

Dr. Vito Pipino

Scuola IMC, Mapy Consulenza & Servizi Sas. Viale Matteotti 1 Firenze 50121 Fi

test crediti formativi anno 2018

Compito N. 4

Sclerosi Multipla. Approccio Clinico, anamnesi, diagnostica e terapia

La Sclerosi Multipla è una malattia demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale caratterizzata da uno stato infiammatorio localizzato con lesioni della Sostanza Bianca. Viene ancora oggi considerata una patologia neurologica invalidante ad andamento cronico e ad eziologia ignota.

- 1) Si è ipotizzato, in base alla letteratura scientifica internazionale, che questa patologia degenerativa possa avere un'origine autoimmune.
- 2) Viene tenuta in considerazione una condizione infiammatoria predisponente a livello generale.
- 3) Viene considerato uno squilibrio del microbiota e di conseguenza del pH a livello dell'intestino.
- 4) Viene valutata una predisposizione ereditaria del Sistema HLA.

Una certa importanza va posta nella raccolta di informazioni del paziente quindi va compilata un'anamnesi del soggetto affetto dalla patologia, con particolare attenzione per le vaccinazioni subite, alle malattie esantematiche, a patologie pregresse batteriche e virali in generale, fattori tossico-ambientali, fumo, alcol, farmaci, sostanze stupefacenti, stile di vita, abitudini alimentari, episodi traumatici... dalla prima infanzia in poi. Vanno considerate inoltre altre patologie che hanno come comune denominatore il "meccanismo inceppato" dell'immuno-mediazione come ipotesi di base scatenante della patologia. Per la Sclerosi Multipla vanno quindi osservate con una certa attenzione per una diagnosi differenziale:

la Sclerosi Laterale Amiotrofica o SLA, Corea di Sydenham, Neuromielite Ottica, Nevralgie Trigeminale, l'Alzheimer, il Parkinson, la Psicosi Delirante Acuta, la Sindrome di Tourette, la Schizofrenia, la Sindrome Ossessivo-Compulsiva, la Depressione, l'Autismo, Lupus Eritematosus Sistemico o LES, Sindrome di Guillain Barre o SGB, Miastenia Gravis, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated Streptococcal o PANDAS ...

Per quanto riguarda la prima ipotesi, per pubblicazioni scientifiche di oltre un decennio su Pub Med in molti studi, quali dei medici ricercatori M. Mancini, A. Micozzi, riportano che alla base di questa patologia ci sia una condizione di "autoimmunità" cioè una infiammazione cronica che viene a generarsi per un attacco diretto del Sistema Immunitario a componenti anatomiche del Sistema Nervoso del proprio organismo. Alla base di questa ipotesi, la più considerata oggi per questo andamento disreattivo del S. Immunitario e per l'andamento cronico della S. Multipla, pare vi sia, secondo i ricercatori, un meccanismo di "Mimetismo Molecolare" ovvero una condizione di "somiglianza recettoriale" nella sequenza di aminoacidi sulle membrane cellulari con frazioni antigeniche estranee all'organismo. In particolare in questa patologia pazienti sottoposti ad esame di

risonanza nucleare magnetica o RNM le lesioni si manifestano sulle guaine mieliniche di rivestimento dei neuroni e quindi della così detta sostanza bianca a livello encefalico o del midollo spinale, . (Molecular mimicry and autoimmunity F.H. Epstein, L.J. Albert, R.D. Inman- New England Journal of..., Molecular mimicry and auto-immunity M. Blank, O. Barzilai, Y. Shoenfeld- Clinical Review in Allergy and Immunology- Humana Press Inc 2007).

Questa particolare condizione patologica è stata definita anche “Reattività Crociata” o “Similitudine Molecolare”.

Gli antigeni più frequentemente riscontrati nei laboratori di analisi con metodo di ricerca della reazione a catena della polimerasi (per replicare in modo selettivo un tratto di DNA del quale si conoscono le sequenze nucleotidiche iniziali e terminali partendo da una soluzione di DNA nucleare, plasmidico, batterico o virale) PCR e per le immunoglobuline Ig antigeniche di maggiore riscontro sono risultate EBV, CMV, HBV, HPV, HAV, Adenovirus, Virus del Morbillo, Virus dell’Influenza , Enterovirus. Vanno tenute in considerazione diverse altre frazioni antigeniche di patogeni quali possibili inneschi di patologie neurologiche croniche immuno-mediate. Tra questi il *Campylobacter jejuni*, l’*Helicobacter pylori*, *Haemophilus*, la *Borrelia burgdoferi*, la *Klebsiella pneumoniae*, varie specie di *Streptococcus*, *Proteus*, *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Chlamydiae*, *Mycoplasmi*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Salmonella*...e si valutano diversi altre frazioni antigeniche ancora (Molecular Mimicry Revisited Institute for Disease Research, P.O. Box, Temecula, California 92589).

Per quanto riguarda la seconda ipotesi viene tenuta in considerazione una condizione infiammatoria predisponente a livello sistemico e purtroppo la Medicina Convenzionale combatte questo stato con antinfiammatori e cortisonici e in casi più gravi con Interferon non occupandosene minimamente delle cause di questa condizione di squilibrio infiammatorio generale. Negli ultimi anni la Medicina Convenzionale utilizza il copaxone o Glatimer nella cura della S.M. che agisce come un farmaco omeopatico, infatti somministrato in topi con S.M. indotta questi vanno in fase di remissione, mentre in topi sani la induce. Solo una condizione di negativizzazione delle immunoglobuline G, IgG, in base ai su citati antigeni che potrebbero innescare la patologia, si potrebbe constatare una guarigione clinica della S.M.

Per quanto riguarda la terza ipotesi viene considerato uno squilibrio del microbiota (popolazioni microbiche saprofiti che colonizzano l’intestino) che hanno un ruolo attivo sullo stato di salute generale e di conseguenza sul pH a livello dell’intestino. Si è ipotizzato che la dieta, probiotici e prebiotici hanno un ruolo selettivo determinante nei confronti del microbioma (il termine microbioma è utilizzato per definire l’espressione genetica delle popolazioni microbiche simbionti nell’intestino e ciò che ne consegue dal loro metabolismo) divenendo causa di malattie croniche intestinali, malattie reumatiche infiammatorie autoimmuni compresa la S.M.

In particolare da diversi studi emerge il ruolo disreattivo di patogeni disbiotici come risposta sul sistema immunitario da parte di colonie di *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia muciphila*, *Clostridium ramosum*...Emerge che individui con IBD ad es. mostrano un

minor grado di varietà nei ceppi saprofiti ed un incremento di patobionti quali *Escherichia coli*, *Shigella*, *Rhodococcus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Prevotellaceae*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Helicobacter hepaticus* in una condizione di riduzione di Firmicutes. Inoltre vi è un decremento di specie commensali pro SCFA inclusi *Faecalibacterium prausnitzii*, *Leuconostocaceae*, *Odoribacter splanchnius*, *Phascolarctobacterium*, *Roseburia*...

Inoltre in pazienti con S.M. è stato possibile identificare una ridotta popolazione di *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Butyrivimonas* e *Collinsella* ed un'augmentata popolazione di *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Methanobrevibacter* e *Akkermansia muciniphila*. Nei soggetti con S.M. si è osservata una minore espressione di specie batteriche implicate nel metabolismo degli acidi grassi a catena corta. Da qui quindi questa terza ipotesi viene avvalorata sul come la composizione del microbiota sia il riflesso delle cattive abitudini alimentari e questa alterazione come una delle cause predisponenti alla patologia in esame (Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York University School of Medicine and Hospital for Joint Disease, New York).

Per quanto riguarda la quarta ipotesi, viene valutata una predisposizione ereditaria del sistema HLA. Il sistema HLA, è un insieme di molecole che si comporta come un sistema di recettori per antigeni, ha il ruolo di presentare l'antigene a i linfociti Th che sviluppano di conseguenza la risposta immune acquisita verso antigeni microbici o sostanze estranee all'organismo e così preservare l'organismo stesso da un eventuale ingresso di agenti o sostanze estranee. E' distinto in HLA I, HLA II, HLA III. In condizione di un'alterazione di questo meccanismo di riconoscimento si possono presentare varie patologie a genesi immuno-mediata, come su elencato.

Il sistema HLA I è presente su tutte le membrane cellulari escluso gli eritrociti e si comporta come un sistema di recettori per antigeni. Il sistema HLA I viene distinto in HLA-A, HLA-B, HLA-C.

Il sistema HLA II è espresso nelle cellule immunitarie che trasportano l'antigene APC o cellula presentante l'antigene, quali i Linfociti B, i Macrofagi e i Dendrociti oltre ad essere presente sulla mucosa dell'apparato respiratorio, del sistema digerente, apparato urinario. Viene suddiviso in HLA II DR, DQ, DP.

Il sistema HLA III è il sistema del Complemento: C2, C4, Bf ed altre citochine coinvolte nella risposta immunitaria HSP, TNF...si distingue per la estrema varietà interattiva per il legame con l'antigene.

Le molecole di classe I, HLA I sono attive nei confronti di virus, batteri, cellule neoplastiche innescando una risposta cellulare coinvolgono i linfociti T citotossici CD8+ e cellule Natural Killer alle quali viene presentato l'antigene. Le molecole di classe II espresse sulle APC esplicano la funzione recettoriale per antigeni esogeni ingeriti e processati dalle APC attivando i linfociti T helper CD4+ che innescano una risposta umorale attraverso l'attivazione di linfociti B. Le APCs espongono l'antigene processato sulla superficie cellulare attraverso il recettore HLA che lo presenta a i linfociti T che a loro volta lo legano a i linfociti helper. La formazione composta dalla molecola HLA, una APC e dal recettore del linfocita T o TCR si chiama "presentazione dell'antigene" e rappresenta una fase necessaria per l'attivazione della risposta immunitaria attraverso la formazione di cloni linfocitari in risposta ad un determinato antigene.

Si ipotizza che alcuni fattori quali sostanze presenti nei vaccini possono innescare una condizione di presentazione anomala dell'antigene e scatenare fenomeni immunologici disreattivi che possono portare, a lungo termine, a una condizione di cronicità fino all'autoimmunità. Così come processi infiammatori o infettivi virali e batterici, come su elencato nella prima ipotesi per mimetismo molecolare, possano indurre una risposta immunitaria anomala che tende a recidivare, in presenza delle APC, con la produzione di citochine che possono creare diversi fenomeni disreattivi descritti anche in patologie quali la bronchite cronica, il diabete tipo II, le tiroidite autoimmuni.

Pare che i parenti di I grado dei soggetti affetti da S.M. presentino un rischio maggiore tra le 15 e le 30 volte superiore di sviluppare questa patologia rispetto alla popolazione generale. Questo dato avvalorata la quarta ipotesi come i fattori genetici possano predisporre sfavorevolmente allo sviluppo di questa patologia. In particolare si è osservato che nell'aplotipo DR2 l'espressione di DRB1*15 conferisce maggiore suscettibilità alla S.M. mentre l'aplotipo DRB1*14 ne avrebbe un effetto protettivo eliminando il rischio anche in condizione della presenza di entrambi in eterozigosi. Nei paesi asiatici l'aplotipo DRB1*14 è over espresso infatti l'incidenza della S.M. è più bassa. Si è osservato che fattori epigenetici influenzano l'espressione degli aplotipi. Si è inoltre osservato che l'aplotipo DRB1*15 trasmesso dalla linea materna generalmente è maggiormente espresso.

Per quanto riguarda la terapia della S.M. si sono sperimentate diverse strade, per indurre una remissione definitiva dello stato infiammatorio localizzato sulla sostanza bianca responsabile dei deficit neurologici che ne conseguono. Si è sperimentata un'alimentazione con prebiotici che favoriscono gli SCFA e così favorire la crescita di eubionti e di ripristinare una varietà di colonie saprofiti del microbiota intestinale.

Bisogna certamente intervenire sullo stile di vita eliminando le cattive abitudini alimentari e ripristinare ritmi sveglia-sonno più congrui.

Così come l'impiego del digiuno intermittente pare favorisca lo stato di remissione della fase acuta. La medicina convenzionale utilizza solitamente da sempre cortisonici nell'acuzie della manifestazione dell'alterazione neurologica. Oltre al cortisone si è utilizzato negli ultimi anni, come dicevo su, il copaxone.

In diversi soggetti l'impiego di interferone ponderale, sempre utilizzato in medicina convenzionale, dà una risposta favorevole per la sua efficacia.

Per quanto riguarda un diverso approccio terapeutico la somministrazione di nuovi farmaci biologici in diluizioni omeopatiche hanno dato in diversi soggetti delle risposte terapeutiche favorevoli. Viene utilizzato ad es. la somministrazione di fiale IFNg ricombinante in diluizioni LM, così come di Anti HLA/DR, Anti HLA/A-B-C, antiTCR/Vb9, Anti HSP/72-73. Le diluizioni solitamente utilizzate sono la 3-6-9LM, 12-15-21LM, 24-27-30LM.

Come ha sperimentato il padre dell'omeopatia Christian Friedrich Samuel Hahnemann diluizioni in discesa stimolano le reazioni e le manifestazioni mentre quelle in salita le reprimono.

Secondo i ricercatori su citati M. Mancini ed A. Micozzi le diluizioni delle fiale o gocce omeopatiche vanno alternate nelle posologie, ad es. dopo aver fatto un ciclo di diluizioni crescenti fare una piccola

pausa per poi iniziare un ciclo di diluizioni decrescenti e così via, per mantenere una risposta alla terapia biologica omeopatica più favorevole nella sua efficacia a lungo termine.