

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Dicembre 2006

numero 10

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Sclerosi multipla (Parte seconda)

Giorgio Bartolozzi

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

Negli ultimi anni sono fortemente aumentate le 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.

Leggi la parte prima

CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI

Secondo la classificazione di Lucchinetti (Brain 1999, 122:2279-95) le lesioni attive della sclerosi multipla possono essere suddivise in 4 tipi, tutti caratterizzati dalla presenza di cellule T e dall'infiammazione, dominata dai macrofagi:

- Il tipo I è caratterizzato dalla demielinizzazione e dalla presenza di citochine, prodotte dai macrofagi, di cui la principale è il tumor necrosis factor α ;
- Il tipo II è caratterizzato dalla presenza di immunoglobuline e complemento;
- Il tipo III non presenta immunoglobuline e complemento e presenta una perdita iniziale di glicoproteine, associate alla mielina, e nessun aspetto di rimielinizzazione; la demielinizzazione nel tipo III è stata attribuita a una disfunzione degli oligodendrociti, le cellule del sistema nervoso che formano la mielina;
- Il tipo IV è caratterizzato dall'apoptosi (morte programmata) degli oligodendrociti, attraverso la frammentazione del DNA.

È stato visto di recente che in uno stesso paziente possono essere presenti gli aspetti caratteristici di più di un tipo di lesioni (Bernett MH et al. Ann Neurol 2004, 55:458-68). È probabile che nel futuro vengano approntati altri schemi classificativi della sclerosi multipla.

DISFUNZIONE ASSONALE E ALTERAZIONE DEI CANALI DEL SODIO

L'unità oligodendrociti-mielina-assoni rappresenta un'unica specializzazione strutturale e funzionale, all'interno del sistema nervoso centrale. La mielina non soltanto interessa l'aumento del diametro trasverso degli assoni, che aumenta la velocità di conduzione, ma contribuisce anche a proteggerli e a garantire il loro stato di salute, fornendo loro nutrimento. Negli stadi precoci della sclerosi multipla è presente la distruzione di questi stretti rapporti.

All'interno di una venula post-capillare (parte alta della figura) varie molecole di adesione interagiscono con le cellule mononucleate (cellule T, cellule B e macrofagi) a livello della superficie endoteliale. Le metalloproteasi della matrice (MMPs) digeriscono il collagene e la fibronectina della membrana basale, facilitando in tal modo la migrazione di queste proteine nel sistema nervoso centrale. Nel frattempo le cellule B, entrate nell'area, formano immunoglobuline. Le cellule T sono capaci di liberare una serie di citochine infiammatorie e antinfiammatorie. L'interleuchina 12 e l'interleuchina 23 sono liberate dalla microglia e possono stimolare le cellule T a liberare interferon γ (IFN- γ) e interleuchina 17. I macrofagi attaccano gli internodi della mielina, esponendo le superficie degli assoni e liberando agenti lesivi, come l'ossido nitrico (NO), i radicali liberi dell'ossigeno (O_2) e il glutamato. L'entrata del calcio può provocare una serie di fenomeni lesivi, con conseguente danno dell'assone ed eventualmente la sua sezione e la neurodegenerazione. Le cellule della microglia sono allineate lungo il perimetro della placca. Lungo questa sottile linea fra la placca della sclerosi multipla e il tessuto normale circostante, ci sono in fila le cellule precorritrici degli oligodendrociti (OPCs), capaci di entrare nell'area della placca e potenzialmente riparare i processi patologici. Nella parte bassa a destra della figura, un astrocita con una chemochina legante CXC (CXCs) interagisce con una cellula precorritrice degli oligodendrociti (OPC), che presenta un recettore per la chemochina CXC (CXCR). Altre cellule precorritrici degli oligodendrociti sono convertite in oligodendrociti. Nogo indica l'inibitore della crescita del nervo, LINGO-1 indica il ripetitore ricco di leucina e il dominio d'immunoglobulina, contenente il recettore Nogo, interagente con la proteina 4, MCP indica la proteina che chemoattrae i monociti e infine CCR2 indica il recettore 2 delle chemochine.

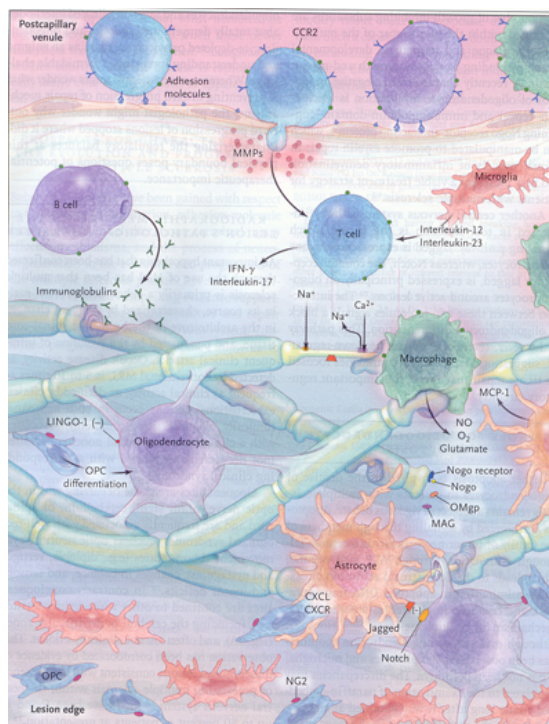


Figura 3. La placca della sclerosi multipla (Frohnman EM et al., 2006)

La lesione degli assoni nella sclerosi multipla sembra essere parzialmente spiegata dalla demielinizzazione e dalla presenza di un anormale funzionamento dei canali del sodio, localizzati nella membrana. Nel tentativo di ristabilire una normale conduzione dell'impulso nervoso, c'è un'aumentata entrata di sodio, che rallenta la conduzione del nervo e potenzialmente potrebbe portare a un blocco (Figura 3). Questo processo è seguito da un'inversione degli scambi sodio-calcio, con fuoriuscita di sodio e ingresso di calcio, che può portare alla comparsa di una sofferenza intracellulare, mediata dal calcio, che può essere responsabile alla fine della degenerazione neuronale. Questa ipotesi è confermata dalla recente prova che i bloccanti dei canali del sodio, come la flecainide e la fenitoina, preservano gli assoni nell'encefalomielite sperimentale autoimmune del topo, preservando la funzione fisiologica (vedi Tabella 2, riportata nella prima parte).

La lesione dell'assone rappresenta un elemento fondamentale nella sclerosi multipla; queste alterazioni, visibili precocemente in base all'accumulo di proteina precorritrice dell'amiloidi, sembrano dovute all'infiammazione e rappresentano un fenomeno importante per l'evoluzione della lesione. Esse sono più diffuse durante lo stadio acuto e quello progressivo. La perdita crescente di assoni, in seguito alla demielinizzazione infiammatoria e infine alla sezione del cilindrase, si correla con l'invalidità irreversibile. Il numero degli assoni continua a diminuire durante il decorso della malattia: alcune delle vecchie lesioni mostrano una perdita assonale di oltre l'80%. Nella Figura 3 sono evidenti le cellule e le citochine che sono interessate alle lesioni all'interno della placca.

I FATTORI DI CRESCITA NERVOSA

La lesione dell'assone, la sezione e la morte delle cellule neuronali possono essere modificate dall'applicazione di

particolari fattori di crescita. Ugualmente la sopravvivenza dei neuroni può essere migliorata dall'uso di elementi anti-apoptotici, come il gene BCL2.

Al contrario, il recettore dell'inibitore della crescita del nervo (Nogo) media l'inibizione della crescita dell'assone, un processo probabilmente importante durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale, quando si verifica un avvicinamento critico fra i terminali degli assoni e l'albero dendritico dei neuroni riceventi, a livello delle sinapsi. Gli agonisti dei recettori Nogo possono portare a un arresto della crescita dell'assone. Al contrario il blocco dei recettori Nogo può promuovere la crescita assonale e forse questo sarà il futuro della strategia terapeutica della sclerosi multipla.

L'ENIGMA DELLA RIMIELINIZZAZIONE

La rimielinizzazione è oggi considerata come un aspetto importante delle lesioni della sclerosi multipla (Figura D della Figura 2, presente della prima parte). La rimielinizzazione è forte nelle lesioni che si sono sviluppate precocemente nel processo di malattia e nelle aree satelliti delle grandi lesioni, chiamate "placche ombra". Il processo di rimielinizzazione è probabilmente transitorio, perché esso è solo un aspetto minore nelle lesioni vecchie; esso è stato attribuito al reclutamento delle cellule precorritrici degli oligodendrociti, che posso esprimere di nuovo geni di sviluppo e produrre quindi nuova mielina nelle aree demielinizzate. Fra questi geni è stato dimostrato nelle aree rimielizzanti il gene per la proteina basica mielina (MPB) esone II, un gene precoce transitorio espresso durante la mielinogenesi. Inoltre è stato visto che il fattore 1 di trascrizione degli oligodendrociti (Olig1) è riattivato durante la rimielinizzazione in pazienti con sclerosi multipla. Le molecole, che sono associate al reclutamento e

possibilmente alla mielinizzazione in questa malattia, includono i recettori delle chemochine CXCL e CC, che sono stati di recente descritti sugli oligodendrociti. Così le chemochine e i loro recettori possono essere responsabili dell'accumulo degli oligodendrociti ai margini delle lesioni attive (Figura 3, in basso).

Ma, accanto a sostanze che attivano la crescita, nelle cicatrici gliotiche della sclerosi multipla si trovano altre sostanze che inibiscono la crescita e perpetuano l'arresto di sviluppo, limitando la crescita assonale e la rimielinizzazione. Un modulatore negativo della mielinizzazione degli oligodendrociti è il ripetitore ricco di leucina e il dominio delle immunoglobuline, contenente il recettore Nogo, integrante con la proteina 1: questo recettore può essere manipolato in modo tale da promuovere la mielinizzazione e riparazione dei danni della sclerosi multipla. E' questa probabilmente una delle strategie terapeutiche del futuro.

Un'altra via del sistema nervoso centrale per la rimielinizzazione è la via di segnalazione Jagged-Notch. Jagged è espresso sull'assone e sugli astrociti, mentre Notch, la controparte di Jagged, è espressa principalmente sugli oligodendrociti, intorno alla lesione attiva. L'interazione fra queste due molecole determina un blocco nella differenziazione degli oligodendrociti. Questa via d'altra parte è reversibile e può essere regolata verso il basso, tanto che essa viene presa in considerazione nelle strategie terapeutiche per la riparazione delle lesioni della sclerosi multipla.

VALUTAZIONE ALLA RISONANZA MAGNETICA (RM) DEL CARATTERE PATOLOGICO DELLE LESIONI

Un'ipotesi importante, confermata dall'uso della RM, è stata che la sclerosi multipla è inizialmente un processo subclinico, caratterizzato da frequenti cambiamenti nell'architettura del cervello e del midollo spinale, punteggiato da rari attacchi di manifestazioni cliniche. L'attività nascosta della malattia, dimostrata dalla RM, è da 5 a 10 volte più frequente dell'attività clinica, caratterizzata dalle esacerbazioni.

In linea di massima le lesioni della sclerosi multipla possono essere situate in sedi "eloquenti" (comunemente associate a sindromi cliniche) e sedi "noneloquenti" (non necessariamente associate a corrispondenti sindromi cliniche).

Sedi eloquenti sono quelle rappresentate dal nervo ottico, dal tronco cerebrale, dal cervelletto o dal midollo spinale: esse sono frequentemente associate a sindromi ben conosciute, come la neurite ottica, le alterazioni nel movimento degli occhi (per esempio diplopia, vertigini e nistagmo), modificazioni dell'equilibrio, e deficit sensitivi o notori.

In contrasto le sedi noneloquenti sono confinate in altri territori della sostanza bianca, comprese le zone periventricolari, che sono spesso non clinicamente evidenti.

Queste osservazioni sono confermate dalla presenza di evidenti lesioni disseminate preesistenti nel sistema nervoso centrale, in presenza di sclerosi multipla, che sono state trovate in oltre l'80% dei pazienti al momento della diagnosi iniziale.

Con le tecniche avanzate di RM è possibile rilevare più facilmente le alterazioni della mielina, dell'assone e altri elementi dell'architettura dei tessuti nel sistema nervoso centrale di pazienti con sclerosi multipla. Le aree del cervello apparentemente normali con gli apparecchi classici di RM, dimostrano spesso un discreto grado di alterazioni quando vengano applicate queste più moderne tecniche di analisi. Studi longitudinali confermano che la malattia è attiva radiograficamente, anche quando si sia in corso di periodi di apparente stabilità.