

Corso integrato sulle Malattie del Sistema Nervoso
 (nell'ambito del blocco 4 sulle "Malattie del Sistema Nervoso e degli organi di senso")
a.a. 2006/2007 - II semestre

Lezione n°18. Venerdì 29.6.2007 - Malattie immunomediate del sistema nervoso, centrale e periferico, della giunzione neuro-muscolare e del muscolo scheletrico.

Prof. R. Cotrufo

Cominciamo con questa lezione che è una lezione molto importante perché quello immunopatologico è un altro meccanismo molto importante di patologia del SN centrale e periferico e del muscolo. Direi che lo sviluppo di questo settore della neurologia, cioè delle malattie immuno-mediate, è relativamente moderno, ha aperto delle prospettive terapeutiche che prima non c'erano: per malattie come la sclerosi multipla, la miastenia gravis, la poliradicolonevrite post-infettiva, l'aver identificato il meccanismo immuno-mediato quale meccanismo alla base, ha aperto prospettive terapeutiche nuove, tanto che noi affrontiamo la diagnostica con uno spirito molto più leggero sapendo che la prognosi con la terapia cambia.

Quindi è un settore anche di malattie che sono curabili non solo sintomaticamente ma anche patogeneticamente; etiologicamente è più difficile perché i meccanismi che stanno alla base dell'autoimmunità non sono ancora troppo chiariti, perché spesso alla base vi sono fattori genetici di predisposizione interagenti con fattori ambientali, per esempio: malattie virali pregresse, non più curabili quando l'autoimmunità si individua. Quindi la terapia etiologica è difficile che si possa fare mentre una terapia patogenetica sicuramente si.

Allora vediamo quali sono le malattie, naturalmente sono più di queste, però le più importanti sono:

- *Sclerosi Multipla* che è una malattia della sostanza bianca del SNC, quindi encefalo e midollo spinale;
- *Poliradicolonevriti* sub-acute e croniche che sono malattie del SNP e pertanto dei gangli spinali, radici spinali e nervi periferici;
- *Miastenia Gravis* che è una malattia della giunzione neuromuscolare;
- *Polimiosite e Dermatomiosite* che sono malattie immuno-mediate proprie del muscolo;

Quindi queste sono le malattie più importanti che voi potete trovare tra quelle immuno-mediate.

SCLEROSI MULTIPLA

È una patologia del SNC

- Tipicamente demielinizzante
- Su base infiammatoria
- Con distribuzione multifocale
- Con dispersione temporale degli attacchi
- A patogenesi autoimmune
- Frequentemente associata a degenerazione assonale in fase tardiva

Come vedete nel quadro clinico c'è la possibilità di una paralisi periferica, per esempio la più frequente è la paralisi del VII che a differenza di quella centrale coinvolge tutta l'emifaccia, quindi

sia la regione superiore(diciamo oftalmica),che quella inferiore(diciamo labiale).La paralisi periferica nella SM si spiega così:se voi ricordate le immagini del tronco encefalico,c'è il nucleo del VII dai cui neuroni partono gli assoni che ,prima di fuoriuscire dal ponte,lo attraversano;in questo breve tratto la radice è rivestita di mielina centrale e non di mielina periferica.Se una placca di demielinizzazione interessa quel tratto del faciale ancora intraparenchimale,prima dell'emergenza dal ponte,si può avere una paralisi periferica,perché una volta emerso dal ponte,la mielina che lo rivestirà non sarà più quella prodotta dall'oligodendrocita ma sarà mielina prodotta dalle cellule di Schwann.Queste due mieline hanno caratteristiche antigeniche diverse,per cui nella SM solo la mielina oligodendrocitaria è interessata.

È tipicamente demielinizzante,tipicamente perché possiamo avere anche anticorpi diretti contro gli assoni,in quel caso non sarà più la demielinizzazione l'evento primario,ma sarà un fenomeno secondario alla degenerazione assonale;però è tipicamente demielinizzante perché l'infiammazione produce demielinizzazione.

È una malattia su base infiammatoria immuno-mediata,il rapporto tra infiammazione e degenerazione è molto stretto perché praticamente in tutte le malattie degenerative c'è infiammazione; alla fine forse diventerà un unico capitolo quello dell'infiammazione-degenerazione,perché i meccanismi soprattutto a livello molecolare si sovrappongono. In generale riteniamo di poter dire che una malattia è infiammatoria perché alla base c'è infiammazione;mentre invece diciamo che il morbo di Parkinson è degenerativo perché alla base c'è degenerazione anche se poi c'è infiammazione secondaria.

Noi cerchiamo di descrivere tutte le forme di SM con un'unica definizione;verosimilmente le forme di SM sono malattie diverse,in cui per esempio la forma cronico-progressiva primaria è una malattia diversa rispetto alla SM recidivante-remittente benigna,con alcune cose in comune. Come ad esempio è diversa la polimiosite dalla dermatomiosite non soltanto perché il derma nella polimiosite non è coinvolto e nella dermatomiosite sì,ma anche perché il meccanismo immunopatologico è diverso. Noi mettiamo in questa definizione tutte le malattie della sostanza bianca con caratteristiche di dispersione spazio-temporale ,che è alla base della dispersione multifocale delle lesioni.La diagnosi di SM noi la facciamo sulla base della multifocalità,ma la multifocalità, cioè la dispersione spaziale delle lesioni, non è sufficiente per la diagnosi,è indispensabile che ci sia anche la dispersione temporale degli attacchi.Per cui è l'insieme di questi due elementi che caratterizza la SM;ma nell'ambito di questa malattia ci sono dei sottogruppi(sottoforme di SM) che probabilmente hanno meccanismi patogenetici diversi tra loro.

Le caratteristiche di dispersione spaziale e temporale devono essere presenti altrimenti la diagnosi di SM non si fa.

La patogenesi è autoimmune perché noi abbiamo la possibilità di identificare autoanticorpi e linfociti T attivati nei confronti dei costituenti del SNC.

Infine è frequentemente associata a degenerazione assonale in fase tardiva,in una delle forme che è quella secondaria-progressiva.Mentre invece è iniziale la neurodegenerazione nelle forme cosiddette primarie-progressive.

EPIDEMIOLOGIA

È una malattia decisamente meno frequente della malattia cerebrovascolare ischemica per la quale calcoliamo 200.000 nuovi casi per anno,mentre invece calcoliamo 1500-4000 nuovi casi per anno di SM in Italia.

Ma l'epidemiologia ci dice anche che l'età tipica della SM è un'età giovanile, mentre invece l'età tipica della malattia cerebrovascolare è quella presenile;la differenza di incidenza,che rende meno grave la SM da un punto di vista sanitario,viene notevolmente aggravata dalla precocità d'esordio della malattia e dalla durata che è di decenni.Per cui dal punto di vista sanitario la portata di questa patologia è sovrapponibile a quella della malattia cerebrovascolare.

Noi calcoliamo che in questo momento in Italia ci siano dai 15000 ai 30000 casi di malattia, e se voi calcolate che il costo di ogni malato è di circa 30000 euro l'anno, potete avere un'idea della spesa sanitaria per la SM.

Gli studi epidemiologici sono stati molto importanti per aprire spiragli sull'identificazione di fattori genetici e ambientali rilevanti sull'etiologia. Se si guarda all'incidenza della SM in due gemelli monozigoti, rispetto ai gemelli di zigoti o ai fratelli non gemelli, il tasso di concordanza (che significa che sono tutti e due malati) tra i gemelli monozigoti è circa dieci volte superiore rispetto ai gemelli dizigoti. Questa è l'analisi fondamentale che ci dice che sicuramente c'è una predisposizione genetica.

Accanto ai fattori genetici (di predisposizione perché la SM non è una malattia genetica) ci sono sicuramente anche fattori ambientali, quindi viene fuori una malattia ad etiologia multifattoriale. Quali sono questi fattori ambientali? Guardando alla distribuzione dell'incidenza della SM nel mondo, si è visto che l'incidenza varia a seconda dell'area geografica e che è minima all'equatore e aumenta man mano che si va verso i poli sia sud che nord; all'equatore l'incidenza è minima, mentre in Svezia l'incidenza è più alta che in Italia che non in Kenya; in Svezia più o meno c'è l'incidenza che c'è in Nuova Zelanda o in Australia che stanno dall'altra parte del mondo.

Si è andati a cercare come è variato il rischio per lo sviluppo della malattia nelle persone emigranti, cioè si è pensato: se c'è qualche fattore ambientale protettivo in Kenya e favorente in Svezia per la malattia, questo fattore è protettivo o favorente per tutta la vita o soltanto per una parte della vita? E si è visto che c'è una possibilità di variare il rischio di malattia se lo spostamento; cioè l'emigrazione, avviene prima della pubertà; nei primi 14 anni di vita si definisce il rischio di malattia, per cui se un ragazzo del Kenya va in Svezia a 6 anni acquisisce il rischio di malattia di uno svedese, se ci va a 20 anni conserva il rischio di malattia del Kenya; se uno svedese va in Kenya prima dei 14 anni acquisisce il rischio di malattia di un keniota, se invece ci va a 20 anni conserva il rischio di malattia di uno svedese.

E allora è chiaro che tu ti puoi chiedere quale può essere questo fattore ambientale e le risposte sono state soprattutto: l'esposizione a virus oppure a diete particolari, che naturalmente influenzano soltanto in un certo periodo di vita.

Due settimane fa ho letto un articolo su Nature Medicine in cui c'erano molti argomenti per ipotizzare che il fattore ambientale sia la luce solare che, secondo gli autori di questo articolo, sarebbe un fattore modificante molte malattie, prima di tutte la tubercolosi, ma anche la SM visto il fatto che man mano che si va dai poli verso l'equatore, cioè dalla notte verso il giorno, tu hai una riduzione progressiva dell'incidenza, mentre andando dal giorno verso la notte (voi sapete che in Svezia hanno almeno 6 mesi con pochissime ore di sole); quindi la luce solare potrebbe essere un fattore, perciò ve l'ho aggiunto (è il primo anno che lo aggiungo).

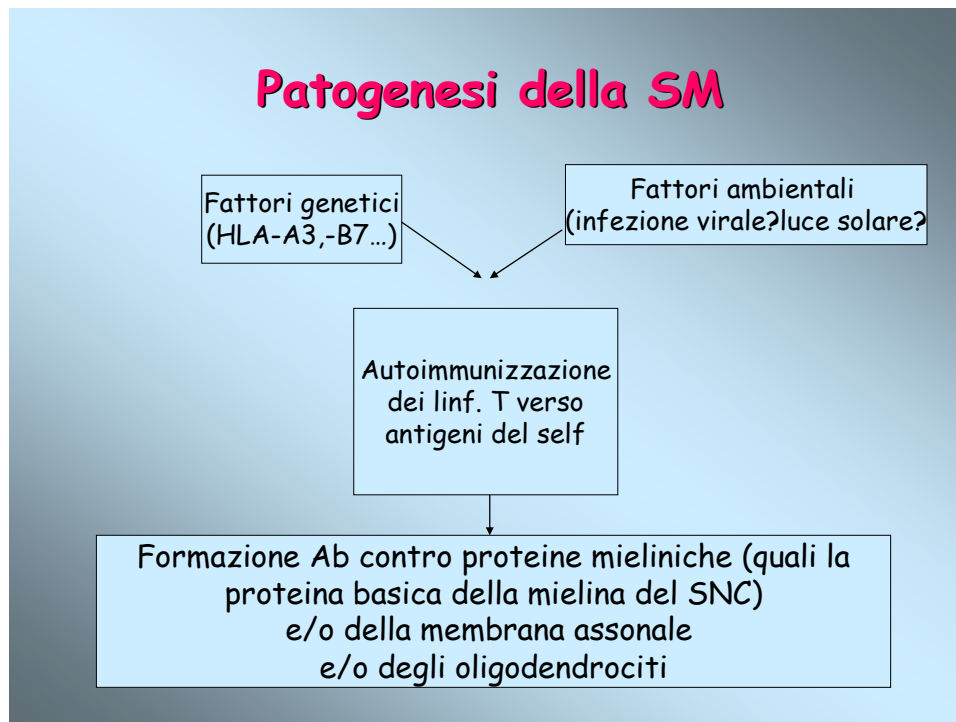
Quale poi possa essere il motivo per cui questo fattore è così rilevante prima della pubertà e diventa meno rilevante dopo, non si sa, ma certamente durante quella fase dello sviluppo l'influenza della luce solare sulla produzione di vitamina D è più critica per la buona salute che nel resto della vita (la luce solare è così importante perché porta alla produzione di vitamina D, con tutti i fenomeni a valle mediati da questa vitamina).

È quindi un fatto importante, ma noi non abbiamo gli elementi conclusivi per dire quale fattore tra quelli ambientali sia il più importante, ma certamente questi fattori sono importanti perché il fattore genetico da solo non può bastare, altrimenti non ci sarebbe una variazione del rischio di malattia con l'emigrazione perché il patrimonio genetico tu te lo porti dentro di te.

Il ruolo del virus di Epstein-Barr è venuto fuori non solo perché è un virus molto importante per la nostra immunodeficienza individuale, cioè per la nostra risposta immunitaria, ma anche perché c'è stata durante la seconda guerra mondiale una epidemia di SM in un'isola del Pacifico dove sono sbarcati soldati inglesi (l'Inghilterra essendo nel nord Europa ha un'incidenza elevata di SM); questo episodio ha portato un'epidemia di SM in una popolazione che non conosceva prima questa malattia e poi anche il fatto che alcuni decenni dopo (la guerra era finita) i soldati erano rientrati, l'incidenza di SM è andata progressivamente riducendosi. Tutto ciò può essere spiegato solo

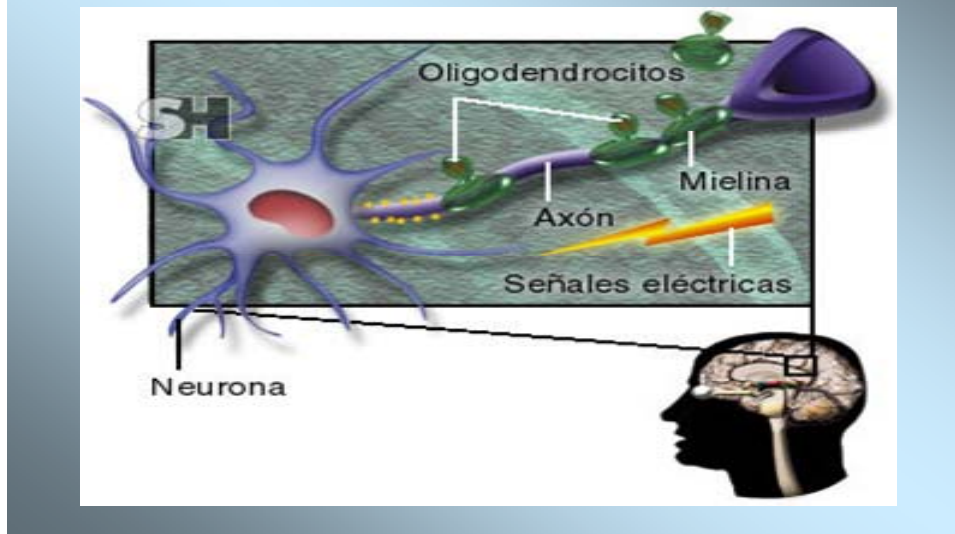
dall'aver portato in quell'isola un virus e in queste persone fu riscontrata una positività per il virus di Epstein-Barr, per cui si è ipotizzato che questo fosse il virus che ha determinato questa epidemia.

PATOGENESI DELLA SM



Sono implicati **fattori genetici** (gli studi si sono concentrati su geni che codificano per i fattori di istocompatibilità ,soprattutto quelli di classe seconda)e **fattori ambientali**(infezioni virali e luce).La cooperazione di questi due elementi porta alla produzione di autoimmunizzazione dei linfociti t verso antigeni del self in particolare verso antigeni della sostanza bianca del SNC e cioè contro proteine della mielina quali la proteina basica della mielina del SNC che è antigenicamente differente rispetto a quella della mielina del SNP,ma anche della membrana assonale e degli oligodendrociti.Questo è molto importante per la prognosi perché se tu hai una autoimmunizzazione nei confronti di antigeni della mielina ma l'oligodendrocita sopravvive,questo,superata l'inflammazione produrrà nuova mielina e potrà ripristinare se non il 100% di funzionalità almeno una parte...Invece se tu hai autoimmunizzazione contro proteina della membrana assonale o degli oligodendrociti il danno diventerà irreversibile perché nel SNC il danno assonale non è riparabile dalla capacità rigenerativa e perché gli oligodendrociti se muoiono non vengono sostituiti e quindi la lesione diventa irreversibile.Il problema che la demielinizzazione comporta è una riduzione fino quasi ad una perdita completa della capacità di condurre il potenziale d'azione lungo l'assone anche se l'assone è integro perché ci sono due internodi contigui di assone demielinizzato.Il potenziale d'azione si forma sul monticolo assonale a valle del corpo neuronale e si interrompe per la demielinizzazione degli internodi . E' come se l'assone fosse stato sezionato ,però questo è un fenomeno che può essere riparato perché l'oligodendrocita è sopravvive.Se invece muore o viene colpita dagli Ab la membrana assonale il processo è irreversibile.

Demielinizzazione



NEUROATOLOGIA

Le lesioni caratteristiche sono le **placche di demielinizzazione**. Molti la chiamano sclerosi a placche sulla base della neurologia francese, però il prof preferisce Sclerosi Multipla perché pensa che sia importante la dispersione, la molteplicità che la caratterizza. Le sedi più frequenti di queste placche sono la sostanza bianca periventricolare ma anche nel tronco encefalo intorno all'acquedotto di Silvio e al 4° ventricolo, cervelletto, midollo spinale e il nervo ottico perché il nervo ottico è un'estroffessione del SNC e la sua mielina è tutta oligodendrocitica, non è prodotta dalla cellula di Schwann. Le **placche di demielinizzazione** possono persistere a lungo, andare incontro a riparazione oppure essere associate a morte oligodendrocitaria e degenerazione assonale e queste sono le caratteristiche dei decorsi a prognosi peggiore.

La diagnostica con la RM ha migliorato enormemente la nostra capacità di esplorare la SM perché mentre in TC la demielinizzazione non si vede (si può vedere solo la degenerazione, quando questa c'è, tardivamente), in RM anche la demielinizzazione in fase attiva si vede. Essa appare come un'iperintensità di segnale in T2 e come ipointensità di segnale in T1 se c'è degenerazione, per cui se non c'è degenerazione si vede solo l'iperintensità in T2 e in FLAIR, ma non l'ipointensità in T1. La dispersione spaziale è evidente, cioè ci sono placche multiple e la loro disposizione intorno ai ventricoli laterali in questa immagine



Fig. 26.11 - RMN cerebrale: numerose aree ipointense nella sostanza bianca, distribuite intorno ai corni frontali e occipitali dei ventricoli laterali.

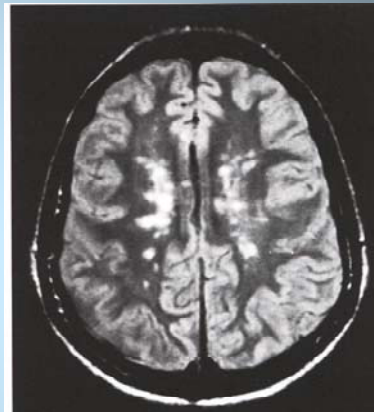


Fig. 26.12 - RMN cerebrale: multiple aree di demielinizzazione a prevalente sede periventricolare.

è evidente. La tendenza alla localizzazione periliquorale dice che il passaggio dei linfociti T attivati attraverso la barriera ematoencefalica avviene prevalentemente attorno ai ventricoli verosimilmente per le caratteristiche dei vasi di questa regione, perché è ovvio che i linf. t devono superare la barriera ematoencefalica per divenire residenti nel SNC.

Neuro-patologia della SM

Le lesioni caratteristiche della SM sono le **placche di demielinizzazione**

In genere si localizzano nella sostanza bianca periventricolare ma possono ritrovarsi anche nel tronco encefalico, nel cervelletto, nel midollo spinale e nel nervo ottico

Possono persistere a lungo, andare incontro a riparazione (rimielinizzazione) o essere associate a morte oligodendrocitaria e degenerazione assonale

QUADRO CLINICO

Il q.c. della S.M. è estremamente variabile, non esiste un quadro clinico patognomico. La variabilità è praticamente la possibilità di vedere qualunque sindrome neurologica da lesione centrale, per patologia della sostanza bianca per cui i nuclei non sono interessati. Quindi avremo

- Disturbi piramidali (Deficit di forza, ROT iperelicitabili, Segni piramidali)
- Disturbi sensitivi (parestesie, ipoestesia, dolore neuropatico, etc)
- Neurite ottica retro-bulbare
- Disturbi cerebellari (atassia, vertigini, tremore)
- Sintomi da lesione del tronco encefalico (diplopia, paralisi faciale, nistagmo dissociato, etc)
- Disturbi sfinterici (minzione imperiosa, etc)
- Altri sintomi (nevralgia del trigemino, crisi epilettiche, disturbi della sfera cognitiva, impotenza nel maschio, etc)

Ovviamente non tutto si presenta nello stesso paziente, ma questo è per dire che noi non abbiamo una sintomatologia caratteristica. Abbiamo una sintomatologia evocatrice nel caso in cui essa non è compatibile con una sola lesione. Questo è l'elemento fondamentale, cioè la molteplicità per dispersione spaziale.

Es sindrome cerebellare con neurite ottica retrobulbare non sono spiegabili sulla base di un'unica lesione. Ovviamente non abbiamo una sola combinazione possibile, ce ne sono tante. Ciò che ci suggerisce la diagnosi è la combinazione di sintomi e segni incompatibili con un'unica sede lesionale. Un'altra cosa che ci orienta è l'età di esordio (20-30 anni). Se tu hai un giovane con nevralgia trigeminale, non devi pensare ad una forma idiopatica, ma alla SM. naturalmente per farlo devi entrare in un protocollo diagnostico che poi ti porterà ad una diagnosi definitiva, di probabilità o di possibilità.

Nistagmo dissociato: alcuni lo ritengono patognomico di SM perché è molto difficile trovarlo in altre patologie. È un nistagmo in cui hai un movimento che interessa un occhio senza interessare l'altro: questo è possibile solo per lesione delle vie internucleari per cui un occhio si distacca dall'altro, l'occhio abdotto va in nistagmo mentre l'occhio addotto no perché le vie internucleari sono lesionate dalle placche di demielinizzazione.

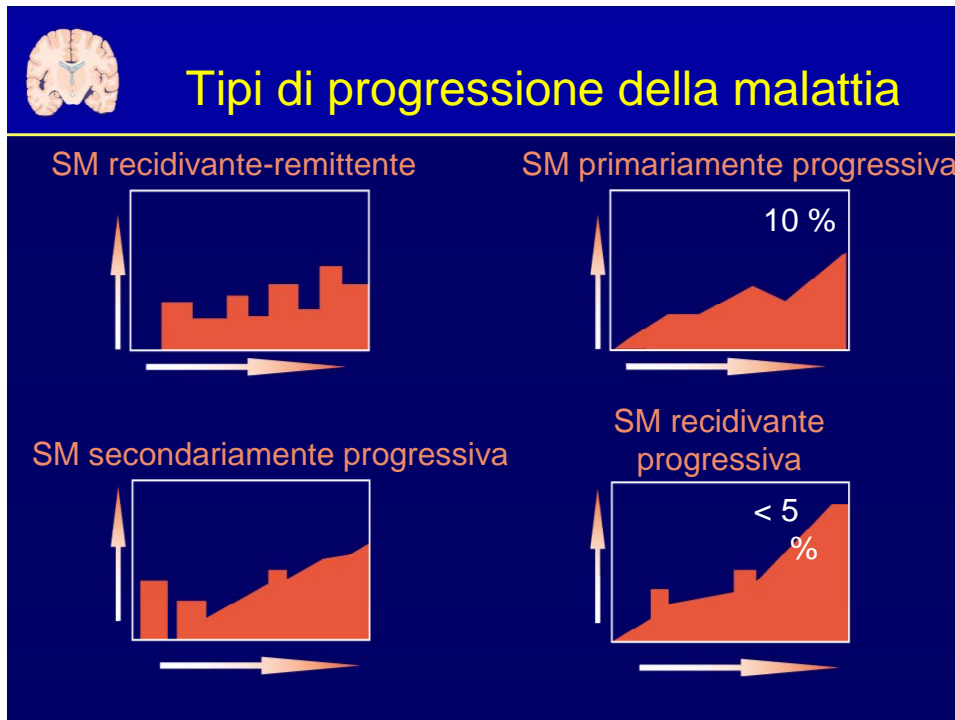
DECORSO

Il decorso della cosiddetta SM benigna è **recidivante e completamente remittente** (interessa il 15-20% dei malati).

Esistono anche le **forme secondariamente progressive**, cioè dopo un certo numero di anni caratterizzati da crisi e remissioni più o meno complete, si avrà ancora qualche attacco però negli intervalli si avrà la degenerazione assonale e si va verso la progressiva perdita di funzione.

C'è in oltre una forma **progressiva recidivante** in cui sin dall'inizio si hanno recidive e progressione, per cui ogni tanto si ha un attacco però anche tra un attacco e l'altro si ha un peggioramento e non si ha mai remissione.

Oppure c'è la forma **primaria progressiva** in cui non hai attacchi, ma una perdita progressiva di funzione e la comparsa di aree sempre più numerose e gravi di demielinizzazione.



Nella diapositiva manca la sclerosi benigna ,perché quella rappresentata (in alto a sinistra) è un'evoluzione recidivante incompletamente remittente.

DIAGNOSI

La diagnosi è prima di tutto clinica e questo è importante perché altrimenti si farebbero esami strumentali per ogni possibile sintomo compatibile con una placca di demielinizzazione. Poi si procede con la **RM**. Fare la TC è inutile. La RM mette in evidenza lesioni iperintense in T2 e FLAIR ed eventualmente ipointense in T1. Quando si trovano molte aree ipointense in T1 significa che vi sono molti danni irreversibili. Invece le aree iperintense in T2 possono scomparire perché sono aree di demielinizzazione che può essere riparata.

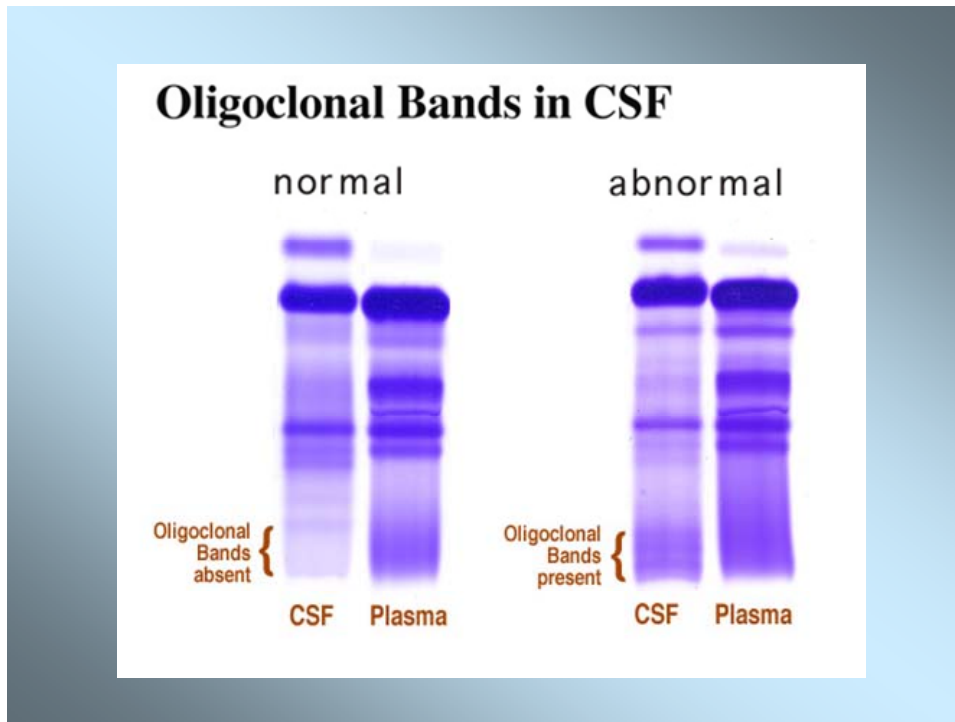
Analisi del liquor: è utile nella prima fase perché permette di verificare se c'è una immunopatologia in corso

Indice di Link. Per vederlo bisogna dosare la concentrazione delle IgG nel liquor e nel siero e lo stesso bisogna fare con le albumine. Poi si fa il rapporto e si ricava il cd indice di Link che ci dice se c'è sintesi intratecale di IgG ,al di là della barriera ematoencefalica ed ematoliquorale. Questo indice è patologico in circa l'80% dei malati di SM, per cui c'è un 20% di falsi negativi. Però c'è anche una serie di falsi positivi, cioè possono esserci una serie di malattie diverse dalla SM in cui l'indice di Link è apprezzabile. Quindi è un indice utile, ma certamente non sufficiente per fare diagnosi.

La pleiocitosi può esserci in fase attiva d'inflammatione, ma è sempre molto modesta, può arrivare massimo a 30 cellule, con massimo 7 linfociti al microlitro.

C'è una modesta **iperproteinorachia** ,cioè le proteine sono un poco aumentate, salgono tra 50 e 100mg/dl (50 è il limite superiore del range fisiologico).

Bande oligoclonali: l'indice più sensibile è la presenza di bande oligoclonali nel liquor che sono assenti nel siero. In linea di massima si ritiene che sia indicativa la presenza di più di due bande nel liquor assenti nel siero; se ce n'è una l'indice di indicatività è decisamente basso.



Indagini neurofisiologiche : *i potenziali evocati* sono utili per esplorare le vie visive, acustiche e somatosensitive lungo tutta la via, dal recettore periferico alla corteccia, per verificare se c'è un danno che clinicamente non è evidente. Quindi serve per definire in modo preciso l'eventuale presenza di un danno da demielinizzazione. Si avrà aumento del tempo di conduzione, oppure proprio un blocco di conduzione associato a riduzione dell'ampiezza dei potenziali evocati.

Non essendoci un segno patognomico né clinico né strumentale, la diagnosi di SM deve essere il risultato della convergenza di una serie di analisi che fondamentalmente devono dire che c'è dispersione spaziale e temporale delle lesioni e degli attacchi. Cioè se viene da noi un ragazzo che ha avuto un'emiparesi piramidale associata con riduzione del visus in un occhio senza avere mai avuto un altro disturbo precedente voi vi rendete conto che c'è una dispersione spaziale delle aree di danno. Fate una risonanza e anche se ne bastavano 2, trovate otto placche, ma ancora la diagnosi non è fatta perché manca la dispersione temporale, che presuppone che si abbiano almeno due attacchi. Però ci si può chiedere se tutte le lesioni sono contemporanee o se per caso due sono recenti, ma le altre sono precedenti, ma clinicamente silenti. Se si potesse dimostrare questo, allora avrei dimostrato anche la dispersione temporale. A questo scopo può essere d'aiuto l'uso del Gadolinio come mdc in RM perché esso è captato solo dalle aree recenti, le cd placche attive. Se il mdc è captato solo dalle due aree che hanno dato la sintomatologia recente e nelle altre no, vuol dire che solo quelle due sono attive, mentre le altre sono più vecchie. A questo punto posso fare molto più agevolmente la diagnosi. Se questo si aggiunge la presenza di immunopatia nel liquor è ovvio che la diagnosi diviene sempre più forte e sostenibile.

TERAPIA

La sclerosi multipla la curiamo fondamentalmente in modo multidisciplinare

Terapia psicologica

L'approccio a questi pazienti richiede un grande contegno: un ragazzo/a di 20-25 anni che ha un deficit neurologico improvviso e riceve tali diagnosi, vede compromesso il proprio futuro. Bisogna quindi impegnarsi molto affinché possa capire che il decorso e la gravità della malattia è diverso da caso a caso e non necessariamente si è costretti a gravi disabilità. Quindi, è necessario un approccio medico che sia molto vicino al disagio psichico del ragazzo.

Terapia patogenetica

Se una persona ha un attacco, usiamo METILPREDNISOLONE per 3 o 5 giorni che significa 2 g. di METILPREDNISOLONE in vena per 3 o 5 giorni (preferibilmente per 5). Perché questo farmaco? Perché è lo steroide che ha meno effetti collaterali, soprattutto che produce meno effetti collaterali di tipo Cushing.

Per prevenire le recidive (nell'ambito di una diagnosi Recidivante Remittente) possiamo utilizzare:

- Immunosoppressori come l'AZOTIOPRINA che interferiscono con questo processo di autoimmunizzazione e di proliferazione linfocitaria in modo da prevenire l'attacco del sistema nervoso
- IFNbeta che è un antinfiammatorio fisiologico e un immunomodulante. Può essere riprodotto attraverso delle tecniche di DNA ricombinante. Esso aiuta in maniera eccellente per la prevenzione della sclerosi multipla, ma è un farmaco che pesa notevolmente sul sistema sanitario nazionale venendo a costare per ogni paziente 30000 € l'anno
- COPAXONE è una sequenza amminoacida che mima la regione della proteina basica della Mielina nei confronti della quale la maggior parte dei malati è immunizzato, per cui compete con la proteina basica Mielinica nel legame con gli auto anticorpi
- NATALIZUMAB (approvato da qualche mese in Italia e in Europa). È un Ab monoclonale che serve più a monte nel processo immunopatologico, cioè agisce sui Linfo T per prevenire la proliferazione ma anche per impedirne il legame a quelle proteine della barriera emato-encefalica che ne favoriscono la diapedesi verso il compartimento centrale del sistema nervoso. Questo farmaco trova indicazione oggi solo per forme particolarmente attive e resistenti agli altri farmaci (è ancora più costoso dell'IFN). Durante la sperimentazione di tale farmaco, ci sono stati dei casi di leucoencefalite multifocale progressiva. Si tratta di una malattia mortale di origine virale, tipica degli immunodepressi (come per i malati di AIDS). Dal momento che la LMP è una malattia mortale, nel giro di pochi mesi questo farmaco ha suscitato molte preoccupazioni. Però, si è visto che si trattava di preoccupazioni eccessive perché anche con il RETUXIMAB ci sono stati casi di LMP. Ciò è dovuto al fatto che interferendo con il sistema immunitario si può avere l'attivazione di virus relativamente innocui che però sono molto aggressivi in pazienti immunodepressi.

Per la terapia della sclerosi multipla con decorso secondariamente progressivo si usano immunosoppressori più potenti come:

- MITOXANTRONE
- CICLOFOSFAMIDE

- CICLOSPORINE

In alcuni casi si hanno buoni effetti, in altri no.

Il centro del Prof. ha avviato la possibilità di una terapia combinata nei casi in cui la monoterapia non ha avuto gli effetti sperati. Oggi le terapie combinate nella sclerosi multipla si stanno diffondendo anche in altri centri. La terapia combinata adottata dal Prof. consiste in AZATIOPRINA e INF β . Nei casi progressivi consiste in COPAXONE e MITOXANTRONE. Le terapie combinate hanno un razionale:

1. Se con la monoterapia ritieni di aver ottenuto il massimo effetto
2. Se i farmaci usati hanno meccanismi d'azione diversi e complementari tra loro

Terapia sintomatica

Il malato di sclerosi multipla può lamentarsi più del dolore che di altro

- Se ha dolore neuropatico useremo:
 - o CARBAMAZEPINA
 - o ANITRIPTILINA
 - o GABAPENTINA
- Farmaci contro spasticità:
 - o BACLOFEN (per via orale o iniezione in alcuni centri) se la spasticità è diffusa
 - o Se la spasticità è focale, utilizzeremo invece la tossina botulinica che blocca la trasmissione neuromuscolare
- Se il paziente è depresso (sintomo frequente) si usano farmaci antidepressivi che inibiscono il riassorbimento a livello sinaptico delle catecolamine e della serotonina.
- Se c'è disturbo erettile si può usare la SILDENAFIL o altri derivati
- Se il paziente ha fatica, possiamo usare il MODAFINIL a riposo

DOMANDA: Si può passare da una forma all'altra?

RISPOSTA: Si può passare da una forma recidivante remittente ad una forma secondariamente progressiva. Purtroppo, però, non è possibile l'inverso.

POLIRADICOLONERVITE SUBACUTA BENIGNA (Sindrome di Guillian Barrè).

È una patologia del SNP che è frequentemente post infettiva. La persona riferisce quasi sempre di aver avuto, la settimana precedente, febbre (che è passata nel giro di 2 o 3 giorni senza l'uso di antibiotici) oppure una patologia GI. E' una malattia demielinizzante (però del periferico), su base infiammatoria perché c'è un'invasione dei linfociti T del nervo periferico, è a patogenesi disimmune perché il meccanismo è subacuto immunopatico. Tipicamente è associata a rottura di barriera emato-liquorale con invasione di Albumine e Ig sieriche nel liquor che poi ci serve per fare una diagnosi.

EPIDEMIOLOGIA

E' una malattia ubiquitaria, senza distinzione di sesso e di razza. Nel 70% dei casi è preceduta da infezione-

Rappresentazione grafica dei fenomeni biopatologici che si succedono nella SGB (dalla demielinizzazione segmentaria, con infiltrati linfocitari e fagocitosi macrofagica alla possibile degenerazione assonale)

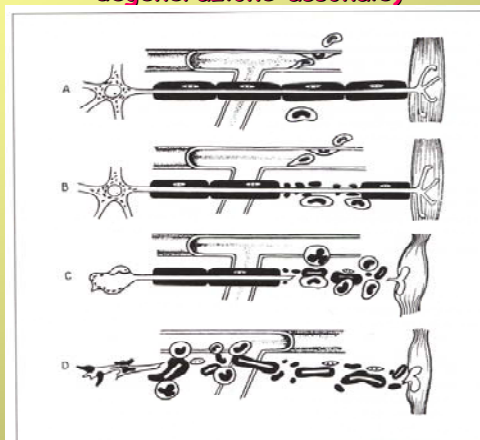


Figura 9.9. Rappresentazione schematica dei fenomeni cellulari nel corso delle poliradiculonevriti infiammatorie (da A.K. Asbury e Coll.).
A: fissazione linfocitaria su una parete vascolare; migrazione e trasformazione linfocitaria fuori dal vaso;
B: demielinizzazione segmentaria in presenza di cellule mononucleate;
C e D: la lesione può arrivare fino alla interruzione dell'assone.

Nel SNP è possibile la riparazione sia del danno assonale che della demielinizzazione

Dalla figura si può vedere la demielinizzazione che si verifica dopo l'invasione da parte dei linfociti T e successiva fagocitosi da parte dei macrofagi. L'assone, che è periferico, può essere coinvolto, ma a differenza dell'assone centrale, si può rigenerare. Quindi la prognosi per questa malattia è in genere benigna.

QUADRO CLINICO

Esordio subacuto, tipicamente infiammatorio. Perdita di forza con atrofia muscolare. Areflessia. Paralisi periferica che inizia generalmente dagli arti inferiori e poi sale interessando o solo i muscoli superiori o anche quelli respiratori o i muscoli bulbari. Tipicamente, quindi, è ascendente. Infatti prima si parlava di Paralisi Ascendente di Landry. I sintomi sensitivi sono presenti in una

percentuale di casi e con gravità minore rispetto a quelli motori. Possiamo anche avere sintomi vegetativi. Si tratta di una malattia benigna e nel 70-80% dei casi si ha una remissione completa.

DIAGNOSI

- SI basa sull'anamnesi e sull'esame neurologico.
- LIQUOR: dissociazione albuminica-citologica. Cioè la concentrazione delle proteine aumenta senza un concomitante aumento delle cellule. Quindi, per esempio, 200 mg. di albumine nel liquor con 20 linfociti
- ENG: Tipicamente neurogeno, di tipo demielizzante con marcata riduzione della velocità di conduzione (perché questo è il meccanismo della demielizzazione). Però sono possibili anche segni di denervazione muscolare a causa degli assoni che vanno incontro a degenerazione. La componente assonale che degenera nel SNP è però riparabile.
- INDAGINI DI LABORATORIO: ricerca di anticorpi anti nervo specifici

TERAPIA

- IMMUNOGLOBULINE EV. E' una terapia che da un vantaggio rapidissimo nel giro di pochi giorni. Ci sono diversi protocolli. A volte è usato quello a 2 giorni, altre quello a 5 giorni. In ogni caso la quantità totale di Ig è la stessa. Si osservano ottimi recuperi.
- PLASMAFERESI. E' ugualmente efficace ma sono di meno gli ospedali che la praticano
- METILPREDNISONONE. Era utilizzato soprattutto prima dell'avvento dell'Ig. Oggi non si usa quasi più.

SINDROME DI MILLER – FISHER

Anch'essa è disimmune ma clinicamente particolare perché caratterizzata da:

- Oftalmoplegie
- Atassia
- Areflessia tendinea
- Risparmio della forza degli arti
- È tipicamente associata alla presenza di Ab anti GQ1b nel siero

La prognosi è favorevole anche per questa forma e la terapia è la stessa che si usa nella Guillan-Barrè.

POLIRADICOLONEVRITI CRONICHE

Purtroppo esistono anche persone che cronicizzano. Cronico vuol dire che può essere cronica *ab initio* oppure che recidiva in continuazione. Bisogna prestare molta attenzione a questi casi perché a

volte c'è dietro una malattia linfoproliferativa. La sintomatologia è sovrapponibile a quella subacuta di Guillian Barrè.

Poliradicolonevrite cronica

È una polineuropatia sensitivo-motoria, simmetrica, a decorso cronico-progressivo o recidivante-progressivo, a patogenesi disimmune

- Iporeflessia
- Ipostenia (soprattutto >> mm. prossimale degli arti)
- Lieve ipotrofia muscolare
- Talora atassia sensitiva
- Prognosi incerta con la terapia della SGB
- Frequente efficacia di Ab monoclonali anti-linfociti (rituximab)

NEURITE MOTORIA MULTIFOCALE

È una malattia rara, immunomediata con Ab anti GM1 nel siero nell'80% dei casi. È caratterizzata dalla presenza di fascicolazioni, iper-riflessia e asimmetria dei deficit motori. Avendo atrofia, fascicolazioni, iporeflessia può essere inizialmente difficile fare D.D. con la SLA. L'elemento diagnostico differenziale fondamentale, a parte la presenza di Ab anti GM1 nel siero, è l'assenza costante del Babinsky.

MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis è una malattia della giunzione neuro muscolare, di tipo autoimmune anticorpo mediata (umorale) caratterizzata tipicamente da affaticabilità muscolare, questo è l'elemento tipico della miastenia gravis.

EPIDEMIOLOGIA

È una malattia abbastanza frequente (15-65 casi su 100000) persone, più frequente nel sesso femminile può colpire qualunque età ma più frequentemente colpisce le donne nella terza decade di vita e i maschi nella quinta decade.

Poi c'è la *miastenia transitoria del neonato* che è quella del neonato che nasce da mamma miastenica per passaggio transplacentare di anticorpi e quella è una miastenia che non è congenita ma è strettamente legata al periodo in cui gli anticorpi materni si trasferiscono nei tessuti e nel siero del neonato.

Rappresentazione grafica del disordine molecolare che si determina a livello della giunzione neuromuscolare



Questo è il disegno di una giunzione neuromuscolare, noi abbiamo sulla membrana postsinaptica, dove ci sono tutte le invaginazioni, la rappresentazione degli anticorpi antirecettori per l'acetilcolina e delle proteine che si chiamano MuSK, entrambi implicati nella patogenesi di questa malattia perchè tu puoi avere miastenia per:

- autoimmunizzazione contro recettore per l' acetilcolina
- autoimmunizzazione contro queste proteine MuSK.

Nell'85% dei malati ci sono anticorpi antirecettore per l'acetilcolina, gli altri, circa 15% si chiamano siero negativi e questi siero negativi nel 70% dei casi, presentano anticorpi antiMuSK. C'è quindi circa un terzo di malati (un terzo del 15%, quindi un 5% circa) che non ha né anticorpi antirecettori né anticorpi antiMuSK.

E probabile che l'eziologia preveda la cross reazione a livello della giunzione neuromuscolare di anticorpi anti strutture simili al recettore colinergico presenti nel timo dopo infezione virale, ed ecco perchè le persone con timoma, quindi con patologia neoplastica, frequentemente sviluppano la m. gravis, quindi la m. gravis può essere considerata in queste persone una sindrome paraneoplastica. Si tratterebbe in queste persone di anticorpi contro antigeni onconeurali (in questo caso oncomuscolari, perché i recettori stanno sulla membrana muscolare), gli antigeni vengono condivisi e allora c'è la produzione di anticorpi contro il tumore timoma che cross reagiscono anche con gli anticorpi antirecettore.

La miastenia gravis non è soltanto una malattia che procede per attacchi caratterizzata da affaticabilità con l'esercizio e recupero col riposo, può essere anche una malattia da stanchezza cronica. Questo si spiega con il fatto che man mano che passa il tempo, essendo gli anticorpi antirecettore legati al recettore capaci di indurre endocitosi del complesso recettore – anticorpo e successiva distruzione del complesso, se questo processo di endocitosi è rapido e il numero di anticorpi legati massivo, tu hai un notevole spopolamento recettoriale dalla membrana post sinaptica. Naturalmente c'è la possibilità di riprodurre il recettore ma questa riproduzione non è sufficiente in molte persone per compensare al 100% la distruzione, e lo spopolamento diventa cronico. Dal momento che le piegature, le invaginazioni sono la conseguenza del numero di recettori, esse servono per contenere il maggior numero di recettori in uno spazio limitato, quindi man mano che i recettori scompaiono le plicature scompaiono e allora si verifica l'appiattimento della

membrana post sinaptica che comporta il fatto che la trasmissione neuromuscolare diventa stabilmente insufficiente per cui non hai più il deficit solo del corso dell'esercizio, ma hai deficit stabile. Questa condizione è detta *miopatia miastenica*. Quindi voi non potete escludere che una persona abbia miastenia gravis, anche se non avete l'elemento tipico che è quello dell'affaticabilità con l'esercizio e ristoro col riposo.

Un'altra cosa importante è che 10-15% dei pazienti con miastenia presenta timoma e l'80% iperplasia dei follicoli linfatici del timo.

QUADRO CLINICO

Il quadro clinico è caratterizzato da ipostenia che compare dopo contrazioni muscolari prolungate e ripetute e si riduce e scompare col riposo.

I muscoli più colpiti sono quelli ad innervazione cranica in particolari quelli oculari e quindi si ha ptosi palpebrale e diplopia per deficit degli oculomotori.

I secondi sono i muscoli laringo-faringo-palatini ed i prossimali degli arti per cui compare disfonia, disfagia, e poi debolezza anche nell'esercizio prolungato degli arti, nel camminare a lungo, nel muovere le mani a lungo.

La muscolatura respiratoria può essere interessata, per fortuna meno frequentemente, si può avere che i pazienti hanno crisi respiratoria per difetti della terapia (ipo/iperdosaggio degli anticolinesterasici).

DIAGNOSI

Certamente l'**anamnesi** dimostra che non c'è familiarità ; c'è esordio subacuto, fluttuazione del deficit variabile durante la giornata ,tipico è che la mattina mi sveglio bene con gli occhi bene aperti poi man mano che passano le ore le palpebre si calano, inizio il pasto bene e man mano che mangio la mandibola cade e mi devo fermare questo è tipico ma non sufficiente.

L'EO tende a valutare l'esauribilità muscolare, puoi chiedere alla persona di aprire e chiudere le palpebre più volte per vedere quando non riesce più a farlo.

I riflessi non sono mai modificati da questa malattia , totalmente assenti i disturbi sensitivi che la differenziano dalle neuropatie sensitivo-motorie .

E'utile il **test farmacologico** con anticolinesterasici miastenici: lo facciamo immediatamente quando abbiamo postulato l'ipotesi di m.gravis; a una persona per esempio viene diagnosticato il deficit palpebrale, fai iniezione con acetilcolinesterasici endovena e vedi le palpebre che si aprono.

Le indagini di laboratorio sono importanti per la dimostrazione di anticorpi antirecettore , però il fatto che esistano anticorpi non si correla con la gravità della malattia: puoi avere titolo elevato con sindrome poco grave o viceversa, infatti nella miopatia miastenica che è la massima espressione clinica c'è un basso titolo anticorpale perchè ormai è la giunzione che si è modificata è diventata poco funzionale.

L'elettroneuromiografia è la dimostrazione elettrofisiologica della clinica. C'è stimolazione elettrica del nervo a bassa frequenza" ta ta ta" in genere tre stimoli al secondo e si registra il potenziale muscolare e si può vedere come per ogni gruppo di stimoli l'ampiezza dei potenziali muscolari si riduce progressivamente (*test di Desmedt*) e questo è il correlato elettrofisiologico della stanchezza.

Poi fai iniezione di anticolinesterasico e continui a stimolare e vedi che quando la colinesterasi è stata diffusa per ogni complesso giunzionale l' ampiezza dei potenziali muscolari rimane inalterata: questo è tipicamente diagnostico .In alcuni casi può essere utile l'elettromiografia a singole fibre. Una volta che hai fatto diagnosi di miastenia gravis ,non ti puoi esimere dal richiedere

radiografia torace, Tc con mdc, scintigrafia timica per verificare se c'è timoma: questo è un imperativo categorico, non deve uscire un malato con m. gravis che non abbia fatto adeguate indagini per vedere se ha timoma perchè se ha timoma deve essere operato.

Esempio di efficacia del test al Tensilon

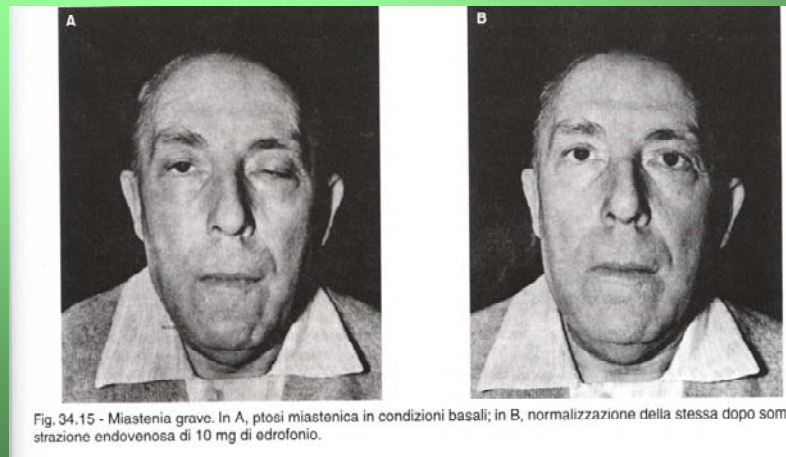


Fig: In questo paziente vediamo come la palpebra si apre, è tipicamente asimmetrico e dopo test al tensilon c'è la normalizzazione.

TERAPIA

E' con *anticoliesterasici* che sono diversi da quelli usati nell'Alzheimer (centrali) questi sono la NEOSTIGMINA e la PIRIDOSTIGMINA

Poi essendo malattia immunomediata si danno *immunosoppressori* (AZATIOPRINA) e *cortisonici* (PREDNISONE)

Alle *Ig endovenose* bisogna ricorrere solo durante le crisi miasteniche, non per la terapia cronica e comunque queste scelte si fanno caso per caso.

Se la sintomatologia è solo oculare trattiamo solo con Piridostigmina.

Se hai miastenia generalizzata anche con farmaci patogenetici (Azatropina e/o Prednisone) e con la terapia patogenetica la necessità di anticolinesterasi si riduce.

E infine in pazienti con timoma si fa timectomia.

POLIMIOSITE E DERMATOMIOSITE

Anche la polimiosite e dermatomiosite sono malattie immunomEDIATE.

La polimiosite predilige l'età adulta giovane, la dermatomiosite tutte le età.

La **polimiosite** è legata a un'immunopatologia cellulo-mediata, alla biopsia troviamo infiltrati infiammatori endomisiali contenenti linfociti T CD8.

Invece la **dermatomiosite** è un' immunopatìa anticorpo-mediata con attivazione del complemento e in biopsia troviamo infiltrati infiammatori perivascolari costituiti prevalentemente da linfociti, questo sia nella biopsia di cute che nella biopsia del muscolo, perciò dermatomiosite. Nella polimiosite nell'endomysio c'è uno sciame di cellule che comporta atrofia e necrosi miocitaria. La necrosi implica iperCKemia che nella polimiosite c'è, così come la potremmo trovare nelle distrofie muscolari.

Il quadro clinico è quello di debolezza muscolare ad esordio subacuto frequentemente preceduto dalla febbre ma non necessariamente, con interessamento prevalente dei muscoli bulbari, quelli che servono per la fonazione e la deglutizione, quelli prossimali degli arti e del tronco. Solo nella dermatomiosite si ha eritema violaceo delle palpebre, del volto e della regione sternale.

Poco frequente l'interessamento della muscolatura respiratoria, talora si può avere miocardite autoimmunitaria associata.

La diagnosi è basata sull'assente familiarità (perché sono forme acquisite, ndr), sull'esordio subacuto, sulla sindrome che è dominata da deficit di moto associata con aumento CK, isoenzimi mm, spesso l'aumento VES, talora linfocitosi.

L'elettromiografia è poco caratteristica, vedete che in genere c'è un tracciato di tipo misto con potenziali di denervazione.

Ma quello che dopo la clinica vi permette la diagnosi è la biopsia, questa è una biopsia di cui non si può fare a meno. Mentre oggi per esempio nella distrofia dei cingoli, nella distrofia di Duchenne dalla clinica puoi saltare la biopsia e andare direttamente all'analisi molecolare, soprattutto quando la storia familiare ti orienta verso quale può essere il gene interessato, invece nel sospetto di dermatomiosite e polimiosite la biopsia è necessaria.

Una volta venivano presi tutti per distrofici muscolari e di conseguenza curati come tali e di conseguenza la prognosi veniva considerata come terribilmente sfavorevole.

Invece sono malattie che guariscono per cui le devi diagnosticare con precisione per poi fare la terapia con immunosoppressori e corticosteroidi. Utilizzando che cosa come parametri di valutazione, per decidere quando sospendere e quando eventualmente riprendere la terapia per ripresa dell'attività infiammatoria?

Il CK è un indice molto attendibile per dire quando con i farmaci hai spento l'infiammazione nel momento in cui il CK è rientrato; invece se c'è ripresa infiammazione tu dovresti vedere CK che comincia a risalire.

Santolo Del Giudice & Co.

De Pietro Livia
Di Nola Karin
Di Palma Carmine
Di Pasquale Francesca
Ferrara Marianna Luciana
Festino Lucia

Powered by:



AGS tribù dei chihuahua