

## **INSUFFICIENZA VENOSA CEREBROSPINALE CRONICA (CHRONIC CEREBRO-SPINAL VENOUS INSUFFICIENCY -CCSVI) E SCLEROSI MULTIPLA**

### **Background**

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria immunomediata del sistema nervoso centrale (1,2) che colpisce i soggetti in età tra i 20 e 40 anni; presenta nella gran parte dei casi evoluzione a ricadute con remissioni, a cui segue una fase con decorso progressivo con o senza ricadute, conducendo infine a severa invalidità. Il 50% dei casi perde l'autonomia motoria dopo 15-20 anni dall'esordio. Si calcola che in Italia ne siano affette 50.000-70.000 persone.

Molti studi indicano che la malattia è determinata da un'interazione tra fattori genetici complessi, in parte individuati, e da fattori ambientali ancora in gran parte sconosciuti (3-6).

### **CCSVI e sclerosi multipla**

Gli studi condotti dal professor Zamboni e coll. hanno posto all'attenzione del mondo scientifico internazionale il possibile ruolo di una disfunzione vascolare venosa come causa della SM, dimostrando la presenza di alterazioni anatomiche nei vasi che drenano il sangue venoso dal cervello e dal midollo spinale.

In uno studio preliminare condotto su 89 soggetti con MS, studiati con tecnica eco-color doppler transcranico e confrontati con un gruppo di controllo di 60 volontari sani (7), venivano riscontrate anomalie del ritorno venoso con una frequenza altamente significativa nei soggetti con MS rispetto ai soggetti sani ( $p < 0.0001$ ), con maggiore evidenza di riscontri patologici nei soggetti con maggiore disabilità.

Risultati più completi e sistematizzati sono stati prodotti in uno studio successivo in cui 65 soggetti con MS sono stati confrontati con un gruppo di controllo rappresentato da 235 soggetti sani o con altra patologia neurologica non correlata alla SM (8).

Le anomalie del ritorno venoso riguardavano la totalità dei soggetti con SM, mentre erano assenti nella popolazione di controllo (soggetti sani o con altra patologia neurologica).

Altri studi dello stesso gruppo hanno prodotto ulteriori dati a favore dell'ipotesi dell'insufficienza venosa cronica (9-13), suggerendo altresì la prospettiva terapeutica di intervento di angioplastica, al fine di ripristinare un corretto scarico venoso (14). Questa procedura è stata applicata a 65 pazienti con MS (35 RR, 20 SP, 10 PP) con risultati clinici positivi in termini di aumento del numero di pazienti liberi da ricadute e liberi da lesioni MRI attive; è stato inoltre osservato un miglioramento degli scores di malattia nei soggetti con RR, e un miglioramento dei punteggi della scala di qualità di vita fisica e mentale. I risultati erano più modesti nella forma PP e scarsi o nulli nella forma SP. La ridotta dimensione del campione, l'assenza di cecità nella conduzione dello studio, una significativa ricaduta della stenosi della giugulare nel 47% dei casi pone tuttavia delle limitazioni al valore dello studio.

L'approccio chirurgico non risulterebbe tuttavia scevro da rischi, ed è recente la segnalazione di 2 severe complicazioni legate a tale procedura, una delle quali mortale (15).

L'atteggiamento della comunità scientifica internazionale si esprime in una posizione di grande prudenza, ritenendo siano necessari studi ulteriori prima di giungere a semplicistiche e fuorvianti conclusioni (16).

Gli studi prodotti dal gruppo di Ferrara coordinato dal prof. Zamboni hanno suscitato un rilevante eco nel mondo scientifico, con la produzione di numerosi studi che hanno utilizzato un approccio simile o tecniche avanzate di neuroimmagine, al fine di verificare la presenza o meno di anomalie venose intra-extracraniche:

- Zivadinov e coll. hanno presentato numerosi contributi in congressi internazionali (17-19) derivati dai dati di una casistica 289 soggetti con SM, 163 controlli e 26 OND. Anomalie suggestive di CCSVI erano riscontrate rispettivamente nel 56%, 22,7% e 42,3% dei casi, erano anche presenti nel 38,1 % di soggetti con Sindrome Clinicamente Isolata del SNC (SM all'esordio). Le anomalie riconducibili a CCSVI sembrano essere correlate all'evoluzione della SM e al danno neuro-anatomico,
- Doepp e coll. (20) hanno studiato con eco-doppler extra ed intracranico 56 pazienti affetti da MS e 20 controlli sani, nessuno dei quali positivo per i criteri necessari per la diagnosi di CCSVI.
- Sundstrom e coll. (21) hanno studiato i vasi del collo in 21 soggetti con SM-RR e 20 soggetti sani con tecniche di Phase-contrast MRI e contrast-enhanced MRI, senza riscontrare anomalie correlabili a quanto descritto da Zamboni e coll. con altro approccio diagnostico,
- Worthington e coll. (22) hanno studiato la deposizione di ferro nel SNC, elemento che si ritiene correlato alla stasi venosa da CCSVI, in un gruppo di 1408 pazienti con SM, senza riscontrare differenze rispetto a soggetti con altre malattie neurologiche,
- Khalil e coll. (23) hanno osservato un aumento dei depositi di ferro nei nuclei della base con tecnica MRI di R2-relaxometry, aumento che correlava con l'atrofia cerebrale e il carico lesionale, ritenendo quindi essere l'effetto del danno e non la causa
- Alikhani e coll. (24) hanno studiato 46 soggetti con MRI-venography. Anomalie venose erano presenti nel 23,8% dei 21 pazienti con SM e nel 21,4% dei soggetti di controllo, senza quindi riscontrare una correlazione con la diagnosi di SM
- Baracchini e coll. (25) hanno studiato una casistica di 50 soggetti al primo episodio di SM, nessuno dei quali presentava alterazioni indicative di CCSVI
- Wattjes e coll. (26) hanno utilizzato la metodica di MRI-in 20 sm e 19 controlli sani: stenosi intracraniche rispettivamente in 4 e 1 casi, anomalie extracraniche

in 8 e 7, concludendo che le alterazioni anatomiche venose rappresentano una variante anatomica senza correlazione con la patologia neurologica

- Yamout e coll. (27) hanno effettuato uno studio con angiografia venosa selettiva extracranica in 42 p.ti in fasi diverse della malattia, all'esordio o con < 5 anni, con > 10 anni, riscontrando la rarità di malformazioni venose all'esordio, e il loro aumentare all'aumentare della durata, ritenendo quindi fenomeno secondario al danno neurologico cronico secondario.
- Simka e coll (28) in 331 p.ti con CCSVI non hanno trovato alcuna relazione con caratteristiche cliniche della SM, ritenendo si tratti di anomalia congenita.

Numerosi contributi scientifici sono stati pubblicati da Zamboni e coll. e da gruppi di ricerca correlati su J. Angiol. a sostegno del ruolo della CCSVI nella SM (29-37).

Dall'insieme dei dati della letteratura emerge una grande discrepanza di risultati, alcuni totalmente negativi, altri debolmente positivi (ma anche con riscontro di CCSVI in soggetti sani o soggetti con altre malattie neurologiche), altri positivi ma con riscontri divergenti: con correlazione positiva con evoluzione della malattia (a favore di un effetto secondariamente correlato alla malattia) o con correlazione negativa (a favore di un ruolo congenito e predisponente)

Emerge parimenti come sia alto l'interesse scientifico sull'ipotesi eziopatogenetica formulata da Zamboni e coll. sul ruolo della CCSVI

### **La ricerca sulla CCSVI in Italia**

La Società Italiana di Neurologia ha mostrato grande interesse all'argomento, fin dai primi studi pubblicati da Zamboni e coll. In questo senso ha dato pieno sostegno al progetto finanziato da AISM-FISM, che prevede di arruolare 1000 soggetti con SM e una casistica di controllo rappresentata da malattie neurologiche degenerative e infiammatorie-nonSM, al fine di dare una risposta chiara e precisa al quesito che i malati e il mondo scientifico si pone, sulla presenza e sul ruolo della CCSVI. A questo studio partecipano numerosi centri SM italiani. Al fine di garantire un'elevata qualità degli esami, i neurosonologi coinvolti nello studio hanno effettuato un corso di formazione sotto la supervisione del prof. Zamboni e di esperti italiani di neurosonologia. Allo studio inoltre partecipano neurosonologi di elevata esperienza in questo tipo di studi, a ulteriore garanzia del livello di qualità che viene richiesto a questa ricerca.

Alcune Regioni hanno inoltre avviato programmi autonomi di studio (Emilia Romagna, Toscana), con il coinvolgimento dei rispettivi centri SM e centri clinici universitari.

A conclusione di quanto sopra descritto e commentato:

- i risultati relativi alla presenza e al ruolo della CCSVI sono ancora contraddittori, e pertanto risultano necessari e urgenti ulteriori studi, condotti con accurati strumenti di indagine e precisa selezione dei pazienti,

- non essendo ancora definito ciò, è assolutamente prematuro prospettare soluzioni di tipo chirurgico, alcune delle quali non scevre da rischi (come l'applicazione di stent); ogni tipo di procedure non può che essere applicata in un preciso contesto di studio, con approvazione da parte dei Comitati Etici e appropriata valutazione del follow up clinico del paziente,
- si ritiene opportuno che gli studi vengano condotti all'interno di protocolli precisi di studio e valutazione, con validazione della qualità degli esami doppler
- la SIN è attivamente impegnata a fianco dell'AIMS-FISM e dei centri clinici affinché gli studi sulla CCSVI siano sviluppati in modo celere e con rigore scientifico, al fine di giungere in tempi brevi ad una precisa valutazione del ruolo della CCSVI nella SM.
- La SIN auspica altresì che gli studi vengano svolti nel rispetto delle norme elementari di conduzione degli studi clinici, al fine di dare risposte positive ai pazienti, senza esporli a rischi o a vane illusioni.