

# THE NEUROPATHOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS REACTIVATION AFTER FINGOLIMOD DISCONTINUATION

Giordana MT, Cavalla P., \*Capello E., \*Uccelli A., Vercellino M.,\* Novi G., Trebini C.,\* Bandini F., \*Mancardi G.L.

(Department of Neuroscience, University of Turin,\* Department of Neuroscience, University of Genova )

Il fingolimod, agente immunomodulante orale per il trattamento della sclerosi multipla remittente-ricidivante (RRMS), si sta rivelando molto attivo; sono tuttavia riportati pazienti in cui si sono presentate ricadute, di varia gravità, sia durante il trattamento che alla sospensione. La documentazione dei casi di ripresa di malattia alla sospensione dei fingolimod è limitata alla neuroimmagine ed ai dati clinici, mentre le caratteristiche neuropatologiche delle lesioni non sono finora state descritte.

Abbiamo esaminato l'encefalo postmortem di una paziente affetta da RRSM dall'età di 16 anni, che a 27 anni sospese fingolimod dopo 18 mesi di trattamento efficace e malattia stabile, per ricerca di una gravidanza. **VEDI la storia.** Quattro mesi dopo la sospensione, in gravidanza, andò incontro ad una sequenza di ricadute gravi, molto scarsamente responsive a ciclofosfamide, e morì otto mesi dopo.

Le neuroimmagini mostrano che a distanza di 3-4 mesi dalla sospensione di fingolimod si è presentata un'imponente riattivazione dell'attività infiammatoria in encefalo e midollo spinale, con comparsa sia di lesioni piccole che di lesioni tumefattive con intenso enhancement ed area centrale di aspetto necrotico.

Lo studio neuropatologico postmortem è stato condotto su due aree con storia differente:

- lesioni demielinizzanti presenti prima della sospensione di fingolimod (area occipitale)
- lesioni comparse dopo la sospensione del farmaco (area frontale)

**STORIA CLINICA** : donna, esordio con neurite ottica retrobulbare nel 2003 (a 16 anni)

2005 : Avonex (3 ricadute) poi Rebif (2 ricadute)

2007 : Copaxone ( 3 ricadute)

2008- 2011 : Tysabri (stabile) fino a comparsa di positività per JC virus

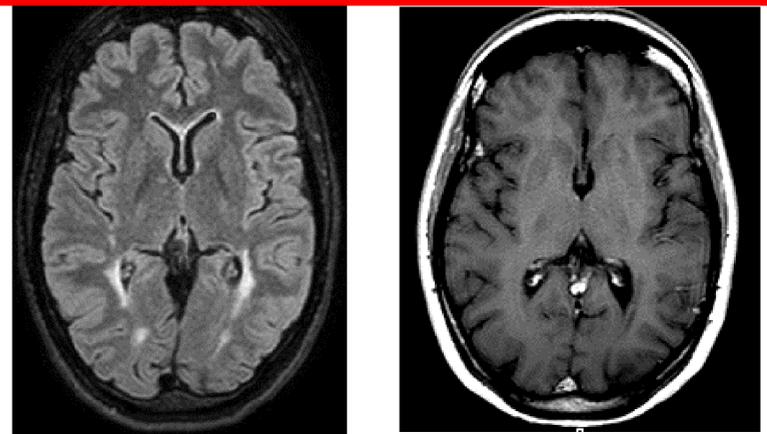
2011- Marzo 2013: Gilenya (stabile EDSS 3, **RMN 1**, ottobre 2012),

Marzo 2013: sospenso Gilenya per desiderio di gravidanza,; aprile test di gravidanza +

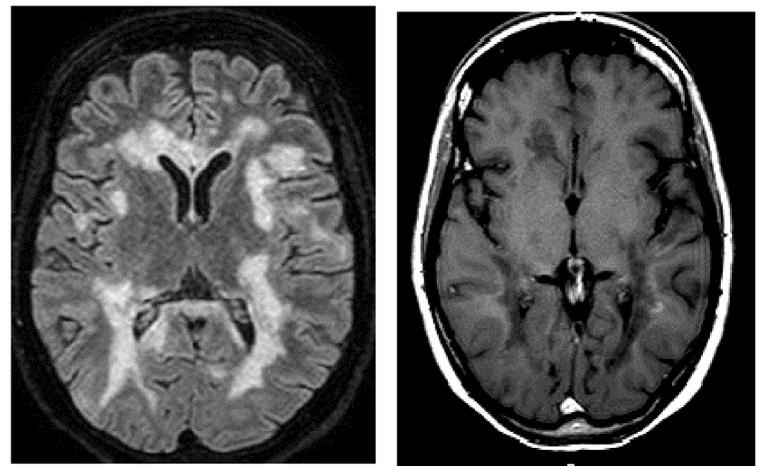
Luglio 2013- Febbraio 2014: gravissime ricadute (EDSS 7-9,5) poco responsive a boli steroidei

Agosto 2013 : aborto terapeutico; ciclofosfamide pulse **RMN 2**, agosto 2013, **RMN 3** gennaio 2014

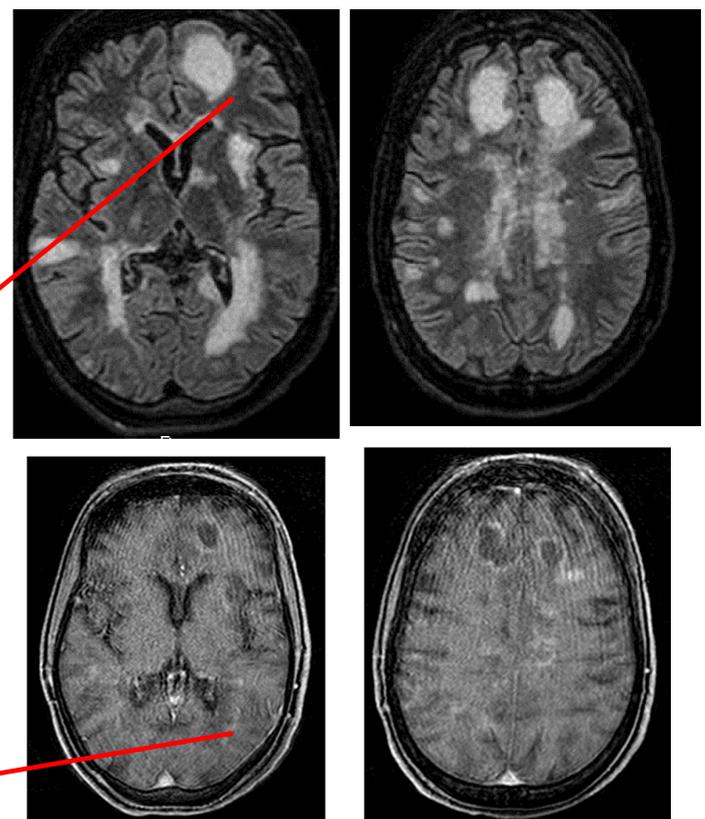
Febbraio 2014: decesso. Tests per la ricerca di JC virus nel tessuto postmortem: negativi.



**RMN 1** prima della sospensione di fingolimod



**RMN 2** 4 mesi dopo la sospensione di fingolimod

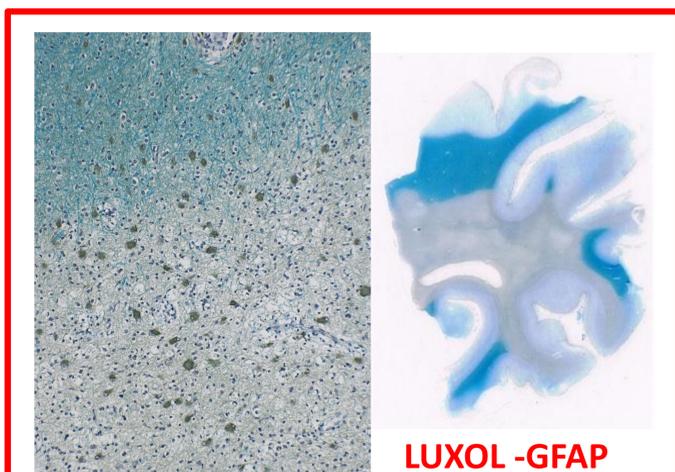
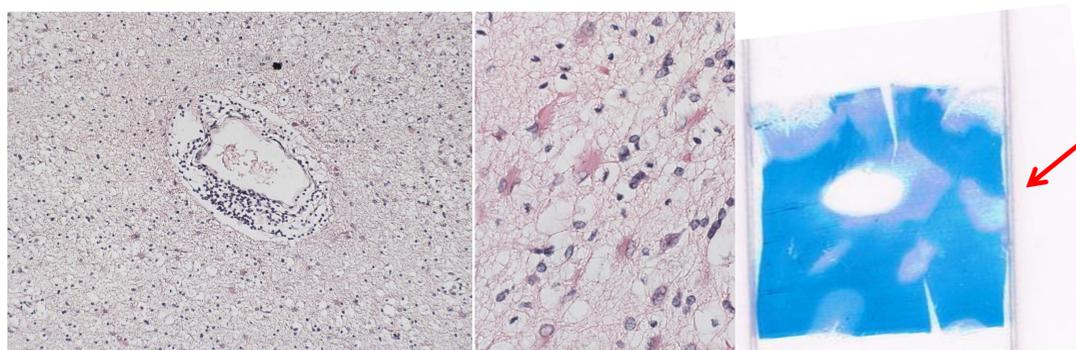


**RMN 3** pochi giorni prima dell'exitus

E' presente una demielinizzazione con riattivazione di placche persistenti, macrofagi, linfomonociti. Domina il quadro una esorbitante gliosi astrocitaria caratterizzata da astrociti ipertrofici tipo Creutzfeldt , talora binucleati e bizzarri; tale gliosi è inusuale nella SM ed è tipica delle placche tumefattive. L'estensione della gliosi non corrisponde esattamente alla demielinizzazione ma la sopravanza estendendosi nella corteccia e sostanza bianca adiacenti. Ambedue le placche sono definibili come PLACCHE TUMEFATTIVE, sia per l'aspetto alla RMN che neuropatologico.

Le placche tumefattive sono osservate in genere all'esordio della sclerosi multipla e raramente durante il decorso di malattia. E' ragionevole pensare che la sospensione di fingolimod possa avere avuto un ruolo in questa evoluzione delle placche, sia attraverso rebound infiammatorio, che promuovendo la gliosi astrocitaria. L'azione di fingolimod sembra operare internalizzazione dei recettori SIP1 dei linfociti, interferendo con il loro egresso dai linfonodi (Cohen e Chun 2011). Gli astrociti esprimono in larga misura recettori SIP1, e SIP3; fingolimod agisce anche su questi recettori (Choi et al 2011). Si può ipotizzare che, i recettori degli astrociti, nuovamente espressi alla sospensione di fingolimod, possano essere strumentali alla gliosi reattiva proliferativa. Peraltro, Sfingosina-1-fosfato (SIP), il ligando di SIP1 e SIP3, induce astrogliosi ( Sorensen et al 2003).

Cohen JA, e Chun J *Ann Neurol* 2011; 69:759-777 Choi J W, Gardell SE, Herr DR, et al. *PNAS* 2011; 108:751-756 Sorensen SD, Nicole O, Peavy RD, et al *Mol Pharmacol* 2003;64:1199-1209



**LUXOL -GFAP**