo Nocentini  
Carlo Caltagirone  
Giacchino Tedeschi

# I disturbi neuropsichiatrici nella sclerosi multipla



**I disturbi neuropsichiatrici  
nella sclerosi multipla**

Ugo Nocentini • Carlo Caltagirone • Gioacchino Tedeschi  
(a cura di)

# I disturbi neuropsichiatrici nella sclerosi multipla

*a cura di*

**Ugo Nocentini**

Dipartimento di Neuroscienze  
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”  
IRCCS Fondazione “Santa Lucia” - Roma

**Carlo Caltagirone**

Dipartimento di Neuroscienze  
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”  
IRCCS Fondazione “Santa Lucia” - Roma

**Gioacchino Tedeschi**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN - Napoli  
MRI Research Center  
Laboratorio SUN-FISM  
Istituto Hermitage Capodimonte - Napoli

ISBN 978-88-470-1710-8

e-ISBN 978-88-470-1711-5

DOI 10.1007/978-88-470-1711-5

© Springer-Verlag Italia 2011

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore, e la sua riproduzione è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla stessa. Le fotocopie per uso personale possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni per uso non personale e/o oltre il limite del 15% potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org).

Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla citazione orale, alla trasmissione radiofonica o televisiva, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi non siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

Responsabilità legale per i prodotti: l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

9 8 7 6 5 4 3 2 1

*Layout copertina:* Ikona S.r.l., Milano

Impaginazione: Ikona S.r.l., Milano  
Stampa: Fotoincisione Varesina, Varese  
*Stampato in Italia*

Springer-Verlag Italia S.r.l., Via Decembrio 28, I-20137 Milano  
Springer fa parte di Springer Science+Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com))

Lo stimolo a scrivere l'opera che avete tra le mani origina dall'esperienza fatta nel confronto quasi quotidiano con le persone affette da sclerosi multipla (SM) e con i loro familiari. Così come i dati anagrafici ci dicono poco di una persona, due parole dal significato non univoco non possono riassumere le esperienze che i pazienti e chi, a vario titolo, è loro vicino, si trovano ad affrontare. Uno degli sforzi più grandi che i professionisti della salute devono compiere, nell'occuparsi del paziente con sclerosi multipla, consiste nel considerare l'unitarietà della persona, andando oltre le conoscenze teoriche che sono spesso parcellizzate. Nella SM (anche i pazienti ormai la nominano in sigla), la parcellizzazione è un rischio da tenere presente: la Risonanza Magnetica ci fornisce informazioni che non corrispondono ai sintomi avvertiti dal paziente e ai segni evidenziati dal neurologo; si usano farmaci di cui non si conoscono con esattezza i meccanismi d'azione utili; i pazienti manifestano dei comportamenti, ma questi possono essere dovuti a varie e diverse cause, spesso concomitanti.

Nel variegato quadro della SM, le modificazioni delle condizioni psichiche e l'evenienza di disturbi neuropsichiatrici sono tra gli aspetti più elusivi; ma sono anche quelli che ci riportano più di altri a considerare l'unità dell'individuo: quale "parte" di noi, se non la mente, è l'elemento unificante del nostro essere? Ed è proprio delle conseguenze della malattia sull'attività della mente che questo libro si occupa.

Gli aspetti neuropsichiatrici della SM sono stati presi in considerazione in modo sistematico e con un approccio scientificamente aggiornato solo negli ultimi 25 anni. Ciò è molto sorprendente per varie ragioni: i primi autori che hanno fornito una descrizione dettagliata della SM, valga Charcot per tutti, avevano identificata la presenza di disturbi della sfera psichiatrica; i disturbi neuropsichiatrici sono frequenti e dovrebbero anche essere evidenti a tutti coloro che interagiscono in vario modo con i pazienti con SM; è ormai di dominio comune che, in generale, le conseguenze dei disturbi psichiatrici sono molto gravi, sia in termini di qualità della vita che in quanto possibile causa di atti di grave autolesionismo fino al suicidio.

Le ragioni di questa "trascuratezza" della clinica e della ricerca possono essere

molteplici, ma non appare utile esaminarle in questa sede.

In questa opera speriamo di colmare eventuali vuoti di conoscenza dei lettori, ma soprattutto vorremmo fornire le basi per ulteriori approfondimenti del tema, perché al di là dell'interesse che si è ormai ravvivato nei confronti dei disturbi neuropsichiatrici in corso di SM, molte e affascinanti sono le questioni aperte. Siamo convinti che le risposte a tali questioni potranno portare vantaggi non indifferenti per le persone con SM, ma non solo: si potrà fare qualcosa di meglio anche per le persone affette da disturbi psico-emotivi sulla base di altre condizioni patologiche.

Lo speriamo vivamente.

Il volume si articola in tre sezioni principali: la prima sezione, intitolata "La sclerosi multipla", cerca di fornire in modo sintetico le informazioni generali sulla SM, spaziando dagli aspetti epidemiologici a quelli neuropatologici, da quelli sintomatologici all'eziopatogenesi e alle terapie di uso più frequente. In questa sezione uno spazio particolare è stato dato alle informazioni sulle metodiche neuroradiologiche: il rilievo, sempre maggiore, che la Risonanza Magnetica, nelle sue varie applicazioni, sta assumendo nella valutazione clinica e nella ricerca inerenti la SM richiedeva una descrizione delle varie metodiche che facesse anche da introduzione ai dati neuroradiologici riportati negli altri capitoli.

La seconda sezione, "I disturbi neuropsichiatrici nella sclerosi multipla", rappresenta la parte specifica del volume: in essa abbiamo fornito gli elementi di conoscenza finora disponibili in merito all'occorrenza dei vari disturbi neuropsichiatrici nella SM, i loro correlati con gli altri aspetti clinici e neuroradiologici, le ipotesi sull'eziopatogenesi. Abbiamo anche inserito un breve capitolo su "Emozioni e sclerosi multipla", un elemento di novità il cui studio potrebbe portare interessanti contributi all'interpretazione delle cause dei disturbi neuropsichiatrici presenti nei pazienti con SM. Il tutto, lo ripetiamo, allo scopo di spingere clinici e ricercatori a colmare le diverse lacune presenti in questo settore.

La terza sezione, "I disturbi cognitivi nella sclerosi multipla", non vuole riportare in modo completo le conoscenze circa tali disfunzioni, perché ciò richiederebbe un volume a parte. I disturbi cognitivi vengono trattati soprattutto per far riflettere sulle possibili relazioni con i disturbi neuropsichiatrici all'interno del quadro generale della SM.

Roma e Napoli, novembre 2010

**Ugo Nocentini**  
**Carlo Caltagirone**  
**Gioacchino Tedeschi**

# Ringraziamenti

Le prime persone da ringraziare, non per retorica, ma con convinzione sono i pazienti che abbiamo incontrato e incontriamo nel corso dell'attività professionale. Le loro vite si incrociano con le nostre; anche se a volte sentiamo la difficoltà del nostro lavoro, speriamo di aver sempre mostrato loro la nostra umanità, oltre che la nostra scienza. Ringraziamo i pazienti e i loro familiari perché abbiamo imparato molto di quello di cui scriviamo da loro più che dai libri, dalle riviste scientifiche e dai congressi, anche se in molti casi è stato un apprendimento implicito.

Ringraziamo le nostre famiglie per tante cose, ma soprattutto per aver dimostrato, ancora una volta, tanta pazienza nei nostri confronti e per aver condiviso il sacrificio di momenti di vita che avremmo voluto dedicare a loro: sanno di doverci condividere con una passione superiore a volte al nostro stesso volere.

Ringraziamo le istituzioni presso cui lavoriamo per il supporto materiale e morale che forniscono al nostro lavoro clinico e di ricerca.

Ringraziamo in anticipo i lettori, per la fiducia che mostreranno nello scegliere questo libro; speriamo che dopo averlo letto siano loro a ringraziarci.

Last but not least, ringraziamo la casa editrice Springer-Verlag Italia per aver accolto questa iniziativa e soprattutto ringraziamo tutte le persone che in Springer-Verlag Italia e nelle aziende collegate hanno consentito di giungere alla conclusione del percorso: quelle che abbiamo conosciuto, come Antonella Cerri, Catherine Mazars, Donatella Rizza e Corinna Parravicini, ma anche quelle che possiamo solo immaginare all'opera negli uffici o nelle tipografie. Siamo convinti che, se di buon risultato si potrà parlare, sarà solo grazie all'incontro della dedizione di tutti coloro che hanno contribuito a far giungere questo libro nelle mani del lettore.

<b>Elenco degli Autori</b> .....	xiii
<b>Parte I La sclerosi multipla</b> .....	1
<b>1 Aspetti clinici generali</b> .....	3
1.1 Introduzione ( <i>Silvia Romano, Carlo Caltagirone, Ugo Nocentini</i> ) .....	3
1.2 Epidemiologia ( <i>Silvia Romano, Carlo Caltagirone, Ugo Nocentini</i> ) .....	4
1.3 Sintomatologia ( <i>Ugo Nocentini, Silvia Romano, Carlo Caltagirone</i> ) .....	7
1.3.1 Disturbi da interessamento del sistema piramidale .....	9
1.3.2 Deficit delle sensibilità somatiche .....	10
1.3.3 Disturbi cerebellari .....	10
1.3.4 Disturbi visivi .....	10
1.3.5 Sintomatologia dolorosa .....	11
1.3.6 Disturbi da interessamento del tronco cerebrale .....	11
1.3.7 Disturbi delle funzioni autonome .....	12
1.3.8 Disfunzioni cognitive e disturbi psichiatrici .....	13
1.3.9 Disturbi di difficile localizzazione o interpretazione .....	13
1.3.10 Altri disturbi .....	14
1.4eziopatogenesi ( <i>Silvia Romano, Ugo Nocentini, Carlo Caltagirone</i> ) .....	15
1.5 Neuropatologia ( <i>Silvia Romano, Carlo Caltagirone, Ugo Nocentini</i> ) .....	17
1.6 La diagnosi della sclerosi multipla ( <i>Simona Bonavita, Gioacchino Tedeschi</i> ) .....	19
1.7 Le scale di valutazione ( <i>Silvia Romano, Carlo Caltagirone, Ugo Nocentini</i> ) .....	24
<b>Bibliografia</b> .....	27

<b>2</b>	<b>Neuroradiologia e sclerosi multipla</b> .....	<b>33</b>
	Antonio Gallo, Gioacchino Tedeschi	
2.1	Introduzione .....	33
2.2	L'uso clinico delle neuroimmagini .....	33
2.3	Neuroimmagini e ricerca .....	36
2.3.1	RM convenzionale .....	36
2.3.2	Contributo della RM-nc .....	37
2.3.3	Introduzione alle principali tecniche di RM-nc .....	38
2.3.4	Tecniche di acquisizione e analisi di immagini di RM per lo studio della sostanza grigia .....	40
2.3.5	Studio delle lesioni focali con tecniche di RM-nc .....	43
2.3.6	Studio della sostanza bianca apparentemente normale (SBAN) con tecniche di RM-nc .....	44
2.3.7	Studio della sostanza grigia con tecniche di RM-nc .....	45
2.3.8	Tecniche RM dedicate allo studio delle LF-SGc .....	47
2.3.9	Tecniche RM dedicate allo studio dei volumi e dello spessore della SG .....	47
2.3.10	Tecniche RM dedicate allo studio funzionale della SG .....	48
	Bibliografia .....	49
<b>3</b>	<b>La terapia della sclerosi multipla</b> .....	<b>57</b>
3.1	La terapia della sclerosi multipla ( <i>Simona Bonavita, Alessandro D'Ambrosio, Gioacchino Tedeschi</i> ) ...	57
3.1.1	Terapia della ricaduta .....	57
3.1.2	Terapia modificante il decorso di malattia .....	58
3.1.3	Terapia sintomatica .....	62
3.2	Riabilitazione nella sclerosi multipla ( <i>Ugo Nocentini, Carlo Caltagirone</i> ) .....	66
3.2.1	Aspetti generali .....	66
3.2.2	La riabilitazione cognitiva nella sclerosi multipla .....	68
	Bibliografia .....	69
	<b>Parte II I disturbi neuropsichiatrici nella sclerosi multipla</b> .....	<b>73</b>
<b>4</b>	<b>I disturbi dell'umore</b> .....	<b>75</b>
4.1	Depressione e ansia ( <i>Alberto Siracusano, Cinzia Niolu, Lucia Sacchetti, Michele Ribolsi</i> ) ...	75
4.1.1	Epidemiologia .....	75
4.1.2	Aspetti clinici .....	76
4.1.3	Presentazione clinica .....	78
4.1.4	Depressione e farmaci utilizzati nella SM .....	79
4.1.5	Depressione e fatica .....	80

4.1.6	Valutazione .....	82
4.1.7	Terapia .....	84
4.2	Mania ( <i>Alberto Siracusano, Cinzia Niohu, Michele Ribolsi, Lucia Sacchetti</i> ) ...	87
4.2.1	Epidemiologia .....	87
4.2.2	Aspetti clinici .....	88
4.2.3	Valutazione .....	91
4.2.4	Terapia .....	93
4.3	Neuroimaging nei disturbi dell'umore ( <i>Antonio Gallo, Gioacchino Tedeschi</i> ) .....	93
	Bibliografia .....	97
<b>5</b>	<b>I disturbi psicotici</b> .....	<b>103</b>
	Patrizia Montella, Daniela Buonanno, Manuela de Stefano, Gioacchino Tedeschi	
5.1	Epidemiologia .....	104
5.2	Aspetti clinici .....	105
5.3	Valutazione .....	106
5.4	Terapia .....	107
5.5	Dati di neuroimaging .....	107
	Bibliografia .....	108
<b>6</b>	<b>Euforia, riso e pianto spastico</b> .....	<b>111</b>
	Silvia Romano, Ugo Nocentini	
	Bibliografia .....	115
<b>7</b>	<b>Emozioni e sclerosi multipla</b> .....	<b>117</b>
	Ugo Nocentini	
	Bibliografia .....	119
	<b>Parte III I disturbi cognitivi nella sclerosi multipla</b> .....	<b>121</b>
<b>8</b>	<b>I deficit cognitivi nella sclerosi multipla</b> .....	<b>123</b>
	Ugo Nocentini, Silvia Romano, Carlo Caltagirone	
8.1	Funzioni attentive ed elaborazione delle informazioni .....	125
8.2	Funzioni mnesiche .....	127
8.3	Funzioni esecutive .....	131
8.4	Funzioni visuo-spaziali .....	133
8.5	Linguaggio .....	134
8.6	Intelligenza generale .....	135
8.7	La valutazione neuropsicologica nella sclerosi multipla .....	136

---

8.8	Disturbi psicopatologici e loro correlazioni con le compromissioni cognitive .....	139
	Bibliografia .....	141
<b>Conclusioni</b>	.....	145
Ugo Nocentini, Gioacchino Tedeschi, Carlo Caltagirone		
	Bibliografia .....	147
<b>Indice analitico</b>	.....	149

# Elenco degli Autori

**Simona Bonavita**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli

**Daniela Buonanno**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli

**Carlo Caltagirone**

Dipartimento di Neuroscienze  
Università degli Studi di Roma  
“Tor Vergata”  
IRCCS Fondazione “Santa Lucia”  
Roma

**Alessandro D’Ambrosio**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli

**Manuela de Stefano**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli

**Antonio Gallo**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli

MRI Research Center  
Laboratorio SUN-FISM  
Istituto Hermitage Capodimonte  
Napoli

**Patrizia Montella**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli

**Cinzia Niolu**

Cattedra di Psichiatria  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Roma “Tor Vergata”  
Policlinico Ospedaliero Universitario  
“Tor Vergata” di Roma  
Roma

**Ugo Nocentini**

Dipartimento di Neuroscienze  
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”  
IRCCS Fondazione “Santa Lucia”  
Roma

**Michele Ribolsi**

Cattedra di Psichiatria  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Roma “Tor Vergata”  
Policlinico Ospedaliero Universitario  
“Tor Vergata” di Roma  
Roma

**Silvia Romano**

Centro Neurologico per le Terapie  
Sperimentali  
UOC Neurologia  
Az. Osp. “S. Andrea”, Roma  
IRCCS Fondazione “Santa Lucia”  
Roma

**Lucia Sacchetti**

Cattedra di Psichiatria  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Roma “Tor Vergata”  
Policlinico Ospedaliero Universitario  
“Tor Vergata” di Roma  
Roma

**Alberto Siracusano**

Cattedra di Psichiatria  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Roma “Tor Vergata”  
Policlinico Ospedaliero Universitario  
“Tor Vergata” di Roma  
Roma

**Gioacchino Tedeschi**

Dipartimento di Scienze Neurologiche  
Seconda Università di Napoli – SUN  
Napoli  
MRI Research Center  
Laboratorio SUN-FISM  
Istituto Hermitage Capodimonte  
Napoli

---

# **Parte I**

## La sclerosi multipla

---

## 1.1

### Introduzione

*Silvia Romano, Carlo Caltagirone, Ugo Nocentini*

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica, demielinizzante e degenerativa, del sistema nervoso centrale (SNC), a verosimile patogenesi autoimmune e decorso estremamente variabile. Rappresenta, dopo i traumi cranici, la causa più frequente di disabilità neurologica nell'età giovane adulta [1] (circa 2,5 milioni di individui affetti in tutto il mondo, 350.000 solo in Europa).

Il decorso cronico e l'elevata disabilità rendono la SM una patologia ad elevato impatto sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari nonché sull'attività lavorativa (maggiori tassi di disoccupazione per le persone affette da SM) [2]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha, infatti, definito la SM una delle malattie socialmente più costose, con un costo sociale annuo di un miliardo e 600 milioni di euro solo in Italia e un costo medio annuo per ogni persona di circa 32.000 euro.

La SM appartiene al gruppo delle malattie demielinizzanti del SNC. Si tratta di un gruppo eterogeneo di patologie neurologiche che hanno in comune il danno relativamente selettivo a carico della mielina del SNC. Le malattie demielinizzanti possono essere classificate in forme primarie, caratterizzate da danno diretto della mielina, o in forme secondarie, in cui il danno della mielina è la conseguenza di un danno neuronale o assonale. Sono classificate come forme primarie, oltre la SM, l'encefalo-mielite acuta disseminata (ADEM), la neurite ottica retro-bulbare (NORB) e un gruppo di patologie considerate varianti particolari di SM (Sclerosi concentrica di Balò, Sclerosi di Schilder, malattia di Marburg, neuromielite ottica o malattia di Devic).

La SM è stata descritta originariamente da Cruveilhier nel 1835 [3], ma la prima vera definizione clinica e neuropatologica risale a qualche anno più tardi [4] quando Charcot, in tre letture (V, VI e VII) presso l'Hôpital de la Salpêtrière, delineò le caratteristiche peculiari di questa patologia. Charcot identificò tre distinte forme (mi-

dollare, cerebrale e bulbare) caratterizzate dalla triade sintomatologica tremore intenzionale, nistagmo e parola scandita (attualmente nota come triade di Charcot) e descrisse il danno neuropatologico con perdita di mielina, formazione di cicatrici gliali e conseguente danno assonale. Tuttavia, la prima descrizione suggestiva di un caso di SM risale al XIV secolo: tale descrizione è contenuta nelle memorie di Santa Ludwina di Schiedam: nella documentazione estremamente dettagliata della vita della santa, conservata presso gli Archivi Vaticani, viene descritta una patologia esordita all'età di 16 anni con disturbi motori, con successivo andamento, prima remittente e poi lentamente progressivo.

Come per tutte le patologie autoimmuni, si ritiene che, anche nella SM, si verifichi una disregolazione del sistema immunitario con formazione di cellule immunitarie attivate specificamente contro componenti del SNC: tali cellule sono in grado di aderire alle pareti dei vasi, di attraversarle e di migrare all'interno del tessuto nervoso dove attaccano la guaina mielinica che isola le fibre nervose.

È noto attualmente che la caratteristica principale di questa malattia è un processo infiammatorio che determina la perdita della guaina mielinica e la conseguente degenerazione assonale, con insorgenza di sintomi e segni di sofferenza focale del SNC. Le vie prevalentemente coinvolte in tale processo di demielinizzazione comprendono le vie lunghe e la sostanza bianca periventricolare, il nervo ottico, il midollo spinale, il tronco-encefalo e il cervelletto. La sintomatologia delle fasi acute (primo episodio e recidive) inizialmente tende alla regressione spontanea, ma con il tempo provoca deficit neurologici permanenti. Gli episodi clinici acuti sono caratterizzati quindi dalla presenza di lesioni infiammatorie focali visibili alle immagini di Risonanza Magnetica (RM) come lesioni captanti mezzo di contrasto; nelle fasi più avanzate, con stabilizzazione dei deficit neurologici, la RM evidenzia, oltre alle lesioni iperintense della sostanza bianca, un quadro di neurodegenerazione caratterizzato da atrofia diffusa. Pur trattandosi di una patologia demielinizzante, negli ultimi anni studi neuropatologici e di neuroimmagini hanno dimostrato il coinvolgimento diffuso non solo della sostanza bianca ma anche della sostanza grigia del SNC [5, 6].

Al momento non esiste una cura definitiva per questa patologia, tuttavia l'introduzione dei farmaci in grado di modificare il decorso della patologia (interferoni e glatiramer acetato) ha permesso di ottenere la riduzione dell'attività di malattia (numero di recidive) dimostrata sia clinicamente che con gli esami di RM e di ritardare la progressione della disabilità [7]. Negli ultimi anni, inoltre, si sono resi disponibili nuovi farmaci, quali gli anticorpi monoclonali (natalizumab), e sono state concluse o sono in corso numerose sperimentazioni di fase III su farmaci somministrabili per via orale.

---

## 1.2

### Epidemiologia

*Silvia Romano, Carlo Caltagirone, Ugo Nocentini*

La SM si riscontra nelle varie regioni e nelle varie popolazioni della terra con frequenze diverse.