

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Settembre 2006

numero 7

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Sclerosi multipla (Parte prima)

Giorgio Bartolozzi

*Membro della Commissione Nazionale Vaccini***Indirizzo per corrispondenza:** bartolozzi@unifi.it

Negli ultimi anni sono fortemente aumentate le nostre conoscenze sulla sclerosi multipla (la vecchia sclerosi a placche), sia per quanto riguarda i meccanismi che portano all'infiammazione, che quelli della demielinizzazione e della neurodegenerazione. Inoltre, si sono ampliate le strategie cliniche a disposizione per il trattamento della malattia.

La comparsa di una recente revisione di tutti questi aspetti della sclerosi multipla ci permette di tornare sull'argomento: Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis. The plaque and its pathogenesis. N Engl J Med 2006;354:942-55.

Un obiettivo centrale nelle ricerche sulla **Sclerosi Multipla (SM)** è quello di determinare la **sequenza di eventi** che porta allo **sviluppo della placca infiammatoria**. Generalmente si pensa che questa lesione isto-patologica origini dalla rottura dell'integrità della barriera emato-cerebrale in una persona, geneticamente predisposta alla malattia. Un'ipotesi suggerisce che alcune forme d'infezione generalizzata possano causare una stimolazione delle molecole di adesione sull'endotelio del cervello e del midollo spinale, in modo da permettere ai leucociti di attraversare la parete dei vasi e di entrare nel sistema nervoso centrale, di norma immunologicamente isolato. Se nell'infiltrato cellulare esistono linfociti programmati a riconoscere l'antigene mielina, essi possono indurre una cascata di eventi che porta alla formazione di una lesione infiammatoria acuta, demielinizzante. Queste lesioni tipicamente si sviluppano nella sostanza bianca, dove il bersaglio principale è rappresentato dalle guaine mieliniche e dalle cellule che formano la mielina, **glioligodendrociti** (Figura 1).

D'altra parte si sa che vi sono anche lesioni della **sostanza grigia**, nelle quali di nuovo il bersaglio principale è rappresentato dalla mielina.

CELLULE INTERESSATE NELLA PATOGENESI DELLA PLACCA NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Cellule T

Studi sugli animali hanno confermato la teoria che la sclerosi multipla sia una **malattia immuno-mediata** verso uno o più antigeni della mielina del sistema nervoso centrale. Sia i pazienti con sclerosi multipla che le persone sane hanno nel sangue periferico un numero simile di cellule T che reagiscono alla mielina, anche se questi due gruppi di soggetti hanno

differenze qualitative nelle risposte mediate dalla popolazione di cellule mononucleate circolanti (cellule B, cellule T e macrofagi):

1. Le cellule T dei pazienti con sclerosi multipla sono dotate di **memoria** (hanno cioè un fenotipo attivato)

2. Le cellule T delle persone sane, pur essendo specifiche per l'antigene, hanno un fenotipo "naive", cioè non attivato.

Forti differenze nella secrezione delle citochine e nei recettori delle chemochine suggeriscono che le cellule T dei pazienti con sclerosi multipla, reagenti verso la mielina, hanno una maggiore potenzialità infiammatoria. Inoltre le cellule T CD8+, mielina-specifiche, nei pazienti con sclerosi multipla in ricaduta, sembrano essere più abbondanti che nelle persone sane o in quelle con malattia secondariamente progressiva.

Figura 1. Sezione trasversale delle lesioni della sostanza bianca, che interessano le guaine mieliniche e gli oligodendrociti.

Vi sono prove che le cellule T, che reagiscono alla mielina, sono responsabili della demielinizzazione infiammatoria. Le malattie autoimmuni organo-specifiche, come la sclerosi multipla, si pensa siano mediate dalle cellule T helper 1 (Th1) che producono interferon- γ . Altri dati suggeriscono anche che le risposte immuni infiammatorie e le risposte d'ipersensibilità ritardata siano principalmente mediate dalle cellule infiammatorie Th1, che producono linfotossine, interferon γ e poca interleuchina 4. Alternativamente le cellule CD4+ tipo 2 helper (Th2) rappresentano una popolazione anti-infiammatoria di linfociti che producono larghe quantità di interleuchine 4 e 5 di tipo immunoregolatore.

Le cellule T, reattive verso la mielina, dei pazienti con sclerosi multipla producono più citochine del tipo Th1, mentre le cellule T, che reagiscono verso la mielina, delle persone sane producono soprattutto citochine che sono caratteristiche delle risposte Th2-mediate.

Numerosi studi sperimentali sono stati eseguiti anche sull'interferon β e sulle interleuchine 12, 23 e 17.

Cellule B

E' stato visto che è **aumentata la sintesi intratecale di immunoglobuline** in pazienti con sclerosi multipla. Molti studi hanno dimostrato che questi anticorpi riconoscono la mielina e sono rivolti anche verso altri antigeni, in via di definizione. L'eccessiva espressione dei geni di queste immunoglobuline e dei loro recettori Fc nelle lesioni della sclerosi multipla suggerisce che colpire il componente della risposta immune della cellula B (per esempio con il rituximab) può rappresentare una nuova strategia terapeutica.

Categoria	Farmaco	Meccanismo d'azione	Effetti	Indicazioni
Approvati dalla Food and Drug Administration	Interferon β	Inibisce l'adesione Inibisce la sintesi e il trasporto delle metalloproteinasi Blocca la presentazione degli antigeni	Trattamento delle ricadute Rallenta la progressione Riduce le lesioni viste alla RM Potenzia i benefici cognitivi	Nelle ricadute
	Glatiramer acetato	Aumenta le cellule T regolatrici Sopprime le citochine infiammatorie Blocca la presentazione dell'antigene	Trattamento delle ricadute Riduce le lesioni viste alla RM Rallenta la progressione	Nelle ricadute, remissioni
	Mitoxantrone	Riduce le citochine Th1 Elimina i linfociti	Trattamento delle ricadute Riduce le lesioni viste alla RM Rallenta la progressione	Nelle ricadute, remissioni Nella progressione secondaria Nelle ricadute progressive
Possibili terapie aggiuntive	Corticosteroidi per EV o per os	Inibiscono le sintesi e il trasporto delle metalloproteine Alterano il profilo delle citochine Riducono l'edema del SNC	Trattamento e prevenzione delle ricadute	Nelle ricadute
	Azatioprina	Inibisce la sintesi delle purine Riduce le cellule B, le cellule T e i macrofagi	Trattamento delle ricadute Rallenta la progressione	Nelle ricadute/remissioni Nella progressione secondaria
	Metotrexato	Agisce come antagonista dei folati Riduce la sintesi del DNA nelle cellule immuni	Rallenta la progressione	Nella progressione secondaria
	Plasmaferesi	Allontana gli anticorpi pericolosi	Trattamento delle ricadute	Nelle ricadute
	Immunoglobuline per endovene			

Strategia	Razionale o meccanismo	Osservazioni preliminari
Combinazione di agenti	Obiettivi multipli	Prove di attività ridotta alla RM Riduce le ricadute
Rutiximab	Riduce le cellule B	Prove cliniche in corso
Antagonisti dei recettori delle chemochine	Riducono l'entrata dei linfociti nel sistema nervoso centrale	Prove cliniche in corso
Riluzole	Blocca l'N-metil-D-aspartato e i canali del sodio	Riduce l'atrofia del midollo spinale Riduce il numero delle lesioni ipodense alla RM T1
Fenitoina e fleicanide	Bloccano i canali del sodio	Neuroprotezione negli animali Prove cliniche in corso
Bloccano gli inibitori della crescita nervosa	Promuovono la crescita assonale	Studi sugli animali in corso
Bloccano NG2, LINGO-1, Notch e Jagged	Promuovono la differenziazione degli oligodendrociti	Studi sugli animali in corso
Attivano la trascrizione del fattore 1 degli oligodendrociti	Promuovono la differenziazione degli oligodendrociti	In sviluppo
Cellule staminali	Iniziano a riparare la mielina	Efficacia nei modelli animali Primi studi negli umani in corso
Fattori di crescita	Promuovono la sopravvivenza dei neuroni	In sviluppo
Fattori antiapoptosi	Promuovono la sopravvivenza dei neuroni e degli oligodendrociti	Studi in animali in corso

INIZIO DELLA MALATTIA E PATOGENESI

Sono a disposizione prove sicure che confermano l'ipotesi che la genetica gioca un ruolo importante nella suscettibilità delle persone alla sclerosi multipla, probabilmente insieme a fattori ambientali. Alcuni ricercatori ritengono che un diretto legame causale sussista fra vari agenti infettivi e questa malattia: questi agenti fornirebbero un terreno adatto allo sviluppo di una risposta immune autoimmunitaria, diretta verso la mielina del sistema nervoso centrale. Recenti pubblicazioni sull'encefalomielite autoimmune hanno dimostrato che gli

agenti infettivi possono stimolare i toll recettori -like che riconoscono gli assetti molecolari dell'agente patogeno. Questi assetti molecolari sono importanti per l'inizio della malattia e la produzione di interleuchine, specialmente di interleuchina 12 e 23, che portano alla differenziazione di cellule T auto-reattive. Gli agenti infettivi possono avere anche un ruolo nel meccanismo centrale che culmina nell'interazione fra cellule T ed endotelio cerebro-vascolare, attraverso la regolazione di importanti molecole di adesione per il reclutamento di cellule immuni nel sistema nervoso centrale.

Queste molecole di adesione appartenerebbero alla famiglia di recettori di superficie, le integrine, che promuovono l'adesione e i meccanismi di trasporto. Sulla base di questi studi si è giunti allo sviluppo dell'antagonista terapeutico dell'integrina, il natalizumab, un anticorpo specifico monoclonale verso l' $\alpha 4$ -integrina. Questo agente riduce in modo significativo sia le ricadute cliniche che la formazione di lesioni gadolinio-aumentanti in pazienti con sclerosi multipla. La comparsa di leucoencefalopatia multifocale in pochi pazienti, ricevuti il natalizumab in combinazione con l'interferon, o azatioprina e infliximab, ha determinato il suo ritiro dal mercato e la sospensione di tutte le prove cliniche nel febbraio 2005.

Queste osservazioni sottolineano il principio che strategie, che interferiscono con il reclutamento di leucociti nella patogenesi della sclerosi multipla, possono interferire anche con la routinaria funzione d'immuno-sorveglianza del sistema nervoso centrale.

Molti altri bersagli e altri interventi terapeutici sono stati identificati: per esempio è molto interessante la scoperta che la osteopontina è iperespressa nelle lesioni della sclerosi multipla e che essa ha un importante ruolo nella progressione della encefalomielite autoimmune sperimentale.

NUOVI ASPETTI DELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Alla luce dell'unanime consenso che la patogenesi delle lesioni della sclerosi multipla è eterogenea, non sorprende che non sia emerso dagli studi nessun singolo meccanismo predominante per questa malattia. Quindi per una malattia che comprende forme fulminanti e forme croniche con un ampio spettro del fenotipo, sono stati proposti molti meccanismi patogenetici. Infatti il quadro delle lesioni appare essere totalmente non predicabile: sia i casi acuti che cronici hanno nuove e vecchie lesioni, dimostrando il carattere dinamico della malattia. Senza tener conto di questa variabilità innata, le lesioni finali croniche silenziose (senza immunità attiva) sono un aspetto costante e patognomonico della sclerosi multipla.

NEUROPATOLOGIA

Gliaspetti istologici della sclerosi multipla acuta includono:

- Margini indistinti
- Ipercellularità
- Intensa infiltrazione perivascolare di piccoli linfociti
- Edema del parenchima
- Perdita della mielina e degli oligodendrociti
- Diffuso danno degli assoni
- Presenza di plasmacellule
- Macrofagi pieni di mielina
- Astrociti ipertrofici
- Scarsa o assente cicatrice astrogliale

La demielinizzazione nelle lesioni acute può essere dovuta al fenomeno antimielina anticorpo-mediato, nel quale la normale mielina lamellare si trasforma in una rete di vescicole, ricoperte da glicoproteina antimielina oligodendrocitica o da immunoglobulina basica. Le lesioni sono fagocitate, in presenza di complemento, dai macrofagi locali. Talvolta si notano processi di rimielinizzazione.

Le lesioni della **sclerosi multipla cronica** mostrano bordi frastagliati; lungo il margine si notano gruppi di cellule infiltranti perivascolari, macrofagi pieni di lipidi e di mielina, astrociti ipertrofici e alcuni assoni degenerati con demielinizzazione. In contrasto con le forme acute, la demielinizzazione nelle forme croniche attive si associa con la deposizione di immunoglobuline e dissoluzione della mielina in gocce, che sono poi fagocitate dai macrofagi. Non sono rari nelle lesioni croniche, i reperti di oligodendrociti e aree di rimielinizzazione. Il centro di queste lesioni è povero di cellule e contiene assoni di nuova formazione all'interno di una matrice di astrociti cicatriziali (fibrosi), di macrofagi pieni di lipidi, di qualche linfocita infiltrante, mentre non si nota nessun oligodendrocita. Le lesioni della malattia cronica silente mostrano margini frastagliati, tessuto cicatriziale astrogliale, un ridotto numero di assoni senza mielina, macrofagi e vasi con pareti ispessite ialinizzate, intorno alle quali si osservano talvolta dei leucociti; queste lesioni contengono pochi o nessun oligodendrocita.

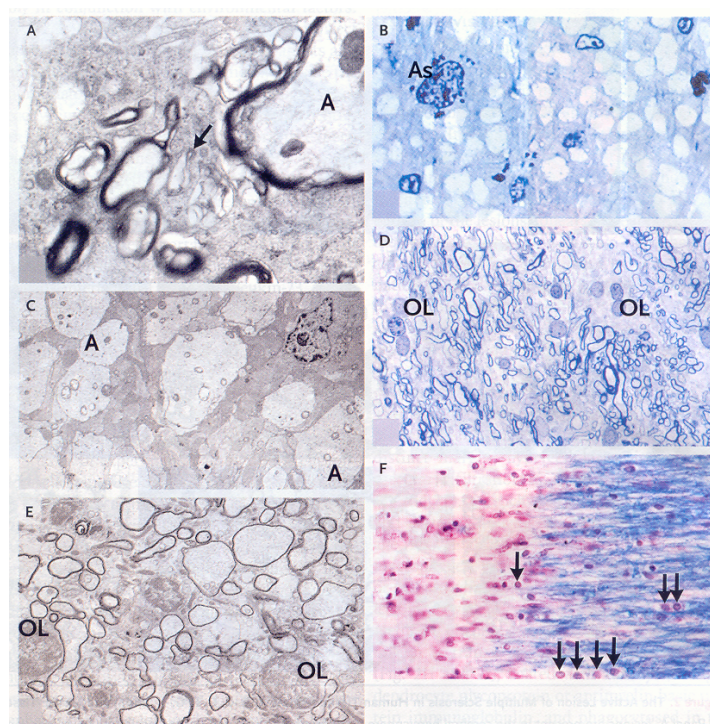


Figura 2. Lesioni croniche della sclerosi multipla

Legenda:

Figura A. Aspetto al microscopio elettronico di una lesione cronica attiva, nella quale si osserva una fibra con mielina in via di demielinizzazione. La freccia mostra gocce di mielina sulla superficie del macrofago, mentre stanno per essere internalizzate nella cellula. La fibra è circondata da cellule di microglia, che sono impegnate nella fagocitosi delle gocce di mielina; le fibre sono “spogliate” della guaina mielinica.

Figura B. E' visibile un'area di una lesione cronica silente, formata da tessuto cicatriziale astrogliale, nel quale sono immersi assoni intatti demielinizzati; all'interno degli assoni si vedono i mitocondri; sono presenti piccoli nuclei di cellule della microglia, ma non si vedono oligodendrociti.

Figura C. Si tratta di una fotografia al microscopio elettronico, nelle quale si osservano ampi assoni demielinizzati (A) con cicatrici gliali. Una cellula astrogliale è presente nell'angolo superiore destro.

Figura D. Si tratta di una biopsia da un paziente con sclerosi multipla progressiva secondaria, nella quale si osserva un'area di rimielinizzazione con guaine mieliniche sproporzionatamente sottili in molti assoni, insieme a molti oligodendrociti (OL).

Figura E. E' evidente la rimielinizzazione. Le guaine mieliniche sono sottili, in confronto al diametro degli assoni; si vedono due oligodendrociti (OL).

Figura F. Si osserva un brusco passaggio da un tessuto apparentemente normale a una lesione cronica della sclerosi multipla. Le guaine mieliniche si interrompono bruscamente al limite della placca. Oligodendrociti sono visibili (frecce) ai margini della lesione, ma non al suo interno. Cellule della microglia sono visibili ai limiti della lesione.