

Workshop: Acquaporina-4 e MOG: chi fa cosa?

Fondazione Toscana Lifesciences, Siena (Italy)

16 Gennaio 2009

Il 16 gennaio 2009 si è svolto a Siena presso la Fondazione Toscana Lifesciences, su invito di Toscana Biomarkers Srl, il seminario del professor Jerome de Seze intitolato "Acquaporina-4 e MOG: chi fa cosa?". Come illustrato dal professor de Seze, la neuromielite ottica di Devic è ora considerata una malattia autonoma rispetto alla sclerosi multipla, dopo la scoperta della proteina acquaporina-4 quale target principale degli autoanticorpi che caratterizzano tale malattia. La neuromielite ottica di Devic si differenzia dalla sclerosi multipla per l'interessamento di ampie porzioni del midollo > 2 segmenti, per l'assenza di bande oligoclonali IgG nel liquor, per l'assenza di lesioni di risonanza che corrispondono ai criteri per la sclerosi multipla, e per il raggiungimento precoce di livelli più alti di disabilità. L'evoluzione clinica è quindi maggiormente preoccupante rispetto a quella della sclerosi multipla. Da notare come anche studi precedenti quelli che hanno individuato gli anticorpi anti-acquaporina-4 avessero associato la neuromielite ottica di Devic a un'incrementata frequenza di autoanticorpi rivolti verso antigeni tipici di forme autoimmuni sistemiche o organo-specifiche, frequenza lievemente superiore a quella riscontrabile nella sclerosi multipla. Le lesioni iniziali della malattia sono per il 50% dei casi a carico del midollo spinale, nel 40% a carico del nervo ottico, mentre solo nel 10% dei casi sono colpiti contemporaneamente nervo ottico e midollo spinale. In Francia, la frequenza di anti-NMO-IgG (che possono considerarsi grossolanamente l'equivalente degli anti-acquaporina-4, dato che, come da segnalazione originaria di Vanda Lennon e Colleghi, corrispondono alla reattività dei sieri di pazienti con neuromielite ottica di Devic contro microvasi cerebrali e pia madre) risulta essere del 55% nei pazienti con la malattia, mentre il punteggio EDSS medio è 6 dopo 9 anni dalla diagnosi. Anatomo-patologicamente, la malattia è caratterizzata dal coinvolgimento sia della sostanza bianca sia della sostanza grigia, e sono presenti anticorpi e deposito di complemento. Globalmente, mentre tutti gli studi concordano su un'alta specificità degli anticorpi NMO-IgG per la diagnosi della malattia (> 90%), la sensibilità varia fra il 50 e il 70%, con una certa minore frequenza di anticorpi negli studi italiani e mediterranei.

L'acquaporina 4 è il principale canale dell'acqua presente nel nervo ottico e nel midollo spinale. Una volta descritti i criteri per la diagnosi della malattia, modificati con l'introduzione della reattività legata agli anticorpi NMO-IgG, si è passati a considerare i tempi del coinvolgimento del sistema nervoso centrale nella malattia, venendo a scoprire che, in fasi tardive, ma occasionalmente anche all'esordio, possono essere colpiti anche altri distretti, come le regioni peri-ventricolari, caratterizzati da un'altra concentrazione di acquaporina 4.

E' stato qui ricordato il rapido miglioramento in queste lesioni dopo plasmaferesi. L'alta specificità di questi anticorpi della malattia è suggestiva di un buon valore predittivo del test anticorpale nel documentare l'evoluzione della malattia. Uno studio della Mayo Clinic sulle mieliti estese e uno studio originale dell'autore sulle neuriti ottiche hanno associato la presenza degli anticorpi NMO- IgG a un'aumentata frequenza di riacutizzazioni cliniche.

Quali sono gli aspetti che sostengono il ruolo patogenetico di questi anticorpi? In uno studio giapponese, l'acquaporina 4 era effettivamente ridotta nelle lesioni dei pazienti con neuromielite ottica di Devic. In numerosi tentativi, peraltro, nessuno è finora riuscito a riprodurre la malattia nell'animale con il trasferimento di anticorpi. Modelli sperimentali sono stati tentati anche con peptidi dell'acquaporina 4, senza successo. Altri 2 modelli stanno attraendo l'interesse dei ricercatori. Il primo è l'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE) indotta con la MOG nel ratto Brown-Norway, in cui si produce paraplegia, atassia, demielinizzazione subclinica nel nervo ottico e deposito di anticorpi. Questi animali presentano sia anticorpi anti-MOG che anticorpi anti-acquaporina 4. Il secondo è un modello recentemente descritto da Lassman e collaboratori nel ratto DA: durante un'EAE cronica indotta con MBP si aggiunge il trasferimento passivo degli anticorpi anti-acquaporina 4, ottenendo una forma clinica di malattia associata al deposito degli anticorpi (dati non ancora pubblicati).

Quale è la rilevanza di questi dati nei confronti della malattia umana? Quale antigene inizia la neuromielite ottica di Devic? Si può parlare di differenti fasi e di spreading antigenico? Correale ha trovato, in uno studio di pochi casi, delle risposte T e B-cellulari MOG-specifiche, reperto peraltro già descritto precedentemente (Haase e Schmidt, 2001). Se la malattia è la prima patologia demielinizzante del sistema nervoso con un preciso marker, i meccanismi patogenetici sono ancora da definire. Infine è stato ricordato come la malattia costituisca un difficile problema anche dal punto di vista terapeutico. I più comuni farmaci immunomodulanti usati nella sclerosi multipla, quali gli interferoni, possono risultare non solo inefficaci ma dannosi.

Numerosi aspetti sono stati oggetto di discussione. La definizione dello spettro clinico della malattia che appare essere in ampliamento, e la frequente presenza di diagnosi esclusivamente cliniche. Gli anticorpi, è stato osservato dal presentatore, sono necessari alla diagnosi veramente in relativamente pochi pazienti, osservazione che ha avuto varie e contrastanti discussioni. Tra le varie terapie proposte sono rientrate il mitoxantrone (farmaco più efficace) e l'azatioprina, mentre per le riacutizzazioni, oltre all'uso degli steroidi, è stato raccomandato l'impiego della plasmateresi. Si è discusso della ubiquitarietà della acquaporina-4 all'interno del sistema nervoso centrale e delle ragioni, ancora inspiegate, che giustifichino invece la restrizione prevalente delle lesioni a midollo spinale e nervo ottico. Si è discusso poi del possibile ruolo di test immunologici differenti rispetto all'immunofluorescenza indiretta, come il RIPA, test peraltro i cui primi risultati non sono stati soddisfacenti. Una cooperazione T e B cellulare non sembra essere uno dei meccanismi alla base del danno della malattia, nonostante i modelli sperimentali recenti possano essere portati a supporto anche di questo meccanismo.

Il clima senese particolarmente clemente di questo inverno è stato apprezzato dall'oratore e da tutti i partecipanti.