Capitolo 1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria cronica demielinizzante di origine presumibilmente autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale (SNC) cioè l'encefalo e il midollo spinale.

I nervi che escono dal midollo spinale e raggiungono le varie parti del corpo invece costituiscono il sistema nervoso periferico e non sono colpiti dalla malattia. La SM costituisce la prima causa di disabilità nel giovane adulto sebbene, grazie alla diagnosi precoce e all'avvento di nuove terapie sempre più efficaci, il raggiungimento di una disabilità grave possa essere ritardato anche di molti decenni quando non addirittura evitato del tutto. Oggi, infatti, la qualità di vita della maggioranza dei pazienti può considerarsi buona e l'aspettativa di vita risulta solo marginalmente ridotta rispetto alla popolazione sana.

1.2 Epidemiologia

Nel mondo

In tutto il mondo, nel 2022, il numero di persone affette da SM è di circa 2.8 milioni e l'incidenza della malattia, sebbene vari notevolmente da nazione a nazione, si aggira intorno ai 2.1 casi/anno per 100.000 abitanti; infatti, si pensa che ogni 5 minuti una persona riceva questa diagnosi.

In Italia

In Italia si stima vi siano circa 133.000 persone con SM e circa 3600 nuovi pazienti ogni anno (dati dell'osservatorio AISM). Ciò significa una incidenza di 6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 persone (12 in Sardegna) e una prevalenza media intorno ai 210 casi per 100.000 abitanti nell'Italia continentale, con eccezione della Sardegna (stima di oltre 390 casi per 100.000 abitanti).
Negli ultimi 15 anni in Italia si è registrato un aumento significativo della prevalenza di malattia che inizialmente era di circa 100-120 casi/100.000 abitanti nel 2002 e dell'incidenza che nel 2002 era di 4.2 casi/100.000 abitanti/anno.

Altri aspetti epidemiologici

L'età media in cui si verifica il picco di insorgenza della patologia è intorno ai 30 anni (con il 75%

degli esordi tra i 20 e i 40 anni). Non è tuttavia infrequente la sua manifestazione in età avanzata (oltre i 65 anni) e in età pediatrica (circa il 3-5% dei casi esordisce prima dei 16 anni).

La SM poi colpisce principalmente il sesso femminile con un rapporto femmine/maschi di circa 2,5:1, esaminando infatti i tassi di incidenza globali si evince come 4 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno siano di sesso femminile, mentre solamente 2 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno siano di sesso maschile.

La prevalenza della malattia varia, inoltre, a seconda delle aree geografiche: risulta essere predominante nelle zone “temperate” rispetto alle zone “tropicali” (vedi Figura 1); a questo proposito, gli studi sugli effetti della migrazione sui gemelli sottolineano l’importanza dei fattori ambientali: si nota infatti come il trasferimento di un paziente da una zona a basso rischio verso un’area a rischio maggiore comporti un aumento del rischio di sviluppare la malattia.

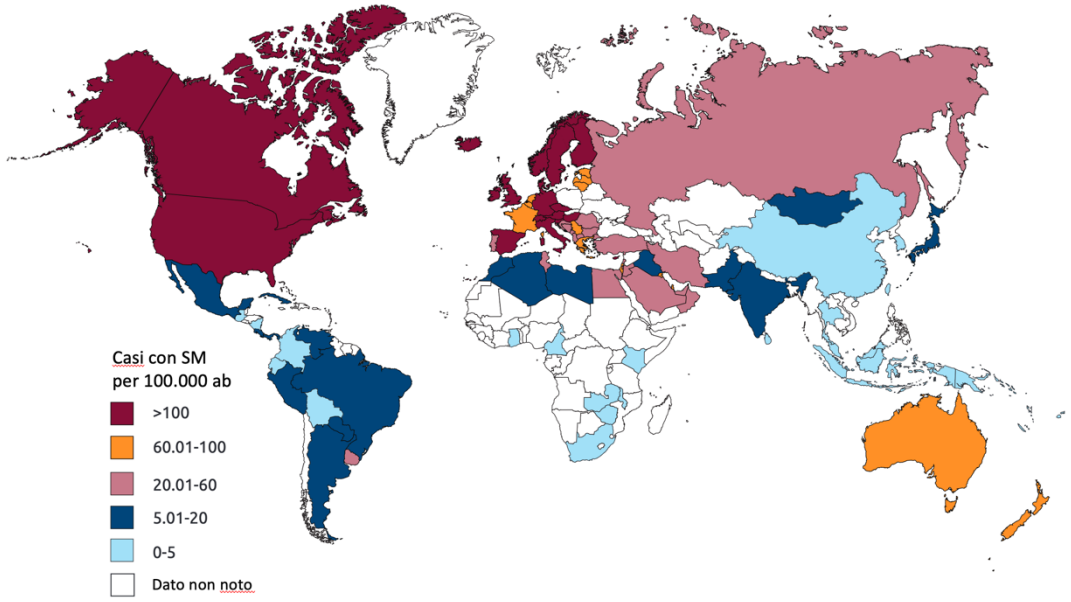

Figura 1. Prevalenza a livello mondiale della SM. Si noti come paesi più industrializzati abbiamo in genere prevalenze maggiori. Si noti anche come vi sia un certo gradiente Nord > Sud (mappa adattata dall'Atlas of MS 2013 of Multiple Sclerosis International Federation).

Bibliografia e letture consigliate

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG: Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 938–952.
- Hafler DA: Multiple sclerosis. J Clin Invest 2004; 113: 788–794.
- Kantarci O, Wingerchuk D: Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. Curr Opin Neurol 2006; 19: 248–254.
- Msif: Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world. Mult Scler Int Fed 2013; 1: 1–28.

Capitolo 2. PATOGENESI DELLA SM

La SM è ritenuta una patologia infiammatoria cronica, demielinizzante del SNC e di origine presumibilmente autoimmune. La patogenesi della SM sembra essere legata ad un'immunità cellulo-mediata (cioè mediate dai "linfociti") che si sviluppa in soggetti con una predisposizione genetica in presenza di fattori ambientali favorenti. Allo sviluppo della patologia concorrono quindi fattori genetici e ambientali portando probabilmente ad una perdita della tolleranza verso il "self" (cioè il nostro sistema immunitario inizia a riconoscere come "estranee" alcune molecole dei nostri tessuti).

2.1 Come si sviluppa la malattia

Si presume che il processo patologico inizi con la migrazione all'interno del SNC di alcuni linfociti autoreattivi diretti appunto contro alcune parti della guaina mielinica che riveste gli assoni dei neuroni nel SNC. L'ipotesi più comunemente accettata, basata su osservazioni sperimentali tratte dal modello animale, suggerisce che siano proprio questi linfociti (chiamati T-helper o CD4+, vedi Approfondimento 2) a svolgere un ruolo cruciale nel dare il via agli eventi patologici che porteranno allo sviluppo della SM. Queste cellule, infatti, dopo essere penetrate nel SNC, riconoscono la loro specifica struttura bersaglio e iniziano un processo infiammatorio che porta al reclutamento di linfociti citotossici CD8+, cellule B e macrofagi. Gli "Antigeni" (cioè il bersaglio) di queste risposte immunitarie non è ancora del tutto chiara: i principali sembrano essere alcuni costituenti della mielina, tra cui la proteina basica della mielina (MBP), la proteina proteolipidica (PLP) o la glicoproteina associata alla mielina oligodendrocitaria (MOG).

La guaina mielinica costituisce un vero e proprio isolante, permettendo alla fibra nervosa di condurre il segnale elettrico ad alta velocità ed in maniera efficiente. Se questa guaina viene danneggiata il segnale elettrico rallenterà fino a fermarsi del tutto e richiederà comunque un maggiore dispendio energetico per essere condotto; ne conseguirà un sintomo neurologico dipendente dalla funzione della fibra nervosa colpita e di gravità proporzionale alla gravità del danno da questa subito. Se il danno si limita alla guaina mielinica il recupero è in genere molto buono in quanto questa guaina può, entro certe condizioni, rigenerarsi ripristinando la normale funzione neurologica. Se il danno, invece, coinvolge anche l'assone, cioè la fibra nervosa che corre dentro la guaina mielinica, allora questo diventa irreversibile in quanto i neuroni non sono in grado di rigenerarsi.

Tra i possibili meccanismi capaci di innescare la risposta immunitaria vi è il **mimetismo molecolare** (Vedi Approfondimento 3). Nella patogenesi della SM sembrerebbe coinvolto il virus di Epstein-Barr (EBV, quello della mononucleosi per intenderci). Una teoria molto accreditata suggerisce che questo virus condivida alcune sequenze antigeniche della proteina basica della mielina; in altre parole, il virus "assomiglierebbe" ad uno dei componenti della mielina. Il sistema immunitario che si attiva per debellare il virus verrebbe quindi tratto in inganno da questa "somiglianza" dirigendo il suo attacco non solo contro il virus ma anche contro la mielina determinando appunto la demielinizzazione della fibra nervosa colpita. Questa ipotesi è supportata dall'evidenza (autoptica, nelle meningi e nelle aree perivascolari delle lesioni dei pazienti affetti da SM) di un'alta percentuale di cellule B infettate dal EBV. Inoltre, in un recente studio condotto su un'ampia popolazione costituita dai militari americani, la diagnosi di SM era associata nella quasi totalità dei casi ad una recente infezione da EBV (vedi Approfondimento 3).

2.2 Perché si sviluppa la malattia: (quali sono i principali fattori di rischio)

La SM sembra svilupparsi in popolazioni geneticamente suscettibili esposte a specifici fattori ambientali predisponenti. Quindi è probabile che non esista una "causa" unica della SM e di certo non una causa genetica ma è probabile che sia necessaria una combinazione di diverse concause alcune genetiche altre ambientali.

2.2.1 Fattori Genetici

Gli studi epidemiologici sulla SM hanno dimostrato una chiara, ancorché debole, aggregazione familiare: i parenti di primo grado (genitori, figli, fratelli e sorelle) dei pazienti affetti da SM mostrano un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto alla popolazione generale. Il rischio tra parenti è legato al grado di parentela, all'origine del genitore e al sesso del paziente. Il rischio di sviluppare la SM tra parenti di primo grado varia dal 3 al 5%; in caso di fratelli omozigoti (cioè i gemelli identici quindi con lo stesso corredo genetico) tale rischio sale intorno al 30%.

La suscettibilità alla SM sembra tuttavia essere poligenica cioè legata alla presenza di molteplici geni predisponenti: ciascun gene coinvolto contribuisce a una quantità relativamente piccola del rischio complessivo.

La maggior parte di questi geni sembrerebbe implicata nella funzione immunitaria, in accordo con l'ipotesi autoimmune. I fattori genetici maggiormente associati alla SM coinvolgono **la regione codificante per la classe MHC II** anche se questa associazione rappresenta solo il 10% del rischio di malattia. Questa regione è composta da un gruppo di geni fortemente implicati nella risposta immunitaria.

Recentemente sono state rilevate ulteriori correlazioni geniche grazie a studi di associazione sull'intero genoma: di nuovo la maggior parte dei nuovi geni ritenuti implicati nello sviluppo della malattia ha un ruolo nell'immunità adattativa (vedi Figura 2). Le varianti finora identificate mancano tutte di specificità e sensibilità per la SM; quindi, al momento non sono utili a fini diagnostici nè per prevedere il decorso futuro della malattia. Tuttavia, la loro scoperta è stata utile per comprendere i processi fisiopatologici alla base della SM.

2.2.2 Fattori ambientali

Tra i fattori ambientali maggiormente riconosciuti segnaliamo:

A. **Le infezioni virali e in particolare l'infezione da EBV:** Si veda il capitolo *Il "Molecular mimicry" e l'infezione da EBV* nell'approfondimento 3.

B. **Latitudine Geografica.** Tra i principali fattori di rischio ambientali troviamo la latitudine geografica (con un rischio crescente via via che ci si allontana dall'equatore), la quale può riflettere i cambiamenti stagionali, l'esposizione alla luce solare che influenza i livelli di vitamina D, e il livello di industrializzazione del paese.

C. **Ormoni sessuali**. È noto che gli ormoni sessuali possono influenzare diversi aspetti della funzione del sistema immunitario, a causa della presenza di recettori ormonali sulle cellule immunitarie. In particolare, il 17-β estradiolo (estrogeno endogeno predominante nelle donne non gravide) promuove un ambiente pro-infiammatorio che include la produzione di molecole infiammatorie come il TNFα, IFN-γ e IL1 prodotte dalle cellule del sistema immunitario. È stato anche dimostrato che in risposta alla stimolazione dell'antigene, i linfociti di topi femmine non gravide hanno prodotto concentrazioni più elevate di IFN-γ (una molecola fortemente pro-infiammatoria) rispetto a quelli di topi maschi. Pertanto, un aumento della secrezione di IFN-γ potrebbe essere la ragione alla base della maggiore prevalenza femminile della SM.
D'altra parte, la gravidanza appare essere una condizione protettiva con un rischio di attività di malattia molto basso dal terzo trimestre fino al parto.

D. **Vitamina D**.

Bassi livelli di vitamina D sono stati associati a un rischio maggiore di sviluppare la SM (vedi Approfondimento 4), e forse anche ad un aumento dell'attività della malattia se la carenza non viene corretta. Tale correlazione potrebbe essere spiegata dal suo ruolo nella regolazione immunologica poiché funge da ponte tra la luce ultravioletta B (UVB) e la risposta immunitaria sistemica attenuando i processi autoimmuni del SNC. L'esposizione al sole ed in particolare agli UVB è fondamentale per la biosintesi endogena di questa vitamina, mentre solo una modesta quantità viene introdotta con la normale dieta. Alle alte latitudini la bassa esposizione al sole potrebbe, almeno in parte, spiegare la maggiore prevalenza della SM. Pertanto, l'integrazione di vitamina D sembra avere un effetto nel diminuire l'attività della malattia infiammatoria, ovviamente sempre in associazione con una terapia modificante il decorso della malattia (vedi Capitolo 8).

E. **Fumo di sigaretta**

Un ampio studio caso-controllo ha dimostrato che il fumo è un fattore di rischio per

la SM e la sua associazione dipende dalla quantità di sigarette giornaliera.

F. **Inquinamento atmosferico**

La scarsa qualità dell'aria è stata associata all'esacerbazione di malattie autoimmuni. Le prove suggeriscono che l'inquinamento atmosferico possa influenzare la funzione neurologica, essendo correlato a diverse malattie, tra cui appunto la SM. In particolare, l'esposizione a livelli elevati di polveri sottili come il PM 2,5 (che raggruppa tutte le particelle aventi dimensioni minori o uguali a 2,5 micron), principalmente derivate da fonti di combustione, è stata associata a un rischio maggiore di sviluppare la SM.

G. **Obesità.**

Diversi studi nell'ultimo decennio supportano il ruolo dell'obesità infantile e adolescenziale nella suscettibilità alla SM in particolare tra le donne. Il meccanismo biologico alla base dell'associazione tra obesità e SM è ancora sconosciuto; tuttavia, l'attivazione cronica della risposta infiammatoria potrebbe svolgere un ruolo nel determinare il rischio. Non chiare invece le relazioni tra alimentazione ed SM (vedi paragrafo Dieta e SM nell'Approfondimento 3).

Bibliografia e letture consigliate

- Sospedra M, Martin R: Immunology of Multiple Sclerosis. Semin Neurol 2016; 36: 115–127.
- Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022 Jan 21;375(6578):296-301. PMID: 35025605
- Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD: Genetics of multiple sclerosis. Lancet Neurol 2004; 3: 104–110.

Marrie RA: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol 2004; 3: 709–718.