

# Ambiente di vita e sclerosi multipla: ipotesi e certezze

**Cristina Frittelli**

*UOC Neurologia, Dipartimento delle Specialità Mediche, Area Omogenea delle Malattie Cardio e Cerebrovascolari, Azienda USL Toscana Nordovest, Ospedale "F. Lotti" - Pontedera (PI)*

Che ci sia una relazione tra le malattie neurologiche e i fattori ambientali è cosa nota, ancor più se si tratta di sclerosi multipla. La sclerosi multipla (SM) è una malattia autoimmune complessa mediata da linfociti T, caratterizzata da processi di demielinizzazione a carico del sistema nervoso centrale, la cui incidenza e prevalenza stanno incrementando nel mondo, rendendola una vera e propria sfida per la salute pubblica.

È ampiamente documentato che la genesi della sclerosi multipla sia eterogenea, legata alla compartecipazione di fattori genetici ed ambientali, anche se più recentemente, nonostante l'evidenza di studi di suscettibilità genetica, specie a carico del sistema maggiore di istocompatibilità, per un numero considerevole di soggetti geneticamente suscettibili sembrano giocare un ruolo decisivo nel manifestarsi della patologia fattori non genetici e potenzialmente modificabili: infezioni virali (specialmente virus di Epstein-Barr) potrebbero attivare fenomeni di mimetismo molecolare, mentre nelle parassitosi (specialmente da elminti), stabilendosi un equilibrio duraturo con l'ospite, verrebbe favorito il rilascio di citochi-

ne anti-infiammatorie e l'espansione di popolazioni cellulari B e T regolatorie, tanto che in vari studi su animali vi sarebbero risultati positivi dell'uso di elminti come possibile terapia per la SM. Meno forti, al momento, sono le evidenze legate agli stili di vita modificabili, specialmente a riguardo di fumo di sigaretta, sale, alcool, caffeina e indice di massa corporea (BMI), mentre stanno trovando conferme crescenti le evidenze che trovano protagonista il microbiota intestinale: infatti è stato dimostrato come la flora intestinale commensale, in assenza di agenti patogeni, sia essenziale per innescare processi autoimmuni, portando ad una patologia autoimmune guidata da cellule T CD4+ mielina-specifiche.

Nonostante la distribuzione eterogenea della demielinizzazione, con conseguente estrema variabilità di sintomi autonomici, motori, sensitivi e cognitivi, una caratteristica che comunque accomuna la quasi totalità dei soggetti affetti da SM è la loro sensibilità alla temperatura, tanto che un incremento della temperatura corporea determinato dall'esercizio fisico o dall'ambiente esterno può esacerba-

re temporaneamente i sintomi di malattia. La sensibilità alla temperatura nella sclerosi multipla è dovuta primariamente al rallentamento o al blocco della conduzione nervosa legato al cambiamento della temperatura all'interno del sistema nervoso centrale stesso; anche cambiamenti della temperatura cutanea possono contribuire all'esacerbazione dei sintomi (ad esempio, durante esposizione solare oppure in caso di elevata temperatura esterna) ed è ampiamente noto l'impatto delle variazioni della temperatura - specialmente il suo incremento - sui sintomi autonomici (funzione termoregolatoria e cardiovascolare) e motori (*fatigue*). Il peggioramento dei sintomi della SM o la comparsa di nuovi sintomi con l'incremento della temperatura corporea erano già stati descritti da Uhtoff nel 1890 e studi successivi hanno dimostrato come la sensibilità alla temperatura della patologia si verifici anche in situazioni di riduzione della temperatura stessa: molteplici sono le giustificazioni neurofisiologiche di tali fenomeni, anche se le più accreditate imputano al calore e al freddo il determinarsi di blocchi di conduzione

nelle zone demielinizzate, con conseguente blocco del potenziale d'azione; tanto più la fibra risulta demielinizzata, tanto più sarebbe sensibile a blocchi di conduzione nervosa per piccoli incrementi o riduzioni della temperatura corporea. Lo stesso decorso di malattia è noto presentare delle variazioni con i passaggi stagionali: l'esordio e le ricadute della sclerosi multipla si collocano preferenzialmente nei mesi che susseguono alla stagione invernale mentre, generalmente, con i climi temperati si osserva una maggiore stabilità di malattia ed una migliore qualità di vita dei soggetti. Nell'ultima decade si è assistito, sulla base di queste osservazioni di popolazione, ad un crescente interesse per la vitamina D, vitamina liposolubile la cui espressione recettoriale è stata rilevata sulla maggiore parte delle cellule del sistema immunitario e nel sistema nervoso centrale. L'aggiunta *in vitro* di vitamina D a cellule presentanti l'antigene determina un'inibizione dell'espressione di superficie di antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità, con riduzione della stimolazione di cellule T, ed inoltre inibisce la produzione delle citochine delle cellule Th1 a favore di quelle delle cellule Th2. Anche la geografia, pertanto, ha un ruolo

nell'incidenza della sclerosi multipla: è infatti noto che l'incidenza di tale patologia aumenti progressivamente man mano che ci si allontana dall'equatore e si ipotizza che la latitudine entri in causa, riflettendo ancora una volta i valori di esposizione solare ai raggi UV e quindi i livelli di vitamina D; alle latitudini più alte, infatti, l'insolazione è di minore intensità rispetto alle latitudini più basse, e recenti metanalisi hanno supportato questo "gradiente latitudine" nella prevalenza della malattia. Oltre una certa latitudine, infatti, vi è una insolazione UV inadeguata a stimolare la sintesi della vitamina D nei mesi invernali; a ciò si aggiunge un documentato effetto immunosoppressivo diretto dei raggi ultravioletti, che recentemente hanno dimostrato efficacia nel sopprimere modelli sperimentali di encefalite autoimmune. Alla luce di quanto sopra, pertanto, si può intuire come anche il mese di nascita di un soggetto possa essere legato a maggiore o minore rischio di sviluppare la patologia, riflettendo in generale il carico di vitamina D e di esposizione solare ricevuta durante la gestazione: soggetti nati in autunno (le cui madri quindi erano esposte alla luce solare estiva) hanno un ridotto rischio di sviluppare sclerosi multipla, mentre

soggetti nati in primavera e per i quali la gravidanza si è protratta nel periodo invernale, riflettendo un ridotto livello di vitamina D nel periodo prenatale, hanno un rischio maggiore. Alcuni Autori suggeriscono, comunque, che il mese di nascita sia importante unicamente in Paesi nei quali vi è un'alta incidenza di malattia, mentre questo effetto si osserverebbe difficilmente in Paesi con esposizione solare ottimale. Sono state addirittura dimostrate differenze nell'incidenza di malattia tra popolazioni costiere e popolazioni residenti in ambienti continentali: si suppone, relativamente a ciò, che anche fattori alimentari entrino in causa, sottolineando come un'alimentazione più ricca di olio di pesce sarebbe protettiva contro lo svilupparsi della malattia (l'assunzione di pesce tre o più volte alla settimana durante l'infanzia e l'adolescenza sembrerebbe protettivo nei confronti dello sviluppo della patologia). È ovvio comunque che, indipendentemente da quanto detto prima, i livelli di vitamina D dipendono anche dallo stile di vita e dall'alimentazione, aspetti che in molti studi di popolazione avrebbero rappresentato un limite per il non essere stati sufficientemente tenuti in considerazione ■

## Lecture consigliate

- Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(4):329-35.
- Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, et al; 2016ECTRIMS Focused Workshop Group. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult Scler*. 2017 Jan 6;1352458516686847.
- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599-612.
- Christogianni A, Bibb R, Davis SL, et al. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: an overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)*. 2018;5(3):208-223.
- Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case-control study. *BMC Med*. 2012;10:69.
- Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(4):427-32.
- Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5.
- Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):727-39.
- Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*. 2008;194(1-2):7-17.
- Tremlett H, Zhu F, Ascherio A, Munger K. Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(14):e1191-e1199.
- Uthoff W. Untersuchungen über die bei der multiplen herdsklerose vorkommenden augenstörungen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1890;21:55-116, 303-410.
- van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003;327(7410):316.