

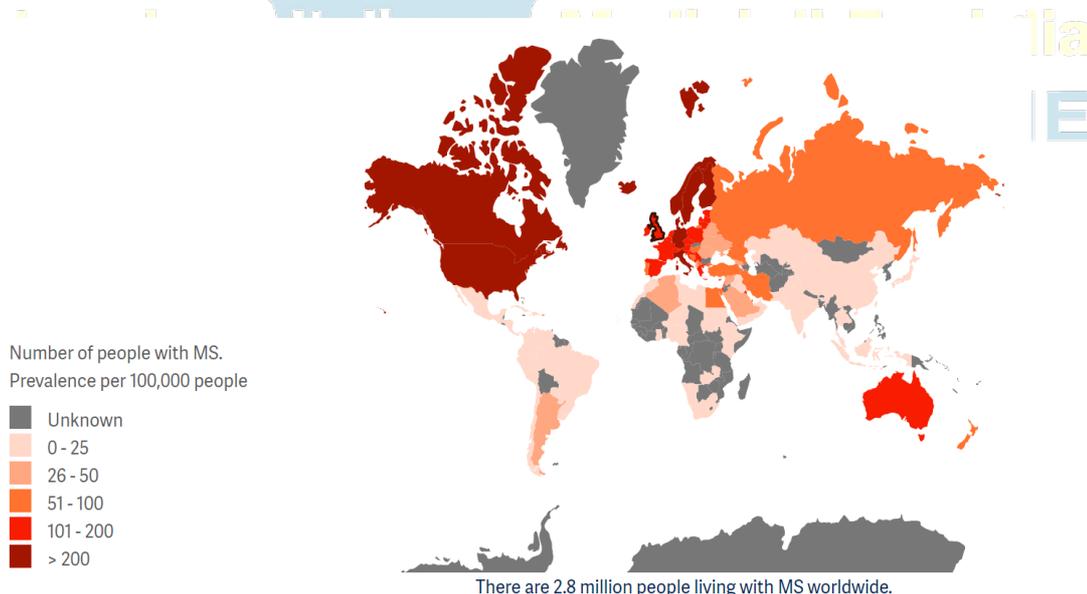
SCLEROSI MULTIPLA

A cura di Fabio Sirianni, Vittorio Picottino, Sara Papurello

In occasione della recente giornata mondiale contro la sclerosi multipla, ricorsa come ogni anno il 30 maggio, l'Area Scientifica di FIMMG Formazione Nazionale si è posta l'obiettivo di celebrare questa ricorrenza riportando gli ultimi aggiornamenti in materia e sottolineando il ruolo fondamentale giocato dalla Medicina Generale nella gestione della malattia, dal percorso diagnostico a quello assistenziale, senza tralasciare gli aspetti terapeutici e riabilitativi.

La sclerosi multipla (SM) è considerata una malattia infiammatoria e neurodegenerativa che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC) a patogenesi autoimmunitaria.¹ Rappresenta la causa più comune di disabilità neurologica nei giovani adulti dopo i traumi causati dagli incidenti stradali.²

La SM è presente in tutto il mondo, tuttavia la sua diffusione è maggiore nelle zone a più alta latitudine, suggerendo che fattori ambientali potenzialmente modificabili, come l'esposizione solare, siano associati al rischio di sviluppare la malattia.³



Secondo l'“Atlas of MS” a livello mondiale i casi sono aumentati da 2,1 milioni nel 2008 a 2,3 milioni nel 2013 e 2,8 milioni nel 2018.

La prevalenza mondiale della SM è di 36 casi ogni 100.000 abitanti. Esistono grandi differenze nelle varie aree con una prevalenza nettamente più alta in Europa e Nord America; anche all'interno delle di queste aree ci sono importanti differenze: ad esempio, in Europa, San Marino (337 ogni 100.000), Germania (303 per 100.000) e Danimarca

(282 per 100.000) hanno i livelli più alti di persone con SM. Al contrario, ci sono diversi paesi con cifre di prevalenza inferiori a 40 per 100.000 nella regione europea. San Marino e Germania hanno la prevalenza più alta al mondo, seguiti dagli USA (288 per 100.000) e dal Canada (250 per 100.000).⁴

Tuttavia, il Barometro europeo pubblicato dalla European MS Platform nel 2020 aggiorna il dato di prevalenza con 1.2 milioni di persone con SM nei 35 Paesi, inclusa la Federazione Russa. Questo dato europeo di fatto evidenzia la sottostima del dato mondiale sopra citato.

L'Italia è considerata una zona ad alto rischio rispetto ad altri paesi europei la prevalenza si stima essere di 208 ogni 100.000 abitanti, con circa 3.400 nuovi casi ogni anno. Non vi sono evidenze di un gradiente latitudinale, tuttavia in Sardegna si registrano numeri significativamente più elevati rispetto alla media nazionale (390 ogni 100.000).⁵

Percentage of people with MS who are female - WHO region

Western Pacific	78%
South-East Asia	76%
Americas	71%
Europe	69%
Africa	67%
Eastern Mediterranean	66%

n = 91 countries,
% of population represented by reporting countries (Western Pacific 85%,
SE Asia 89%, Americas 96%, Europe 85%, Africa 31%, Eastern Mediterranean 60%)

A livello globale le femmine sono più colpite dei maschi con un rapporto di 2:1; in alcuni Paesi come Egitto, Iran, Palestina e Sudan si arriva ad avere un rapporto F:M di 3-4 a 1.

Le ragioni di questa differenza tra i due sessi non sono note; tuttavia, è probabile che intervengano fattori ormonali, genetici e fattori legati alle differenze tra stili di vita.⁴

L'infiammazione cerebrale cronica che si instaura nella sclerosi multipla determina lesioni attive (slowly expanding lesions) con infiltrati infiammatori diffusi in un contesto tissutale apparentemente normale; a tutto ciò, possono associarsi lesioni infiammatorie acute focali, responsabili delle ricadute cliniche (relapse) nel corso della malattia. Il danno assonale focale e diffuso comporta una progressiva perdita neuronale con conseguente atrofia cerebrale, condizioni alla base della neurodegenerazione caratteristica della SM.⁶

La sclerosi multipla è purtroppo in grado di interessare tutti i sistemi funzionali del SNC e quindi di manifestarsi in maniera estremamente eterogenea, richiedendo di conseguenza un approccio multidisciplinare; tale complessità segna inevitabilmente la vita dei pazienti e determina accessi costanti alla rete dei servizi sanitari ospedalieri, territoriali ed a quelli assistenziali e sociali.

È quindi naturale che le persone colpite da SM, al momento della comunicazione della diagnosi, possano cadere in preda ad un profondo sconforto; tuttavia è importante sottolineare che grazie al progresso della ricerca e alle terapie attualmente disponibili,

tali pazienti riescono a mantenere una buona qualità di vita con un'aspettativa di vita non dissimile da quella della popolazione generale. Nella maggior parte dei casi, specie quando la sclerosi multipla esordisce con una neurite ottica, le remissioni possono durare da alcuni mesi fino a più di 10 anni.

Il controllo dell'infiammazione nei primi anni di malattia rallenta in modo significativo la neurodegenerazione e, quindi, la progressione della disabilità.⁷

Circa il 75% delle persone con sclerosi multipla non ha bisogno di una sedia a rotelle nell'arco della vita e per il 40% non c'è interruzione delle attività.

È utile ricordare che il fumo di sigaretta può accelerare la progressione della malattia.⁸

La **diagnosi** di sclerosi multipla interessa soprattutto la popolazione nella fascia di età compresa tra 20-40 anni ed è un processo particolarmente complesso.

All'esordio, l'80-85% delle persone manifesta la forma recidivante remittente, caratterizzata da episodi neurologici acuti (sindromi cliniche isolate) in cui possono comparire nuovi sintomi o aggravarsi sintomi già presenti, seguite da fasi di remissione dei sintomi; nel 10-15% dei casi la malattia esordisce in forma primariamente progressiva, caratterizzata da un lento e progressivo peggioramento dei sintomi sin dalla comparsa della malattia, senza fasi distinte di ricadute e remissioni.

Il 65% circa delle forme recidivanti remittenti sviluppa una forma progressiva (secondaria progressiva) dopo un periodo di tempo variabile (in media, dopo circa 15 anni dall'esordio).²

È fondamentale che la diagnosi avvenga in modo corretto e sia precoce, al fine di garantire ai pazienti un rapido accesso alle strutture, ospedaliere e territoriali, con specifiche competenze sulla malattia.

In questo contesto, il medico di medicina generale (MMG) rappresenta una delle figure chiave per ottimizzare il tempo che intercorre dall'inizio della sintomatologia alla diagnosi di sclerosi multipla ed è quindi in grado di velocizzare la presa in carico dei pazienti presso i centri SM specializzati.⁹

È importante che i MMG siano sempre aggiornati sulle Linee Guida per il riconoscimento dei pazienti affetti da sclerosi multipla; non esistono manifestazioni cliniche o test patognomoniche della SM e l'integrazione dei dati clinici, strumentali e laboratoristici in seguito al tempestivo riconoscimento delle suggestive manifestazioni cliniche rappresenta la chiave per giungere alla corretta diagnosi.

I criteri diagnostici di McDonald, aggiornati nel 2017, sottolineano comunque il ruolo fondamentale della risonanza magnetica per riconoscere le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale suggestive per la SM e per dimostrare la disseminazione della malattia sia nello spazio (DIS con manifestazioni che interessano almeno due diverse sedi del SNC) che nel tempo (DIT con almeno due episodi di interessamento separati nel tempo), principio su cui si basa oggi la diagnosi di sclerosi multipla:¹⁰

Manifestazioni cliniche	Criteri aggiuntivi per la diagnosi di SM
Esordio con caratteristico attacco/Sindrome clinicamente isolata	
<ul style="list-style-type: none"> ● 2 o più attacchi ed evidenza clinica di 2 o più lesioni. ● 2 o più attacchi ed evidenza clinica di 1 lesione con evidenza storica di un attacco precedente che ha coinvolto una zona diversa. 	Nessuno: DIS e DIT soddisfatti.
2 o più attacchi ed evidenza clinica di 1 lesione.	DIS dimostrato da uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> ● Ulteriore attacco clinico che coinvolge diverse zone del SNC. ● 1 o più lesioni SM-tipiche T2 in 2 o più aree del SNC (periventricolare, corticale, juxtacorticale, infratentoriale o del midollo spinale).
1 attacco ed evidenza clinica di 2 o più lesioni.	DIT dimostrato da uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> ● Ulteriore attacco clinico. ● Presenza simultanea di lesioni alla RM di lesioni captanti e non captanti mezzo di contrasto o nuova lesione T2 o presenza di lesione captante rispetto alla lesione base. ● Bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale.
1 attacco ed evidenza clinica di 1 lesione.	DIS dimostrato da uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> ● Attacco aggiuntivo che coinvolge diverse zone del SNC. ● 1 o più lesioni SM-tipiche T2 in 2 o più aree del SNC (periventricolare, corticale, juxtacorticale, infratentoriale o del midollo spinale). <p style="text-align: center;">+</p> DIT dimostrato da uno dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> ● Ulteriore attacco clinico. ● Presenza simultanea di lesioni alla RM di lesioni captanti e non captanti mezzo di contrasto o nuova lesione T2 o presenza di lesione captante rispetto alla lesione base. ● Bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale.
Esordio con progressione della malattia sin dall'inizio	
1 anno di progressione della malattia (retrospettiva o prospettico).	Almeno 2 dei seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> ● 1 o più lesioni SM-tipiche T2 (periventricolare, corticale, juxtacorticale o infratentoriale). ● 2 o più lesioni T2 del midollo spinale. ● Bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale.

Lo specialista neurologo con esperienza nell'ambito, mediante il supporto di diversi test ed in particolare della risonanza magnetica, è la figura preposta alla diagnosi di sclerosi multipla.

Non bisogna però sottovalutare il ruolo del MMG: i criteri diagnostici di McDonald sono applicati principalmente a pazienti che si presentano con una sindrome clinica isolata ed il medico di medicina generale è spesso colui che per primo intercetta nei propri assistiti i sintomi, identificandone l'origine neurologica e di conseguenza pone l'indicazione all'approfondimento neurologico.⁶

La **sindrome clinica isolata** è un episodio clinico monofasico con segni obiettivabili che riflettono un evento infiammatorio demielinizzante focale o multifocale nel SNC, a sviluppo acuto o subacuto e di durata di almeno 24 ore, associato o meno a recupero clinico, in assenza di febbre o infezioni.

Manifestazioni tipiche:

- Neurite ottica monolaterale: disturbi o perdita temporanea della vista, dolore perioculare, diplopia e nistagmo.
- Disturbi dell'equilibrio e della coordinazione: atassia, perdita di equilibrio, vertigini, debolezza degli arti, tremore (più comunemente per movimenti intenzionali).
- Fatica: sensazione di stanchezza estrema o spossatezza, anche nello svolgere le abituali attività quotidiane e lavorative.
- Spasticità: dalla sensazione di intorpidimento e rigidità muscolare agli spasmi dolorosi e incontrollati delle estremità.
- Disturbi della sensibilità: formicolii, sensazioni di bruciore, parestesie, ridotta sensibilità al tatto, al caldo, al freddo o al dolore.
- Disturbi intestinali: stipsi o incontinenza fecale.
- Disturbi vescicali: urgenza minzionale, incontinenza urinaria ma anche ritenzione urinaria.
- Disturbi della sessualità: negli uomini problemi erettili, eiaculazione anticipata o assente; nella donne perdita di sensibilità nell'area genitale.
- Disturbi cognitivi: alterazioni della memoria, del ragionamento, dell'apprendimento e dell'attenzione.
- Disturbi dell'umore: depressione a ansia.²

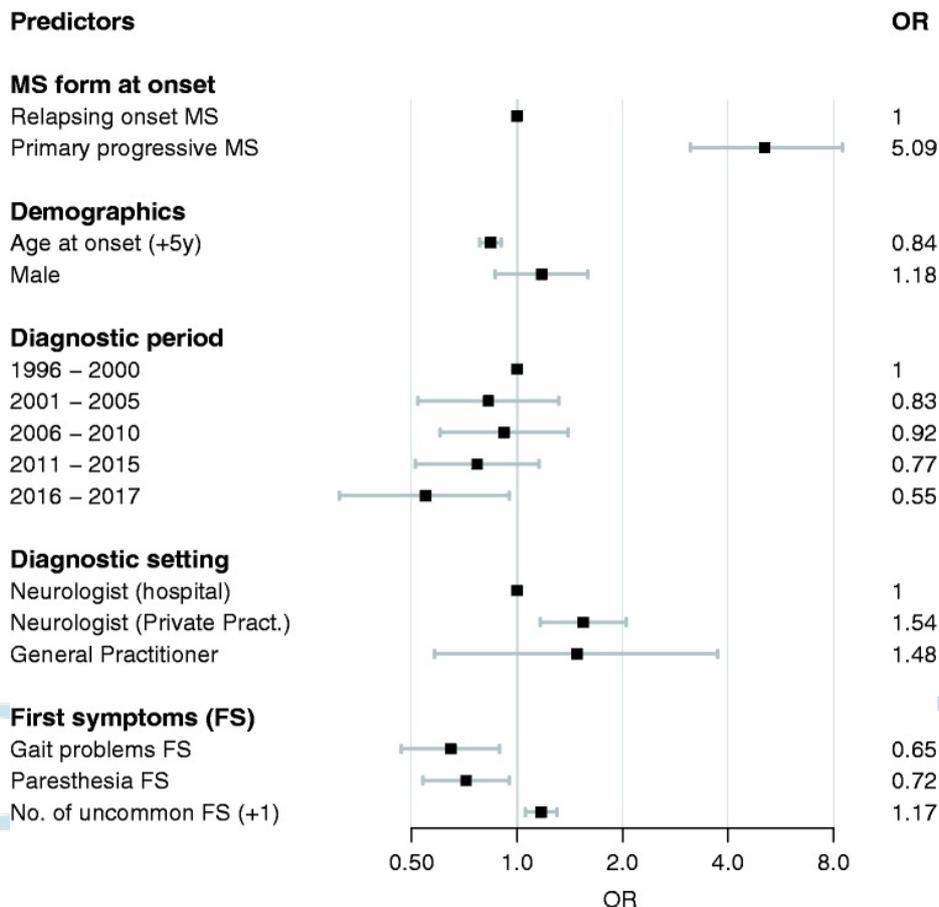
Manifestazioni atipiche:

- Neurite ottica bilaterale.
- Oftalmoplegia completa.
- Mielite trasversa.
- Encefalopatia.
- Cefalea.
- Alterazioni dello stato di coscienza.
- Meningismo.
- Fatica isolata.⁷
- Intercettata la sintomatologia d'esordio (come detto, spesso dal medico curante), inizia un percorso diagnostico ambulatoriale specialistico; questo prevede:

- Esami ematici: emocromo con formula, dosaggio delle proteine, elettroliti, vitamina B12, folati, vitamina D, indici infiammatori, funzionalità epatica, renale e tiroidea.
- Screening autoimmunitario: ANA, ANCA, ENA, Ab antifosfolipidi ed anticardiolipina, Ab antitransglutaminasi ed antigliadina, anticoagulante lupus like.
- Rachicentesi: utile all'identificazione di alterazioni suggestive di SM (bande oligoclonali) e per un'adeguata diagnosi differenziale.
- Potenziati evocati: contribuiscono all'accuratezza della diagnosi.
- **Risonanza magnetica**: fondamentale per la diagnosi differenziale e soprattutto per dimostrare la DIS e la DIT.
 - Tutti i pazienti colpiti da una sindrome clinica isolata, nel sospetto di SM, devono eseguire una RM encefalo con mezzo di contrasto; la RM del midollo spinale diventa invece fondamentale nel caso in cui il criterio di DIS non sia soddisfatto dalla RM encefalo ed in presenza di sintomi suggestivi di lesioni midollari, ma anche nei casi di SM primariamente progressiva, sempre per dimostrare la DIS. Anche la RM delle orbite con studio del nervo ottico può essere a volte indicata per favorire la diagnosi differenziale.⁷

Secondo il PTDA del 2022 il percorso diagnostico ideale, nel paziente con manifestazioni cliniche tipiche ed esami supportivi, dovrebbe portare alla diagnosi di SM entro 1 mese dall'esordio della sintomatologia clinica. Infatti, come indicato da diversi studi, il ritardo diagnostico è tanto più alto quanto più sono atipici e poco definiti i sintomi di esordio e quanto più è giovane il paziente. In particolare, un lavoro canadese ha rilevato che un'età più giovane all'esordio dei sintomi e la tipologia primariamente progressiva (SMPP) sono associati ad un prolungamento del tempo diagnostico.¹⁰ Uno studio retrospettivo condotto su pazienti svizzeri ha associato un aumento dei tempi diagnostici ai problemi di andatura e alla depressione come sintomi di esordio, in quanto potrebbero indurre il paziente stesso a rivolgersi al medico in ritardo aumentando il tempo dall'esordio dei sintomi alla valutazione.¹¹

La tipologia SMPP, la giovane età all'esordio, la presenza all'esordio di sintomi non comuni vengono confermate anche da altri studi come fattori influenzanti il tempo diagnostico.¹²



Kaufmann et al. Factors associated with time from first symptoms to diagnosis and treatment initiation of multiple sclerosis in Switzerland. 2018

Una maggior consapevolezza dei sintomi meno comuni di SM potrebbe avere un ruolo chiave nel permettere diagnosi più veloci, sia riducendo il tempo tra l'esordio dei sintomi e la richiesta di una valutazione sanitaria da parte del paziente, sia riducendo il tempo tra la valutazione e la diagnosi, permettendo di anticipare l'utilizzo di terapie modificanti la malattia (Disease Modifying Treatment, DMT).

Fondamentale è un'adeguata diagnosi differenziale: ad integrazione di tutti i criteri diagnostici deve sempre essere garantito il principio che non vi sia una spiegazione migliore per i sintomi dell'individuo (**no better explanation**).⁷

La SM è definita come una patologia cronica ad alta complessità assistenziale.¹³

I **percorsi terapeutici** devono pertanto prevedere la possibilità di usare e di garantire tutti i farmaci che modificano il decorso della malattia (Disease Modifying Drugs) da parte dei Centri SM autorizzati e quindi dotati di personale e infrastrutture che garantiscano:

- Il corretto riconoscimento dei fattori prognostici nel singolo paziente, rendendo possibile l'identificazione dei pazienti con possibile prognosi negativa.
- Il profiling del paziente per fattori di rischio che possono compromettere la sicurezza della terapia.
- La pronta identificazione di eventuali effetti collaterali severi correlati alla terapia farmacologica e la tempestiva gestione degli stessi.

Iniziare il trattamento nelle prime fasi della malattia può significativamente cambiarne il decorso naturale, posticipando la comparsa di gradi severi di disabilità.¹⁴

Le terapie hanno come scopo:

- La soppressione del processo infiammatorio del SNC, che si traduce nella non comparsa di nuovi sintomi o lesioni attive alla RM.
- La riduzione dei fenomeni neurodegenerativi che sono alla base dell'aumento progressivo delle disabilità fisica e cognitiva con perdita dell'autonomia.¹⁵

Attualmente sono disponibili **farmaci di I linea** (interferone beta, glatiramer acetato, dimetilfumarato, teriflunomide) e farmaci di II linea.

L'eventuale passaggio ad un farmaco di II linea andrebbe previsto in caso di insuccesso terapeutico, mentre il cambio tra due farmaci di I linea è possibile solo se accertata l'intolleranza ad un farmaco.

Nei casi caratterizzati da un comportamento particolarmente aggressivo della patologia, che non rispondono alle terapie ad alta efficacia, va considerata la possibilità di eseguire un trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (ASCT); in questo caso, la persona con SM va indirizzata ad un centro ematologico specializzato.¹⁶

Con l'avvento di numerosi **farmaci di II linea** (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina), in realtà, sempre più frequentemente si è adottata una strategia terapeutica basata sulla loro somministrazione precoce con l'obiettivo di ottenere una rapida ed energica (ma transitoria) immunosoppressione, che spenga l'infiammazione del SNC e riassetti il sistema immunitario, in particolare di fronte a pazienti con fattori prognostici negativi alla diagnosi.¹⁷

Sulla base di quanto emerso dalle evidenze più recenti, l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, ha indicato nell'ultimo PDTA la necessità di superare le limitazioni prescrittive dettate dalla nota 65 e con essa la classificazione dei farmaci per il trattamento della SM in I e II linea, in modo da adottare la personalizzazione del trattamento.

La terapia si dovrà quindi basare sull'analisi di diversi fattori che andranno discussi con il paziente: le sue preferenze ed aspettative, il desiderio di genitorialità, le comorbidità, la gravità della malattia, gli effetti collaterali del farmaco e la sua disponibilità.⁷

È previsto poi un trattamento per contrastare i sintomi legati alle recidive ed alle riacutizzazioni.

Il metilprednisolone ad alte dosi, assunto per qualche giorno, è il farmaco più utilizzato in queste situazioni, a scopo antinfiammatorio; i pazienti che non rispondono ai corticosteroidi (o per i quali vi siano delle controindicazioni assolute alla loro assunzione) possono avvalersi della plasmaferesi o di un trattamento con immunoglobuline.

Sono disponibili anche numerosi farmaci sintomatici: la fatica, piuttosto comune nel contesto della SM, può essere alleviata dall'uso di fampiridina, aminopiridina galenica e amantadina (off-label). L'aumento del tono muscolare e gli spasmi muscolari possono essere invece trattati con baclofene, tizanidina, diazepam o infiltrazioni di tossina botulinica; il 30 aprile 2013 è stato approvato il primo farmaco a base di cannabinoidi (Sativex) per alleviare i sintomi dovuti alla spasticità. Tale farmaco deve essere utilizzato

solo quando altri trattamenti antispastici non hanno garantito un adeguato beneficio (o in caso di eccessivi effetti collaterali).¹⁸

Anche le **strategie di prevenzione** risultano fondamentali nell'ambito della sclerosi multipla.

I pazienti affetti da questa patologia presentano infatti un rischio di ospedalizzazione per malattie infettive più che raddoppiato rispetto a quello della popolazione generale.¹⁹

Le vaccinazioni contro i virus influenzali e lo pneumococco devono essere quindi fortemente indicate e garantite in questi casi ed il ruolo giocato dal MMG in tal senso è cruciale.

La SM determina livelli variabili di disabilità ed è pertanto indispensabile che ci sia un approccio multidisciplinare al paziente.

Una corretta **riabilitazione** deve essere modulabile in base alle fasi della malattia ed alle esigenze della persona individuate di volta in volta ed è parte integrante di un progetto comune in cui l'obiettivo finale è il miglioramento della qualità di vita del soggetto.

Gli interventi riabilitativi individuati dal PTDA dell'Age.na.s comprendono la fisioterapia, la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione dei disturbi intestinali, urinari e sessuali, oltre che la riabilitazione dei disturbi cognitivi, la riabilitazione dei disturbi vascolari e respiratori, la gestione del dolore, il supporto psicologico e il reinserimento sociale. Gli obiettivi della riabilitazione nella SM, in conclusione, sono quindi:

- Il contenimento ed il recupero delle limitazioni motoria, cognitiva, emozionale e comportamentale.
- La gestione dei sintomi che interferiscono con l'autonomia della persona, anche intervenendo sulle eventuali complicanze e sul danno secondario e terziario.
- Il trattamento delle co-morbidità (quelle che interferiscono con le terapie e il funzionamento della persona).
- Il mantenimento di una informazione e formazione delle persone con SM e dei familiari o "caregivers", anche attraverso modalità innovative come la medicina narrativa.
- La presa in carico a lungo termine del paziente ed il suo reinserimento sociale.⁷

Anche in questo contesto la figura del medico di medicina generale risulta centrale, poiché la prima in grado di riconoscere i bisogni assistenziali dei pazienti affetti da SM.

Essere in grado di facilitare l'accesso ai servizi territoriali (ad esempio, l'assistenza sociale), di identificare i percorsi attivabili (come il riconoscimento dell'invalidità civile, sino al sostegno della disabilità completa) ed i percorsi riabilitativi (l'assistenza protesica, il counseling, ecc.), oltre che predisporre proattivamente efficienti canali di comunicazione con il Centro SM, con il team riabilitativo territoriale accreditato e con le unità di valutazione multidisciplinare, rappresentano oggi punti cruciali nella gestione globale del paziente affetto da SM da parte del MMG in tutto il percorso di malattia.⁹

BIBLIOGRAFIA:

1. Thompson AJ, et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2011; 391(10130):1622-1636
2. www.epicentro.iss.it/sclerosi-multipla/
3. Simpson S J, et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019; 90(11): 1193-1200
4. www.atlasofms.org
5. Barometro della SM 2021, AISM.
6. Absinta M, et al. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020; 33(3):277-285.
7. Age.na.s. PDTA per la Sclerosi Multipla. Indicazioni per la creazione delle reti di assistenza. 2022.
8. www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-neurologiche/disturbi-demielinizzanti/sclerosi-multipla
9. Taddeo D. Il ritardo diagnostico nel paziente affetto da sclerosi multipla e il ruolo del medico di medicina generale nel percorso di presa in carico globale. *Rivista SIMG* 2021;28(3):14-15
10. Kingwell E, Leung AL, Roger E, Duquette P, Rieckmann P, Tremlett H; UBC MS Neurologists. Factors associated with delay to medical recognition in two Canadian multiple sclerosis cohorts. *J Neurol Sci*. 2010 May 15;292(1-2):57-62. doi: 10.1016/j.jns.2010.02.007. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20202651.
11. Barin L, Kamm CP, Salmen A, et al. How do patients enter the healthcare system after the first onset of multiple sclerosis symptoms? The influence of setting and physician specialty on speed of diagnosis. *Mult Scler* 2020;26:489-500.
12. Kaufmann M, Kuhle J, Puhon MA, et al. Factors associated with time from first symptoms to diagnosis and treatment initiation of multiple sclerosis in Switzerland. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018;4:2055217318814562.
13. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162-173.
14. Ransohoff RM, et al. Multiple sclerosis - a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015 Mar;11(3):134-42.
15. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019 May;15(5):287-300.
16. Boffa G, Massacesi L, Inglese M, Mariottini A, Capobianco M, Lucia M, Amato MP, Cottone S, Gualandi F, De Gobbi M, Greco R, Scimè R, Frau J, Zimatore GB, Bertolotto A, Comi G, Uccelli A, Signori A, Angelucci E, Innocenti C, Ciceri F, Repice AM, Sormani MP, Saccardi R, Mancardi G; Italian BMT-MS study group. Long-Term Clinical Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021 Jan 20;10.1212/WNL.0000000000011461. doi: 10.1212/WNL.0000000000011461. Epub ahead of print. Erratum in: *Neurology*. 2021 Jul 27;97(4):203. PMID: 33472915.
17. Ontaneda, et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2019 Oct;18(10):973-980.
18. www.neuro.it – Società italiana Neurologia
19. Persson R, et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jun;41:101982.