



6



Editoriale 5

PARLIAMONE

Tra noi
Fondi integrativi: sani ma in pericolo 6

Interventi
Siamo una specie a termine? 10

PRIMO PIANO

Incontri
Paola Brusa, Mario Giaccone,
Massimo Mana 12

Convegni
Terzo forum Shackleton 17

Mercato
Integratori più forti a Est 20

Medicina
Quando manca il ferro 23

Nutrizione
Preziosi botanicals 26

Ecm
La sclerosi multipla 28

Farmacia clinica
L'aerosolterapia 34

Nutraceutica
A supporto del sistema nervoso 38

Professione
Generici, un dialogo frammentario 43

Diritto
Le aree farmaceutiche 46

Fisco
Il dibattito sul trust 48

RUBRICHE

Farmanews 55

Spigolature 57

Intervista a... 58

Consigli per le vendite 61

Farmacisti di carta 72

Direzione, Redazione, Marketing
via Spadolini, 7 - 20141 Milano
Tel.: 02.88184.1
Fax: 02.88184.302
www.puntoeffe.it
Reg. Trib. di Milano n. 40 - 14/1/2000
ROC n. 23531 (Registro operatori comunicazione)

Editore
EDRA LSWR S.p.A.

Direzione editoriale
Ismaele Passoni, Giorgio Albonetti

Direttore responsabile
Laura Benfenati - l.benfenati@lswr.it

Redazione
Giuseppe Tandoi - g.tandoi@lswr.it

Collaboratori
Elena Bottazzi, Franco Ceccarelli, Stefania Cifani,
Anna De Filippis, Laura Giordani, Corrado Giua,
Giuliano Guandalini, Stefano Miggos, Mauro Miserendino,
Bruno Riccardo Nicoloso, Roberto Paternò, Alberto Ritieni,
Concetta Santaripa, Marcello Tarabusi, Giovanni Trombetta

Direzione commerciale
Sergio Cirimbelli - s.cirimbelli@lswr.it - Tel. 02.88184.299

Traffico
Donatella Tardini (Responsabile)
d.tardini@lswr.it - Tel. 02.88184.292
Ilaria Tandoi - i.tandoi@lswr.it - Tel. 02.88184.294

Abbonamenti
Tel. 02.88184.317 - Fax: 02.93664.151 - abbonamenti@lswr.it

Grafica e Immagine
Emanuela Contieri - e.contieri@lswr.it

Produzione
Walter Castiglione - w.castiglione@lswr.it - Tel. 02.88184.222

Immagini
Fotolia, Thinkstock.
I diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori

Stampa
Deaprinting - Officine Grafiche Novara 1901 S.p.A.
c.so della Vittoria 91 - 28100 Novara

Prezzo di una copia euro 0,70.
A norma dell'art. 74 lett. C del DPR 26/10/72 n° 633 e del DPR 28/12/72. Il pagamento dell'IVA è compreso nel prezzo di vendita. I dati relativi agli abbonati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs del 30 giugno 2003 n.196, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare e cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo a: EDRA LSWR S.p.A., Responsabile dati, Via Spadolini n. 7 - 20141 Milano.

CSST CERTIFICAZIONE EDITORIA SPECIALIZZATA E TECNICA



Testata volontariamente sottoposta a certificazione di tiratura e diffusione in conformità al Regolamento CSST Certificazione Editoria Specializzata e Tecnica

Per il periodo **1/1/2013-31/12/2013**
Periodicità: Quindicinale
Tiratura media: 15.011
Diffusione media: 14.707
Certificato CSST n. 2013-2424 del 25/02/2014
Società di Revisione: Metodo

Testata Associata
ANES
ASSOCIAZIONE NAZIONALE EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

Eziologia, patogenesi, fattori di rischio e anatomia patologica della Sclerosi Multipla (SM)

ABSTRACT

L'eziologia e la patogenesi della Sclerosi Multipla (SM) sono oggetto da molti anni di grande attenzione da parte della comunità scientifica internazionale. Tuttavia, nonostante gli sforzi profusi, la loro comprensione rimane ancora in gran parte elusiva. In questo modulo vengono descritte le teorie eziopatogenetiche attualmente più accreditate insieme ai fattori di rischio ambientali che probabilmente giocano un ruolo nella genesi della SM. Infine, sono descritti, a livello sia macroscopico sia microscopico, gli aspetti anatomico-patologici più significativi

Roberto Paternò, Anna De Filippis,
Concetta Santarpia

Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale, Università Federico II, Napoli

EZIOLOGIA

L'esatta eziologia della **Sclerosi Multipla (SM)** è ancora sconosciuta. Di seguito, vengono illustrate le ipotesi eziologiche più accreditate (*figura 1*).

Sin dalla prima descrizione della malattia, da parte del patologo inglese Jean Cruveilhier nel 1835, si è a lungo dibattuto sull'eziologia della SM. Kurtzke JF et al. (1985) avevano già osservato in un numero ampio di pazienti affetti da SM (5.305 casi), un incremento del rischio di sviluppare la patologia procedendo verso i Poli. Tale dato era confermato, sempre dallo stesso autore, dall'osservazione di una coorte di sudafricani bianchi affetti da SM: il rischio di contrarre la patologia, per i soggetti immigrati in Sudafrica prima dei quindici anni di età era simile a quello del Paese ospitante, mentre nei soggetti immigrati dopo quell'età, il rischio era lo stesso del Paese d'origine (Dean G, Kurtzke JF 1971). Il concetto di prevalenza della malattia collegata alla latitudine è tuttavia in parte rimesso in discussione alla luce delle ultime indagini epidemiologiche già illustrate nel primo modulo di questo Ecm.

La SM è una malattia tipica dei climi temperati e infatti in entrambi gli emisferi la sua prevalenza diminuisce al diminuire della latitudine. In particolare la SM è più frequente nei Paesi nella parte centrale e settentrionale dell'Europa e del nord America. Tuttavia in alcune aree del mondo, indipendentemente dalla latitudine, sono presenti elevati tassi di prevalenza (vedi la Sardegna) suggerendo che nella SM sono implicati **fattori ambientali**. Poiché la **prevalenza** e l'**incidenza** della SM presentano grandi differenze all'interno di aree con popolazioni stabili ed etnicamente omogenee (Rosati G, 2001), essa potrebbe essere una malattia con una distribuzione non omogenea nello spazio e nel tempo.

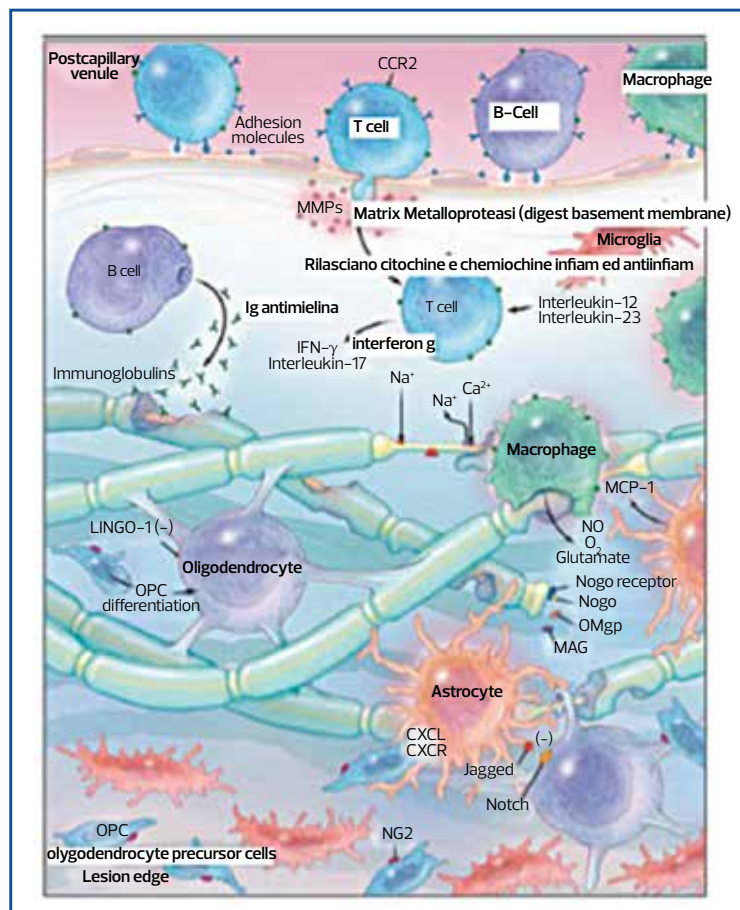
È possibile che l'agente eziologico, responsabile della malattia, si diffonda da zona a zona, da una popolazione all'altra e sia in grado di cambiare la sua concentrazione nel tempo. Queste caratteristiche sembrano tipiche di un agente infettivo. Uno dei più importanti studi epidemiologici sulla SM descrive l'aumento dell'incidenza della malattia nelle Isole Faroe, localizzate nel nord Atlantico, dopo l'occupazione militare da parte di soldati britannici tra il 1941 e il 1944 (Kurtzke JF, Heltberg A 2001), in un'area dove la malattia era sconosciuta. Questo evento dimostra che il **fattore ambientale** non è solo endemico, ma può essere trasportato da una zona all'altra del mondo.

I **virus** hanno attirato l'attenzione dei ricercatori in seguito all'osservazione dell'associazione tra le infezioni virali delle vie respiratorie superiori, e forme recidivanti di SM e cross-reattività tra proteine della guaina mielinica e antigeni virali (Wucherpfennig KW, Strominger JL; 1995).

Molti studi testimoniano quanto il rischio di contrarre la SM sia associato alla località geografica in cui il soggetto cresce, a conferma, ancora una volta, di quanto siano importanti i fattori ambientali nella genesi della patologia. Uno di questi fattori sembrerebbe essere la **vitamina D**. A sostegno di tale ipotesi in numerosi studi si riporta una riduzione dei livelli ematici di **vitamina D** nei pazienti con SM; al contrario alti livelli ematici di vitamina D riducono il rischio di contrarre la malattia. Forse per questo motivo, nelle regioni più lontane dall'Equatore si riscontra una maggior incidenza di SM (Solomon AJ, Whitham RH; 2010).

Ulteriore conferma del ruolo importante della vitamina D proviene da osservazioni di numerosi studi internazionali, di recente pubblicazione (Ascherio A. et al. 2014). In questi studi si evidenzia come i livelli di vitamina D, nelle prime

Eziopatogenesi della sclerosi multipla



Fonte: modificata da N Engl J Med vol 354:9 March 2, 2006

Figura 1

fasi di SM, possano essere predittivi del decorso della SM. In linea generale i risultati suggeriscono che la vitamina D ha un potente effetto protettivo nel processo eziologico della patologia. Nei soggetti con livelli di vitamina D più alti l'attività della malattia e la progressione sono ridotte, al contrario dei soggetti con livelli di vitamina D più bassi. Per questo motivo i ricercatori ritengono che sia importante avere livelli normali di questa vitamina che, specie nel mondo occidentale, sono bassi.

PATOGENESI

Molte evidenze suggeriscono che nella patogenesi della SM abbia un ruolo determinante l'interazione tra fattori ambientali e predisposizione genetica. Tra i fattori ambientali, sul finire degli anni Novanta del secolo scorso, sono stati studiati alcuni microrganismi, in particolare i **virus**.

La teoria del coinvolgimento dei virus nella patogenesi della SM è basata principalmente sulla osservazione delle alterazioni nella immunità umorale e cellulare in relazione ad agenti virali. È noto che i virus possono riattivarsi dopo anni di latenza (Owens GP; 2011), ma nella SM non è chiaro se sia un singolo virus in grado di agire come *trigger* nello sviluppo della malattia (Virtanen JO, Jacobson S, 2012). È stato dimostrato che le sequenze peptidiche di agenti virali molto comuni, come il virus di *Epstein Barr* (EBV), il

virus dell'influenza tipo A, il virus del papilloma umano (HPV) e l'*human herpes virus 6* (HHV-6) (Bray PF, et al. 1992; Markovic-Plese S, et al. 2005; Ruiz PJ, et al. 1999; Tait AR, Straus SK, 2008; Wolfson C, Talbot P, 2002; Salvetti M, et al., 2009) hanno una sequenza aminoacidica simile a quella della **proteina basica della mielina (MBP)**. Inoltre, per ogni singolo virus, sono state evidenziati particolari collegamenti con la patogenesi della SM. Per esempio, il rischio di SM è estremamente basso negli individui EBV negativi, ma aumenta in maniera significativa dopo l'infezione da EBV. L'importanza del ruolo dell'EBV nella patogenesi della SM proviene anche dall'osservazione di un incremento di anticorpi anti-EBV e in particolare contro l'antigene EBNA1 prima dell'inizio della SM, e di un aumento del rischio di SM tra i bambini EBV-positivi (Ascherio A, 2010).

L'HHV-6 è stato identificato più spesso nelle aree demielinizzate che nella sostanza bianca apparentemente normale nei pazienti con SM; inoltre, è stata osservata la riattivazione del HHV-6 durante le recidive cliniche della patologia.

I dati riguardanti l'importanza dell'EBV nella patogenesi della SM sembrano ulteriormente confermati dalla presenza, in corso di SM, di una più alta incidenza di cellule B con infezione latente da EBV (Tørring C et al. 2014). Tuttavia in ricerche più recenti, attraverso l'utilizzo di un disegno prospettico di coorte, non è stato possibile evidenziare, in maniera convincente, una riattivazione dei parametri relativi all'EBV e all'HHV-6 in relazione sia al rischio ricaduta sia al rischio progressione della disabilità (Simpson S Jr et al. 2014). Per cercare di risolvere questo apparente contrasto alcuni autori avanzano l'ipotesi di una correlazione tra **ipovitaminosi D e attività dell'EBV** nella patofisiologia della SM (Ramien C, et al. 2014).

Un altro virus, il *John Cunningham Virus* (JCV), un *poliomavirus* umano, precedentemente noto come *papovavirus* geneticamente simile ai virus BK e SV40 è in grado di infettare gli oligodendroцитi. Il JCV è stato messo in correlazione con la **leucoencefalopatia multifocale progressiva**, malattia demielinizzante per alcuni versi simile alla SM. Alcuni autori hanno evidenziato nelle placche provenienti da soggetti con SM la presenza di materiale genetico appartenente ad agenti batterici quali *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, e HSV6 (Wolfson C, Talbot P, 2002). Allo stato tuttavia non è stato realizzato alcun modello patogenetico virale o batterico soddisfacente per la SM. Infine, in altri studi clinici è stato evidenziato che le infezioni virali respiratorie e gastrointestinali, che possono precedere l'inizio della malattia, hanno una frequenza molto variabile, dal 5 al 50 per cento. Oltre all'ipotesi "**infettiva pura**" esiste una teoria che spiegherebbe la latenza tra un'eventuale infezione e l'insorgenza della patologia: è l'ipotesi del "**mimetismo molecolare**". Un'opinione assai condivisa è che la riattivazione della patologia sia legata all'attivazione di una reazione autoimmune, in grado di danneggiare alcuni componenti della mielina. Nel siero e nel liquor dei pazienti con SM si riscontrano specifici anticorpi (IgG) diretti contro proteine mieliniche, tra cui, la **MBP**. Queste IgG, insieme ai **linfociti T** che interagiscono con la MBP e altri proteolipidi mielinici, aumentano nelle fasi attive della malattia. In parallelo a queste osservazioni si è osservato che numerose sequenze polipeptidiche di virus quali l'EBV, il virus dell'influenza A, l'HPV e l'HSV 6 (Tait AR, Straus SK, 2008; Wolfson C, Talbot P, 2002; Salvetti M, et al., 2009) hanno sequenze aminoacidiche simili a quelle della MBP. Si tratta, come detto prima, del **mimetismo molecolare**, comune ad altre malattie a patogenesi immunitaria, tra cui la sindrome di Guillain-Barré o la degenerazione cerebellare subacuta.

Berger et al. (2003) hanno evidenziato una relazione fra l'evoluzione clinica della SM e la presenza di anticorpi sia contro la MBP sia contro la **glicoproteina della mielina degli oligodendrociti (MOG)**. Gli stessi ricercatori hanno segnalato che l'assenza di tali anticorpi, riscontrata nel 38 per cento della popolazione da loro studiata, identificava un gruppo di pazienti con prognosi migliore. È stato anche dimostrato che la MBP e la MOG sono in grado di attivare **linfociti TCD41** che a loro volta, attivano i linfociti B. Questi ultimi rilasciano molecole di adesione alla membrana e citochine infiammatorie, che a loro volta sono in grado di alterare la **barriera emato-encefalica (blood brain barrier BBB)** e di indurre necrosi sia degli assoni sia degli oligodendrociti (French-Constant C., 1994).

Nella maggior parte delle teorie sulla **patogenesi immunitaria** della SM è inclusa un'alterazione della **BBB** evidenziata dall'adesione dei linfociti alle cellule endoteliali. Studi di risonanza magnetica (MR) nelle fasi precoci della patologia suggeriscono che la maggior parte delle lesioni sono precedute da una distruzione focale della BBB che facilita l'ingresso delle **cellule T autoreattive nel SNC** (Kermode AG et al., 1990). Recentemente, in modelli sperimentali su animali di **encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE)**, è stato dimostrato che la rottura della BBB è innescata da cellule T di memoria esprimenti CCR-6. L'effetto istopatologico di questi meccanismi infiammatori è il danno alla guaina mielinica con formazione della placca demielinizzante.

Come già riportato nel primo modulo, si ribadisce che il principale effetto della **demielinizzazione** è l'ostacolo alla conduzione del segnale elettrico da un nodo di Ranvier al successivo: si determina così un deficit della trasmissione elettrica che è alla base di gran parte delle disfunzioni delle fibre centrali e periferiche nelle malattie demielinizzanti, deficit che provoca la comparsa dei segni e dei sintomi propri della SM.

Nonostante tutte le nuove informazioni, che si vanno accumulando negli anni, i meccanismi immunitari della SM non sono ancora completamente noti.

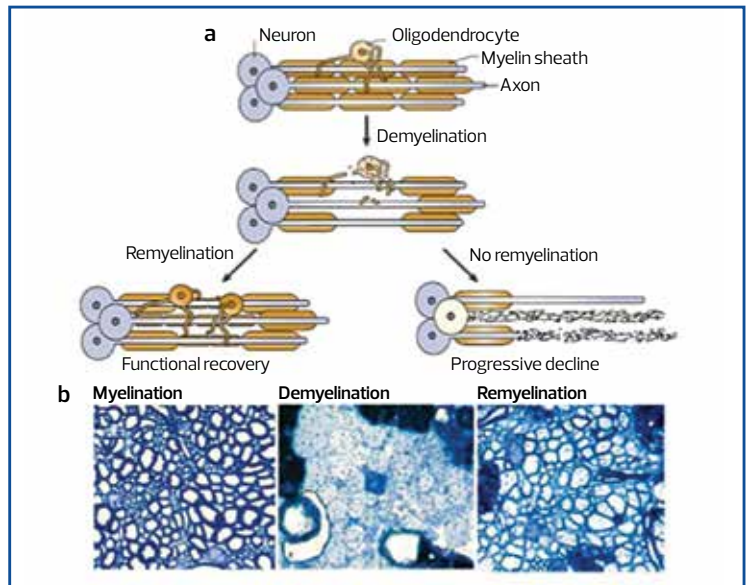
Degna di nota è la dimostrazione, derivante da studi neuropatologici del processo di **rimielinizzazione** nell'ambito delle lesioni da SM: quando si verifica si producono fibre finemente mielinizzate che formano le cosiddette **placche ombra**. A livello istologico nelle aree di demielinizzazione si evidenzia anche una distruzione degli oligodendrociti. Alcune di queste cellule tuttavia sopravvivono, anche se con capacità proliferative ridotte, insieme a elementi precursori, gli OPCs, che si differenziano in oligodendrociti maturi, responsabili del rivestimento mielinico degli assoni (Prineas JW, et al. 1993). Un'altra conferma del ruolo centrale degli oligodendrociti nella patogenesi della SM ci viene dagli studi biotici e autotici di Barnett e Prieneas: in sette casi su dodici sono state evidenziate lesioni con oligodendrociti apoptotici in assenza di risposte infiammatorie o di attivazione macrofagica (figura 2).

FATTORI DI RISCHIO

Come è stato prima riportato, numerosi dati epidemiologici suggeriscono l'intervento di fattori ambientali nella genesi della SM. I fattori ambientali proposti come possibili fattori di rischio della SM sono vari. Oltre ai microorganismi, illustrati in precedenza vanno considerati anche l'avvelenamento da **metalli pesanti**, l'inquinamento industriale, l'igiene personale, l'**alimentazione**, il puerperio e i **traumi fisici**.

Un fattore ambientale che sta riscontrando grande interesse è l'alimentazione (Pasquinelli S, Solaro C. 2008): le diverse abitudini alimentari

Destino dei neuroni demielinizzati



Fonte: Nature Reviews / Neuroscience vol 9,839 November 2008

Figura 2

sembrano fornire spiegazioni soddisfacenti per la distribuzione non omogenea della SM nelle diverse aree geografiche.

Il ruolo dell'**alimentazione** nella SM è motivo di attenzione da parte dei ricercatori. Le infiammazioni del SNC sono attivate e tenute attive dai mediatori dell'infiammazione prodotti dall'acido arachidonico. La quantità effettiva di acido arachidonico presente nel corpo dipende dall'apporto esterno tramite l'**alimentazione**. Per questo motivo i soggetti affetti da SM dovrebbero limitare il più possibile l'assunzione di alimenti contenenti acido arachidonico (carne, insaccati, uova, altri prodotti animali) per evitare di favorire l'insorgenza di nuovi focolai di infiammazione. Inoltre si dovrebbero preferire alimenti vegetali contenenti una grande quantità di pigmenti, sostanze odorose e aromi che possono rinforzare il sistema immunitario e proteggere il corpo dai radicali liberi. È da preferire anche il pesce in quanto contiene elevate quantità di acido eicosapentanoico (EPA) dal forte effetto antinfiammatorio. Nel 2014, alcuni ricercatori hanno dimostrato una importante associazione tra le **corrette abitudini alimentari** e una migliore qualità della vita nonché un livello di disabilità più basso per i soggetti affetti da SM (Hadgkiss et al, 2014).

Il possibile ruolo dei **traumi** nella comparsa della SM è difficile da valutare. In alcuni studi è stato osservato che l'incidenza dei traumi, entro un periodo di tre mesi precedenti l'insorgenza della SM, è leggermente aumentato in rapporto a un gruppo di controllo di pazienti ospedalizzati. Tuttavia uno dei più significativi studi prospettici sulla relazione tra i traumi fisici e SM è quello di Sibley et al. (1991), eseguito su 170 pazienti affetti da SM e su 134 controlli per un periodo medio di 5 anni e non ha dimostrato alcuna significativa correlazione con gli episodi traumatici sia sull'incidenza delle esacerbazioni sia sulla progressione della SM.

Numerosi sono gli studi presenti in letteratura scientifica che evidenziano la stretta correlazione tra il **fumo di sigaretta** e l'insorgenza della malattia (ODD Ratio ≈1,5) con un rischio maggiore negli uomini (O'Gorman C et al, 2014).

BARRIERA EMATO-ENCEFALICA (BEE)*: STRUTTURA E FUNZIONI

La costanza della composizione chimica e delle proprietà fisiche del sangue e degli altri liquidi biologici si realizza (con il termine "autoregolazione cerebrale" di solito si fa riferimento al controllo del flusso sanguigno nell'encefalo) per mezzo di meccanismi **omeostatici che sono** essenziali per la vita degli individui; tra questi meccanismi, nel sistema nervoso centrale, la barriera emato-encefalica gioca un ruolo chiave.

Nel **Sistema Nervoso (SN)** si distinguono quattro compartimenti liquidi con funzioni diverse, ma fondamentali, nella rete dei sistemi di auto-controllo biologico degli organismi (vedi schema).

Compartimenti di liquidi nel SN

Liquido intra-cellulare o citosol: (nutrienti, ioni, proteine e prodotti del catabolismo); sede di molte vie metaboliche.	Liquido interstiziale: bagna neuroni e glia; nessun rapporto metabolico diretto tra sangue e neuroni.	Liquido cefalo-rachidiano (LCR): prodotto nei plessi corioidei dei ventricoli cerebrali, diffonde in direzione caudale; ha funzione protettiva e nutritiva del cervello e del midollo spinale.	Sangue: molte sostanze non passano liberamente dal sangue verso il LCR e interstiziale per la presenza della BEE.
--	--	---	--

Il **sistema circolatorio**, negli organismi superiori, serve anche a garantire gli scambi di sostanze che avvengono a livello dei **capillari**, tra sangue e liquido interstiziale. Tali scambi sono regolati da specifici meccanismi fisici e chimici, ma anche da meccanismi che consentono di aumentare il flusso sanguigno nei vasi.

I **capillari** che si trovano nei **differenti tessuti** sono diversamente selettivi, ma tutti sono permeabili all'O₂, al CO₂, al glucosio e a piccoli ioni come Na⁺ e Cl⁻. Per quanto riguarda altre sostanze, vi sono forti differenze da tessuto a tessuto: i **capillari del cervello**, per esempio, lasciano passare poche categorie di sostanze, mentre i capillari del tratto digerente, per l'assorbimento di sostanze nutritive e dei reni, per quanto riguarda i prodotti di rifiuto, sono meno selettivi.

La **barriera emato-encefalica (Blood Brain Barrier, BBB)** è caratterizzata da due importanti proprietà delle cellule endoteliali dei capillari cerebrali, che rendono selettivo il passaggio di molecole dal sangue al cervello e viceversa:

- ◆ presenza di **giunzioni serrate** tra le cellule endoteliali, a differenza del resto dei capillari dell'organismo formati da **endotelio fenestrato**;
- ◆ mancanza di sistemi di trasporto mediati da vescicole.

Per raggiungere il liquido interstiziale cerebrale e il LCR, le diverse molecole devono attraversare la membrana plasmatica delle cellule endoteliali cerebrali e la loro diffusione dipenderà soprattutto dalla loro solubilità nei **lipidi di membrana**. Nell'attraversamento della barriera sono favorite le molecole liposolubili (per esempio alcool, caffeina), mentre le molecole idrosolubili (per esempio glucosio, amino-acidi, ioni) necessitano di trasportatori e canali ionici specifici.

Nella costituzione della BEE, un ruolo fondamentale è svolto dalle cellule gliali, somiglianti a stelle, gli **astrociti**.

Queste particolari cellule di neuroglia, di origine ectodermica, sono caratterizzate da processi **fibrosi** e **protoplasmatici**.

Gli **astrociti fibrosi** sono presenti soprattutto nella **sostanza bianca cerebrale** e sono dotati di processi citoplasmatici lunghi, sottili e ramificati contenenti numerose strutture fibrillari. Gli astrociti protoplasmatici sono presenti nella sostanza grigia.

Gli **astrociti**, con i loro prolungamenti, detti anche pedicelli, circondano i capillari che irrorano il SNC, avvolgendo l'endotelio in modo da formare una vera e propria barriera detta, appunto, BEE (vedi figura sotto), in modo da rendere selettivi i vasi del tessuto cerebrale.

In conclusione, la BEE è una struttura anatomica funzionale interposta tra sangue e parenchima nervoso che regola selettivamente il passaggio di sostanze chimiche dal sangue verso il cervello e viceversa, proteggendo il SN da avvelenamenti e intossicazioni da vari agenti.

Questo meccanismo cellulare di **filtro**, a livello cerebrale, fu scoperto dal Nobel Paolo Ehrlich, alla fine del XIX secolo. Questo scienziato, con l'uso di coloranti, iniettati sperimentalmente negli animali, osservò che il pigmento anilina colorava qualsiasi organo di un animale, eccetto il cervello. Con esperienze successive, iniettando, direttamente il pigmento nel fluido spinale, fu riscontrata la colorazione del cervello e non del resto del corpo. Queste ricerche hanno indicato l'esistenza della "barriera" tra le strutture cerebrali ed extracerebrali.



ANATOMIA PATOLOGICA

Il termine **Sclerosi Multipla** deriva dalle multiple aree di demielinizzazione visibili alle osservazioni macroscopiche di cervelli prelevati da soggetti affetti dalla patologia. Queste lesioni, chiamate placche (da cui anche l'altro nome della malattia, **sclerosi a placche**) per la loro chiara delimitazione rispetto al tessuto circostante, hanno un colore grigio-rosa e vengono rinvenute principalmente a livello delle aree periventricolari, nel tronco encefalico, nel cervelletto, a livello dei nervi ottici e del chiasma ottico e nel midollo spinale, quasi sempre confinate a livello della sostanza bianca (Marik C, et al., 2007). Esse sono facilmente distinguibili dalla restante sostanza bianca e hanno misure variabili da 1-2 mm fino a qualche centimetro.

Nella fase acuta di demielinizzazione, all'interno delle lesioni, è presente infiltrazione di cellule mononucleate (principalmente linfociti T e macrofagi) con successiva perdita di mielina.

Nella fase cronica della malattia, all'interno delle placche, oltre alla demielinizzazione, si può osservare danneggiamento degli assoni e dei neuroni. All'esame **macroscopico** le placche più recenti appaiono di colorito rosaceo e sono molli ed edematose (**placca acuta attiva**). Con il passare del tempo ai segni di flogosi si associa la degradazione della mielina (**placca cronica attiva**). Nella fase successiva si osserva un'evoluzione di tipo cicatriziale con intensa gliosi astrocitaria reattiva (**placca cronica silente**), caratterizzata da consistenza più dura rispetto al parenchima circostante, colore grigiastro e contorni ben definiti (Raine C.J., 1978).

Il danno principale, a livello del SNC, è quindi rappresentato dalle zone di demielinizzazione che si generano dalla confluenza di piccole aree di demielinizzazioni perivenose. Bisogna ricordare che la mielina è la sostanza fondamentale della guaina mielinica che riveste gli assoni delle cellule neuronali del SNC ed è fondamentale per la trasmissione dell'impulso nervoso. La mielina è prodotta ▶

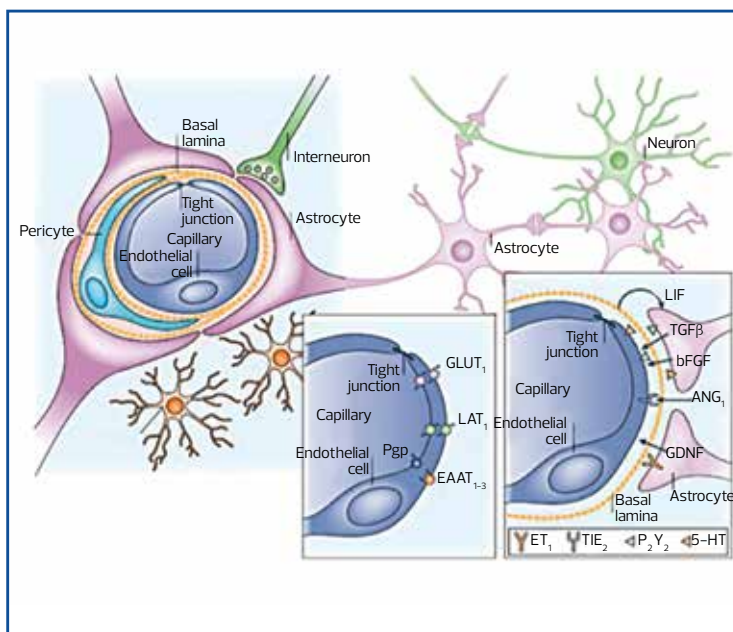
dagli oligodendrociti ed è composta da lamelle sovrapposte di sostanza lipidica (Hagemeyer K et al., 2012).

In una analisi microscopica di Lucchinetti C et al. (2000) su 83 campioni biopatici e autoptici provenienti da cervelli di pazienti con SM, classificati in vari differenti sottogruppi istologici, la maggior parte delle risposte infiammatorie era caratterizzata da un'ampia deposizione perivenulare di immunoglobuline e complemento, a sostegno di una patogenesi umorale. In alcuni pazienti, l'infiammazione era presente solo nella porzione periferica delle placche con una marcata apoptosi degli oligodendrociti e, infine, in altri si evidenziava una perdita completa degli oligodendrociti in assenza di apoptosi e rimielinizzazione. Studi sperimentali su animali hanno evidenziato che stress acuti sono in grado di distruggere la BBB, accorciano i tempi di induzione dell'EAE (Karagkouni A et al., 2013).

Anche in studi clinici è stato visto che il danno alla BBB, osservato con la RM, si verifica prima dell'insorgenza di sintomi clinici e persiste per tutto il corso della malattia (Kermode AG, et al. 1990) (figura 3).

Infine un'osservazione ormai consolidata da numerosi lavori conferma la presenza, sia nelle placche recenti sia in quelle di vecchia data, nelle aree dove gli assoni sono ancora integri, di meccanismi di riparazione della mielina, che vengono chiamati **processi di rimielinizzazione**. Questi meccanismi di riparazione, nei soggetti con SM, non riescono a ricostruire completamente la guaina mielinica e a ristabilire la normale conduzione degli impulsi elettrici (Prineas JW and Connell F. 1979)

Costituenti cellulari della BBB



Fonte: Nature Reviews/Neuroscience vol 7, 41 January 2006)

Figura 3

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2014, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

1) IL RISCHIO DI SVILUPPARE LA SCLEROSI MULTIPLA:

- a) Subisce un incremento avvicinandosi ai Poli
- b) Subisce un incremento avvicinandosi all'Equatore
- c) È indipendente dalla latitudine
- d) È maggiore in Africa

2) PER "MIMETISMO MOLECOLARE NELLA SCLEROSI MULTIPLA" SI INTENDE CHE:

- a) C'è un coinvolgimento dell'autoimmunità
- b) È difficile diagnosticare la sclerosi multipla
- c) La presenza di anticorpi specifici (IgG) rende difficile la diagnosi
- d) Le IgG si legano agli oligodendrociti

3) L'ALTERAZIONE DELLA BLOOD BRAIN BARRIER (BBB) NELLA SCLEROSI MULTIPLA È DETERMINATA DA:

- a) Citochine
- b) Virus e batteri
- c) Agenti chimici
- d) Tutte le precedenti

4) NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA UN RUOLO DETERMINANTE È SVOLTO DA:

- a) Fattori ambientali e predisposizione genetica
- b) Solo dai fattori ambientali
- c) Alimentazione
- d) Agenti chimici

5) LE PLACCHE, TIPICHE LESIONI DELLA SCLEROSI MULTIPLA, SI TROVANO CONFINATE:

- a) Nell'encefalo
- b) Nel midollo spinale
- c) Nel cervelletto
- d) Tutte le precedenti

6) NELLA PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA

- a) La riattivazione dei virus, dopo anni di latenza, può giocare un ruolo significativo
- b) Il virus di Epstein Barr (EBV) è uno dei maggiori indiziati
- c) Le risposte A e B sono sbagliate
- d) Le risposte A e B sono corrette