

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

E. Maillart, Y. Taoufik, J. Gasnault, B. Stankoff

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una grave patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale legata all'infezione attiva e litica degli oligodendrociti da parte del poliomavirus JC. Essa insorge con predilezione nei soggetti che presentano un deficit dell'immunità cellulare, principalmente correlato a un'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), ma anche secondario a terapie immunosoppressive come alcuni anticorpi monoclonali. La presentazione clinica della malattia è variabile in funzione della sede delle lesioni demielinizzanti e la sua evoluzione naturale è, di regola, fatale. La diagnosi di certezza è posta con la risonanza magnetica, l'evidenziazione del genoma virale nel liquido cerebrospinale e, talvolta, l'analisi istologica. Nessun trattamento specifico ha dimostrato un'efficacia clinica contro il poliomavirus JC. Tuttavia, un ripristino del sistema immunitario può essere associato a un controllo della PML ma è accompagnato, a volte, da una reazione infiammatoria, generalmente transitoria, all'interno delle lesioni. Le ricerche attuali sono rivolte anche verso l'identificazione di molecole in grado di limitare l'infezione virale e verso strategie di riparazione del sistema nervoso.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Leucoencefalopatia multifocale progressiva; Poliomavirus JC; Mielina; Oligodendrociti; Immunodepressione; HIV; AIDS; Sclerosi multipla; Anticorpi monoclonali

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Fisiopatologia	1
Infezione da virus JC	1
Storia naturale della leucoencefalopatia multifocale progressiva	2
■ Immunologia dell'infezione da virus JC	2
■ Anatomia patologica	2
■ Epidemiologia	2
■ Presentazione clinica	3
■ Esami complementari, diagnosi di certezza	3
Diagnostica per immagini	3
Esami di laboratorio	4
Biomarcatori per valutare il rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva	4
Istologia	5
■ Evoluzione e forme cliniche	5
Leucoencefaliti multifocali progressive secondarie al natalizumab	6
■ Trattamento	6

■ Introduzione

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una patologia demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) conseguente all'infezione litica degli oligodendrociti da parte del poliomavirus JC. Essa insorge quasi esclusivamente in un contesto di deficit dell'immunità cellulare. Probabilmente descritta una prima volta nel 1930 dal patologo berlinese Hallervorden, essa è stata chiaramente identificata come entità originale solo

nel 1958 da Aström, Mancall e Richardson ^[1], che ne hanno definito precisamente i criteri neuropatologici e identificato il contesto patologico sottostante. Nel corso dei successivi 25 anni, la PML è rimasta una malattia rara, dalla prognosi vitale quasi sempre fatale. Dopo l'emergere della pandemia legata al virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/AIDS, la sua incidenza è considerevolmente aumentata. Attualmente, la PML è l'infezione virale opportunistica più frequente del SNC nel corso dell'AIDS, ma anche in un contesto di immunosoppressione terapeutica. La PML, il cui esito naturale è particolarmente infausto, rappresenta ancora una sfida terapeutica per i medici. I vari tentativi di trattamento volti contro il virus JC restano, fino a oggi, deludenti. Tuttavia, è dimostrato che, in alcuni pazienti, il ripristino di una risposta immunitaria cellulare specifica contribuisce al controllo di questa malattia, portando a una sopravvivenza più lunga.

■ Fisiopatologia Infezione da virus JC

Il coinvolgimento di un virus all'origine della PML è stato dimostrato nel 1965 ^[2] e il virus JC è stato isolato nel 1971 a partire da una coltura di cellule gliali umane inoculate con un campione cerebrale proveniente da un paziente (le cui iniziali erano JC) affetto da PML ^[3]. Il virus JC appartiene alla famiglia *Polyomaviridae* e presenta una forte omologia con il virus umano BK e il virus delle scimmie SV40. Mentre lo SV40 non infetta, di regola, l'uomo, il virus BK ha un tropismo urinario ed è responsabile di cistiti emorragiche negli immunodepressi. Eccezionalmente, il BK può, tuttavia, essere responsabile di una vera PML, di cui è stata descritta una decina di casi ^[4]. Due nuovi poliomavirus umani, KI e WU, sono stati recentemente individuati in campioni nasofaringei e sono stati associati, in alcuni casi, a malattie respiratorie acute dei bambini senza carattere di gravità ^[5].

I poliomavirus sono virus nudi il cui acido desossiribonucleico (DNA) a doppia elica e circolare si combina con gli istoni cellulari. La replicazione del virus JC richiede l'uso della DNA polimerasi cellulare, poiché non esiste una DNA polimerasi virale e, quindi, non c'è nessuna possibilità di trattamento specificamente diretto contro una polimerasi virale, come nel caso di *Herpesviridae*. Il genoma del virus JC è composto da circa 5 100 coppie di basi e comporta tre regioni funzionali: una regione non codificante di regolazione della trascrizione (RCT) e due regioni codificanti precoci e tardive [6]. Tra i geni precoci, l'antigene T è coinvolto nella regolazione della trascrizione e del ciclo virale e interagisce con la proteina p53 cellulare: questa interazione potrebbe favorire l'apoptosi degli oligodendrociti e contribuire, così, alla demielinizzazione caratteristica della malattia [7, 8]. L'antigene T sarebbe anche in grado di modificare il normale svolgimento del ciclo della cellula ospite, il che spiegherebbe il potenziale oncogeno del virus JC [9]. I geni tardivi codificano tre proteine del capsido virale (VP1, VP2, VP3). La VP1 è la principale proteina responsabile della fissazione del virus sul suo recettore cellulare. Essa porta i determinanti antigenici riconosciuti dagli anticorpi e contiene un sito antigenico comune ai virus JC e SV40 [10].

Esistono diversi polimorfismi genetici all'interno del genoma virale: questi polimorfismi, in particolare quelli che interessano la regione RCT, potrebbero essere coinvolti nella virulenza del virus e nel suo adattamento a vari tipi di cellule e potrebbero, quindi, condizionare il rischio di sviluppare una PML e la sua prognosi [11, 12].

L'infezione primaria da virus JC si verifica in circa l'80% degli individui, di solito prima della fine dell'adolescenza [13]. L'espressione clinica dell'infezione primaria non è specifica e non è, quindi, identificabile. Il sito iniziale di replicazione del virus potrebbe essere l'amigdala [14]. Dopo l'infezione primaria, il virus si diffonde nell'organismo e resta allo stato latente in diversi siti, tra cui il rene, il midollo osseo e gli organi linfatici. Sono state pubblicate alcune rare osservazioni di persistenza del virus JC all'interno del parenchima cerebrale in pazienti clinicamente indenni da PML [15, 16].

Storia naturale della leucoencefalopatia multifocale progressiva

Nell'immunocompetente, uno dei principali siti di persistenza virale è, probabilmente, l'epitelio renale [17], dove il virus JC può stabilire un'infezione produttiva con conseguente escrezione urinaria [18, 19]. Nell'immunocompetente, esiste, probabilmente, un controllo immunitario rigoroso della replicazione virale al di fuori del sito renale, dove il virus sembra essere tollerato. In caso di deficit immunitario, principalmente dell'immunità cellulare, la probabilità di riattivazione dell'infezione verso dei siti latenza e la sua disseminazione verso il SNC aumentano. Nell'immunodepresso, la propagazione del virus JC verso il SNC potrebbe anche avere come origine il rene. Le vie di questa disseminazione restano ipotetiche, ma la via ematogena è plausibile. In particolare, il virus JC ha la capacità di infettare i linfociti B che, una volta attivati, possono attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere le cellule gliali del SNC [20, 21]. Nel SNC, il principale bersaglio cellulare del virus JC è l'oligodendrocita, la cellula che produce la mielina del sistema nervoso centrale. In questa cellula, l'infezione è litica, il che causa una scomparsa delle guaine mieliniche. Questa demielinizzazione, al tempo stesso multifocale (compatibile con la disseminazione ematogena) ed estensiva (che suggerisce una propagazione dell'infezione da cellula a cellula), si traduce in gravi disturbi della conduzione nervosa e in una sofferenza degli assoni denudati, e tutto ciò è responsabile dei sintomi clinici. Sono stati descritti altri bersagli cellulari nel SNC, come gli astrociti [21] e le cellule progenitrici [22], ma le conseguenze della loro infezione sono meno conosciute.

È stato recentemente suggerito che la penetrazione cellulare del virus coinvolgerebbe in particolare il recettore serotoninergico 5HT_{2A}, spiegando l'effetto inibitore della clorpromazina e della clozapina in un modello in vitro di infezione gliale da virus JC [23, 24]. Così, molecole terapeutiche rivolte ai recettori 5HT_{2A} potrebbero rivelarsi interessanti nella prevenzione o nel trattamento della PML.

■ Immunologia dell'infezione da virus JC

Nei soggetti immunocompetenti che sono stati in contatto con il virus JC, si rilevano delle immunoglobuline G (IgG) dirette contro determinati antigeni virali nel sangue e nel liquido cerebrospinale (LCS). Tuttavia, il titolo di questi anticorpi non è modificato nei pazienti immunodepressi affetti da PML, suggerendo che il loro ruolo è poco importante per prevenire la riattivazione e la disseminazione del virus [25]. Il controllo dell'infezione è, viceversa, legato all'immunità cellulare specifica. Il ruolo dei linfociti T citotossici CD8⁺ che riconoscono degli antigeni virali (come l'antigene T o la proteina del capsido VP1) è, probabilmente, determinante per contenere la replicazione intracerebrale del virus JC nei soggetti immunodepressi. La mancata individuazione di questi linfociti T CD8⁺ specifici è generalmente associata a un'evoluzione fatale, mentre la loro persistenza o ricomparsa (per esempio, sotto terapia antiretrovirale) sarebbero associate a un'evoluzione meno grave, in cui i pazienti possono stabilizzarsi e sopravvivere a lungo termine [26, 27].

Nei soggetti con infezione da HIV, la PML insorge con predilezione nei pazienti con un deficit marcato di linfociti T CD4⁺, la cui funzione è di interagire con gli altri protagonisti della risposta immunitaria (cellule presentanti l'antigene e cellule effettrici) e di orchestrare la risposta immunitaria. Secondo il modello del CD4 helper [18, 28], la presenza di una risposta T CD4⁺ antivirus JC sarebbe necessaria per mantenere una risposta T CD8⁺ citotossica ottimale nei confronti delle cellule infettate dal virus JC. Pertanto, in pazienti infettati da HIV, il deficit quantitativo e funzionale dei linfociti T CD4⁺ potrebbe essere all'origine di un'insufficienza del controllo virale da parte dei T CD8⁺. Viceversa, il ripristino sotto trattamento antiretrovirale di un'immunità T CD4⁺ specifica si accompagnerebbe alla ricomparsa di una risposta T CD8⁺ specifica efficace in grado di bloccare la replicazione intracerebrale del virus JC, portando a un'evoluzione più favorevole [18].

■ Anatomia patologica

Una volta conclamata, la PML è caratterizzata da zone di demielinizzazione che interessano la sostanza bianca sovra- e/o infratentoriale in modo spesso bilaterale ma asimmetrico. La lesione avrebbe più spesso sede nella sostanza bianca parieto-occipitale. Nel corso delle PML associate all'HIV/AIDS, non sono rare lesioni dei nuclei grigi centrali, degli emisferi cerebellari o del tronco cerebrale, ed è stata anche osservata una lesione limitata della giunzione cortico-sotto-corticale o della corteccia [29]. Le lesioni sono spesso confluenti, con limiti netti e di dimensioni variabili e non esercitano alcun effetto massa. Sono destruenti e necrotiche in fase avanzata. Le colorazioni della mielina confermano la demielinizzazione importante. È presente una gliosi astrocitaria e alcuni astrociti hanno un aspetto ipertrofico, "mostruoso", con nucleo ipercromatico. Alla periferia delle lesioni, gli oligodendrociti sopravvissuti presentano inclusioni nucleari basofile, testimonianza dell'infezione di queste cellule da parte del virus JC, infezione che può essere evidenziata mediante immunomarcatura, ibridazione in situ o microscopia elettronica [30, 31]. Sono, talvolta, presenti una reazione infiammatoria linfocitaria moderata e un infiltrato macrofagico.

■ Epidemiologia

Prima dell'epidemia di HIV/AIDS, la PML era nota per essere associata a malattie responsabili di un declino dell'immunità cellulare, come le sindromi linfoproliferative, o a patologie sistemiche gravi trattate con immunosoppressori: neoplasie, sarcomi, lupus eritematoso sistemico e trapianti d'organo. Nel 1984, Brooks e Walker avevano identificato 230 casi nella letteratura, insorti, nel 95% dei casi, su un terreno di immunodepressione identificato. Tra questi pazienti, il 62% presentava una sindrome linfoproliferativa, mentre solo il 3% era affetto

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8683403>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8683403>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)