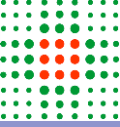


Barriera emato-encefalica e le sue anomalie nella neuroimmunologia

Enrico Fainardi

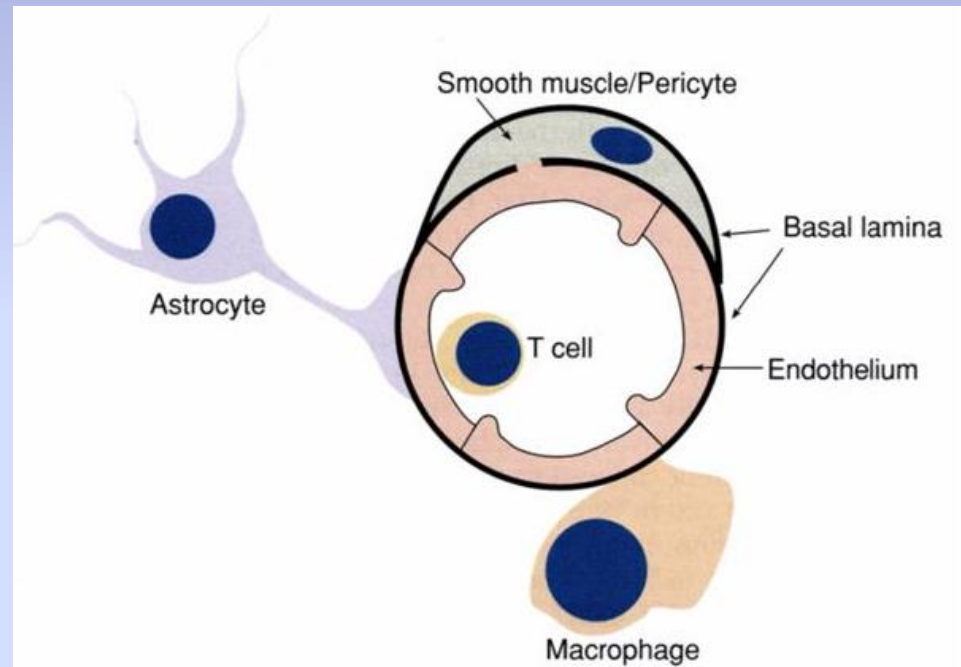
Unità Operativa di Neuroradiologia, Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Arcispedale S. Anna, Ferrara

La barriera emato-encefalica



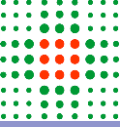
La *barriera emato-encefalica* (B-B-B = blood-brain-barrier) è una unità morfo-funzionale che:

a) isola il liquido cerebro-spinale (LCS) ed il tessuto nervoso dalla circolazione ematica regolando attivamente ed in modo selettivo gli scambi di sostanze e cellule fra sangue e parenchima cerebrale e fra sangue e LCS



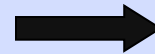
b) mantiene la delicata omeostasi chimico-fisica del LCS

La barriera emato-encefalica

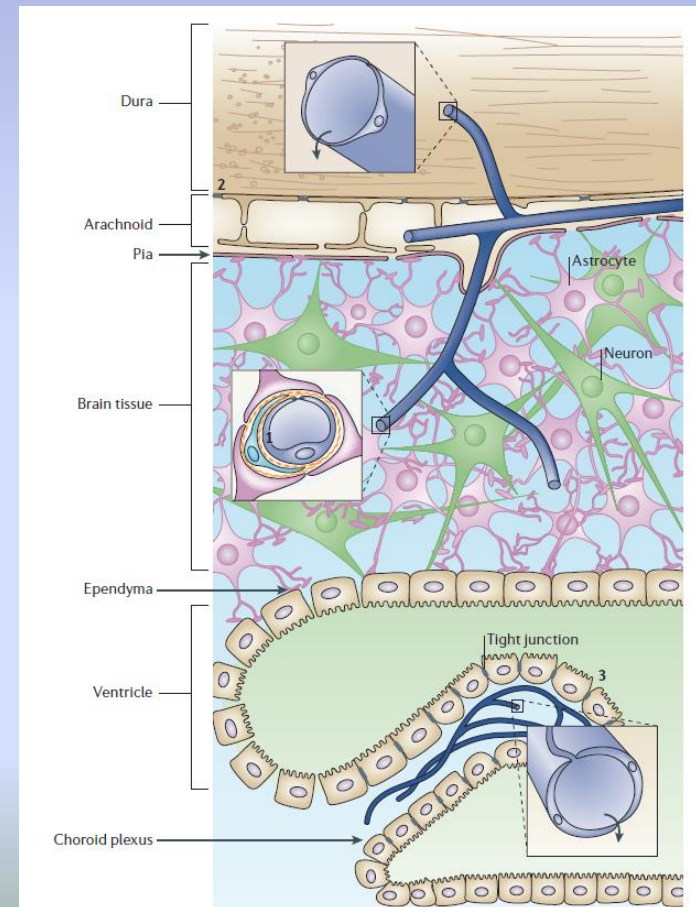
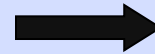


Esistono due tipi di B-B-B, entrambi in equilibrio chimico-fisico fra loro e con il liquido interstiziale che si trova negli spazi intercellulari del parenchima cerebrale:

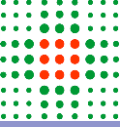
1) La barriera emato-encefalica (B-B-B) vera e propria, disposta fra sangue e cervello



2) La barriera emato-liquorale (B-CSF-B = blood-cerebrospinal fluid-barrier), localizzata fra sangue e LCS



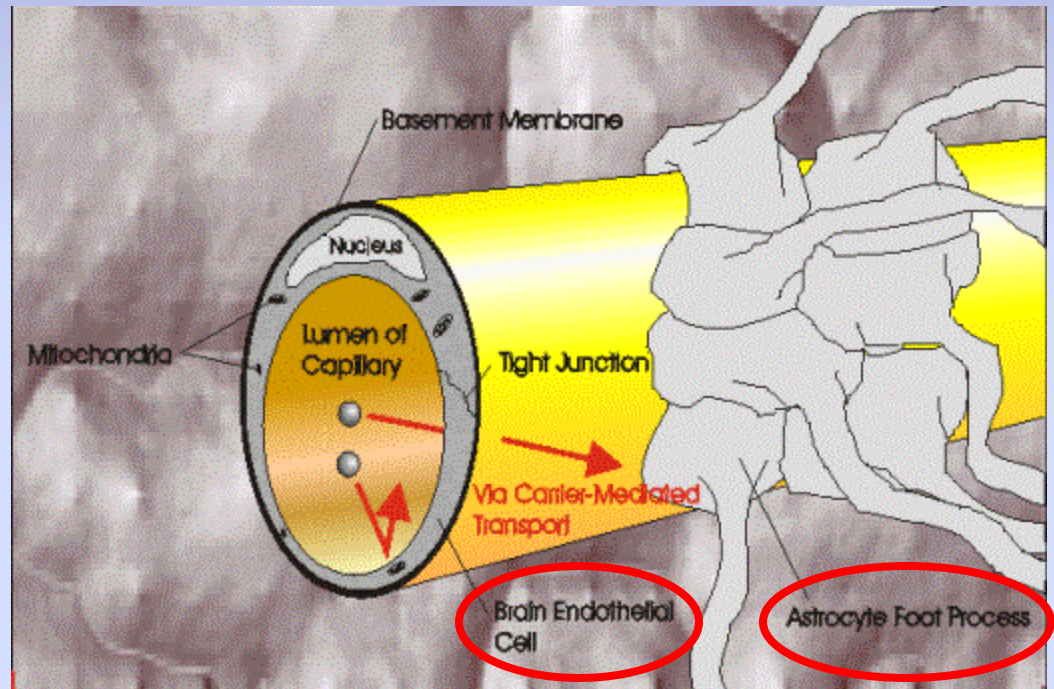
La barriera emato-encefalica



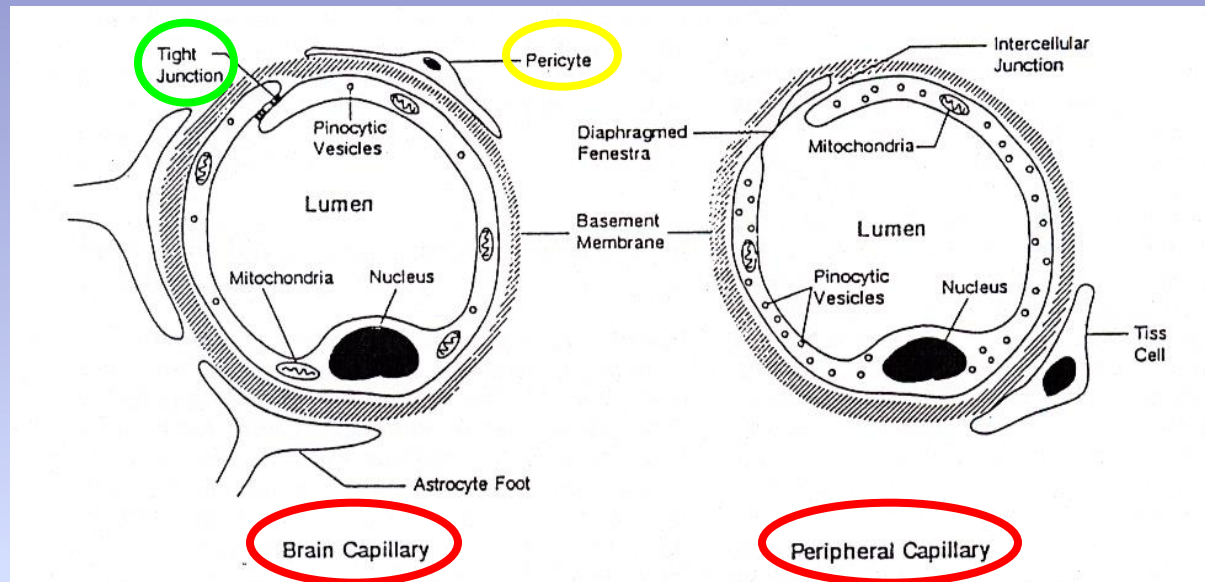
La *barriera emato-encefalica* (B-B-B) è composta anatomicamente da:

- la parete dei capillari cerebrali

- i piedi perivascolari degli astrociti



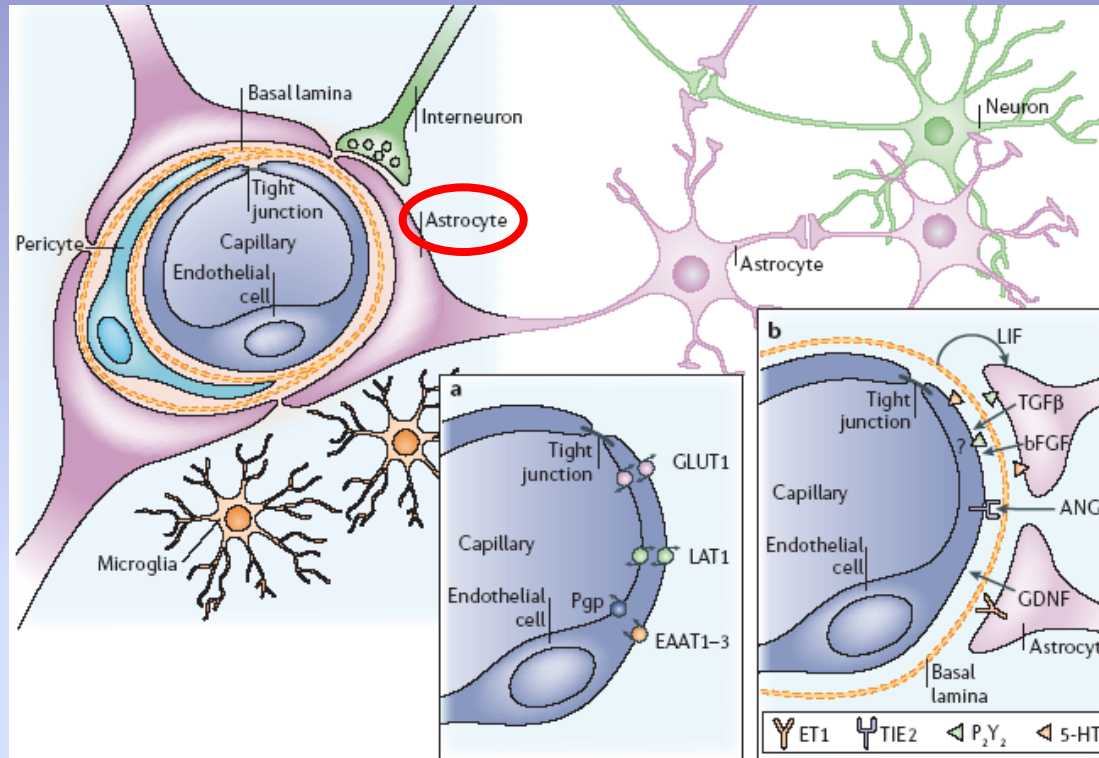
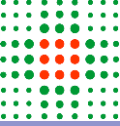
La barriera emato-encefalica



I *capillari cerebrali* differiscono anatomicamente da quelli periferici sistemici perché sono composti da:

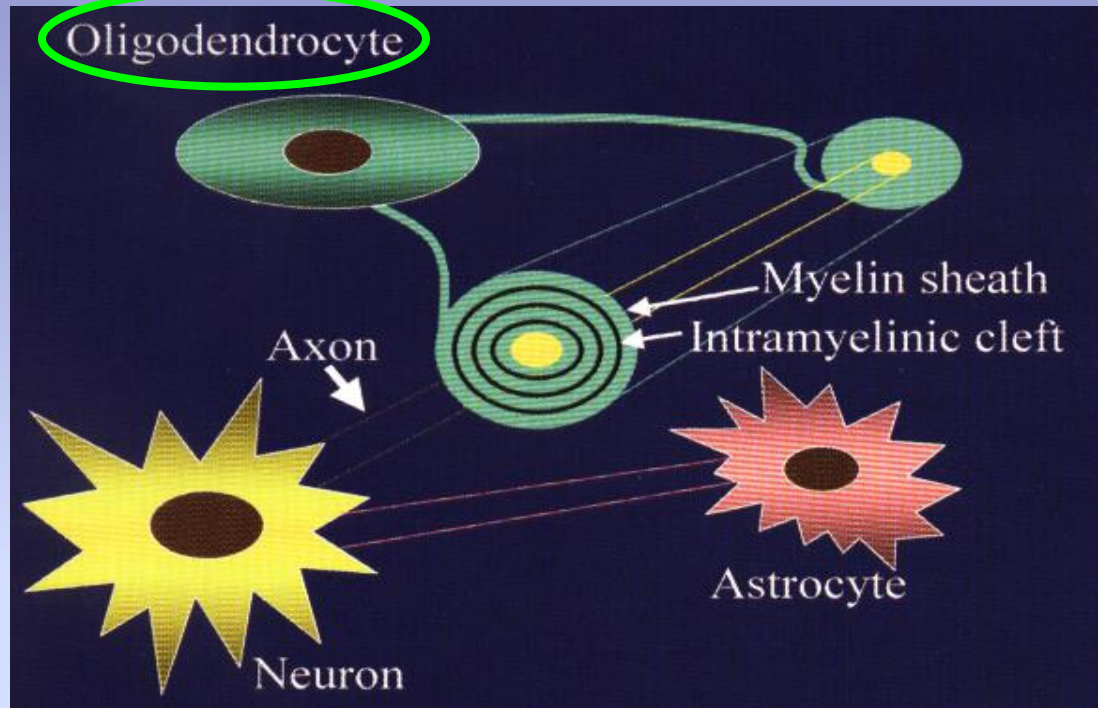
- le cellule dell'endotelio capillare provviste di giunzioni serrate che impediscono la libera diffusione dei soluti e circostante membrana basale
- i periciti, cellule contrattili separate dalla membrana basale mediante una matrice extracellulare di collagene

La barriera emato-encefalica



I piedi o processi astrocitari perivascolari (glia limitans) sono delle espansioni degli astrociti, cellule di supporto strutturale per il tessuto nervoso che, come le altre cellule gliali, si dispongono negli spazi compresi fra i neuroni ed i loro prolungamenti (assoni e dendriti)

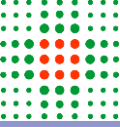
La barriera emato-encefalica



Gli astrociti presiedono anche ad altre funzioni fra cui il processo di riparazione cicatriziale del danno tissutale

Insieme agli oligodendrociti, le cellule deputate alla formazione della guaina mielinica, formano la macroglia

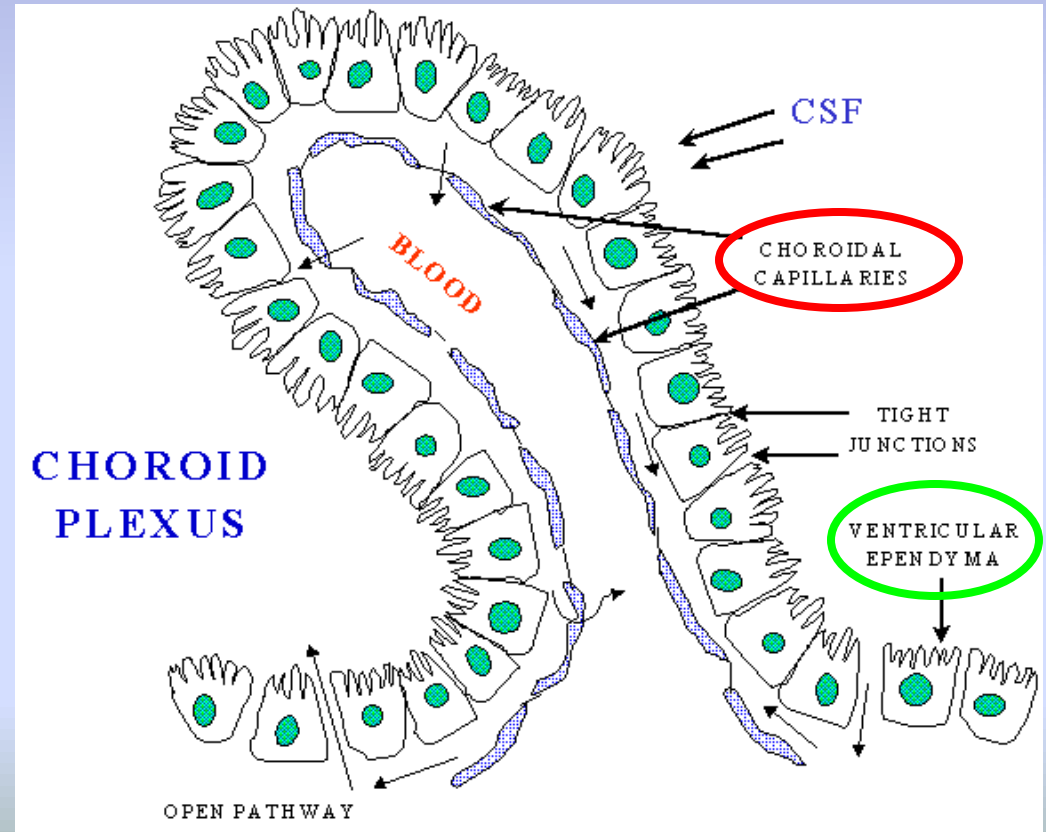
La barriera emato-liquorale



La *barriera emato-liquorale* (B-CSF-B) è situata a livello dei plessi corioidei e, pertanto, è composta anatomicamente da:

- la parete dei capillari corioidei

- le cellule dell'epitelio corioideo

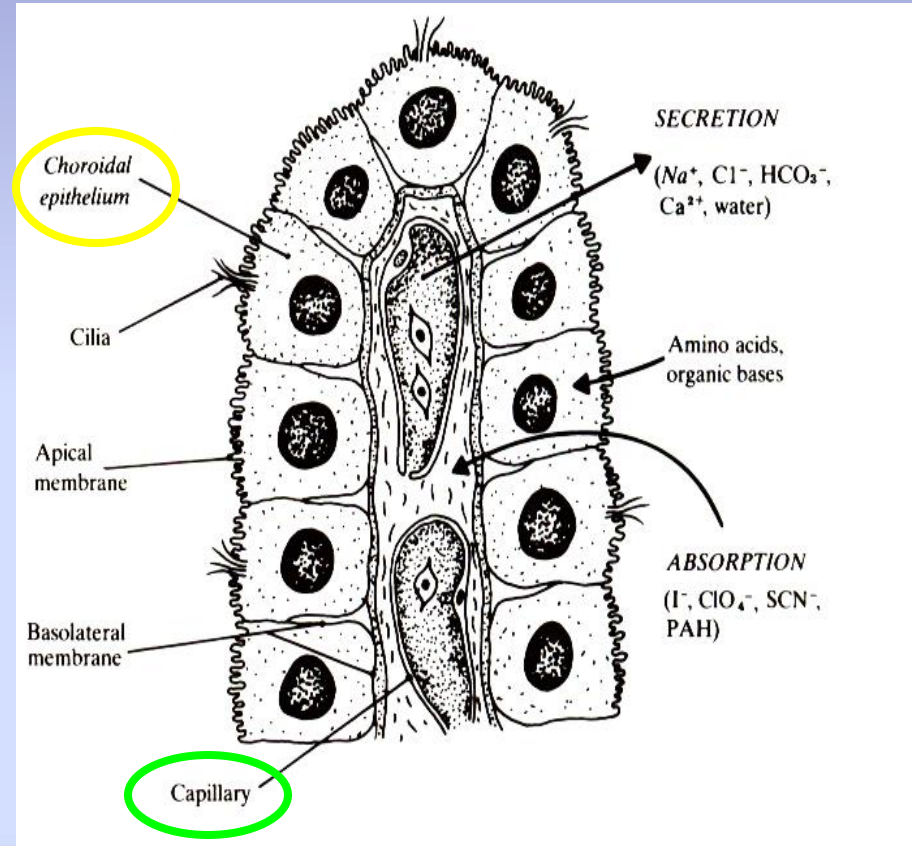


La barriera emato-liquorale

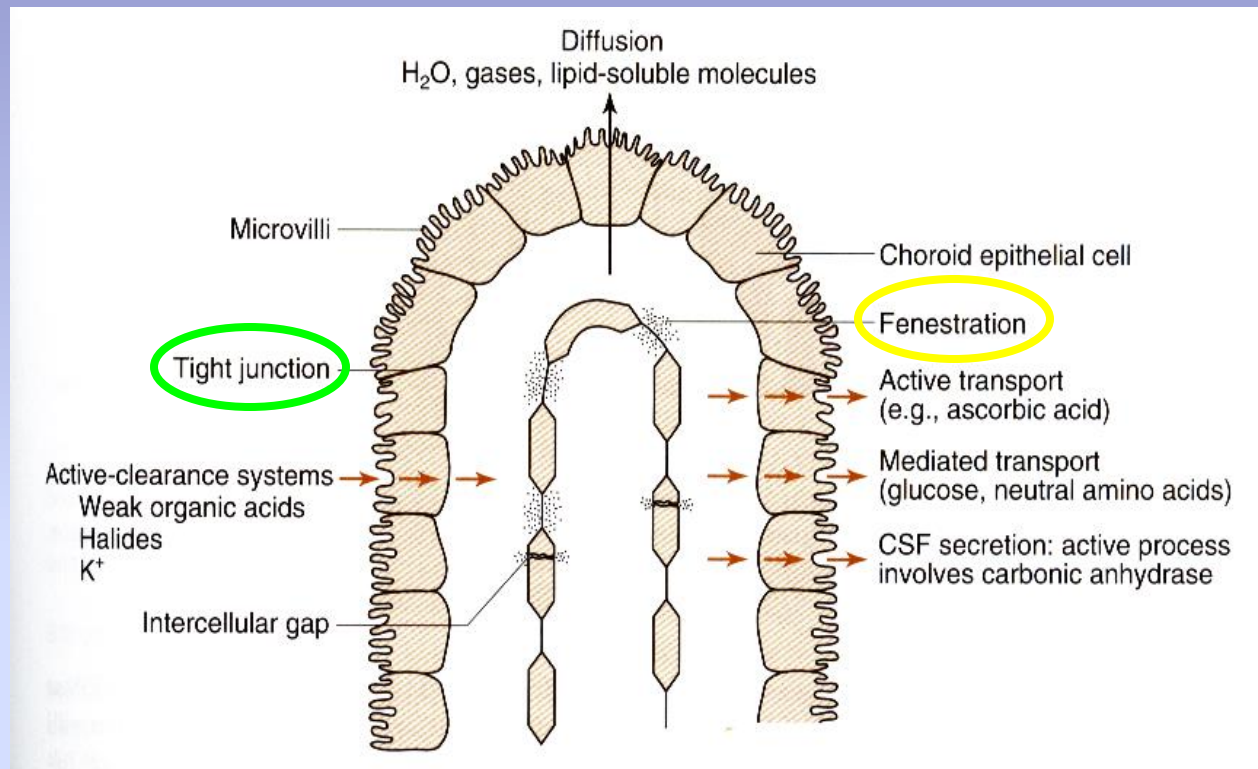
I *plessi corioidei* sono formati da villi corioidei, ciascuno dei quali è costituito da:

1) Un asse vascolare, il capillare corioideo, che origina dai rami terminali delle arterie corioidee

2) Un monostrato di cellule cilindriche, l'epitelio corioideo, che deriva dall'ependima, l'epitelio che riveste l'interno delle pareti ventricolari

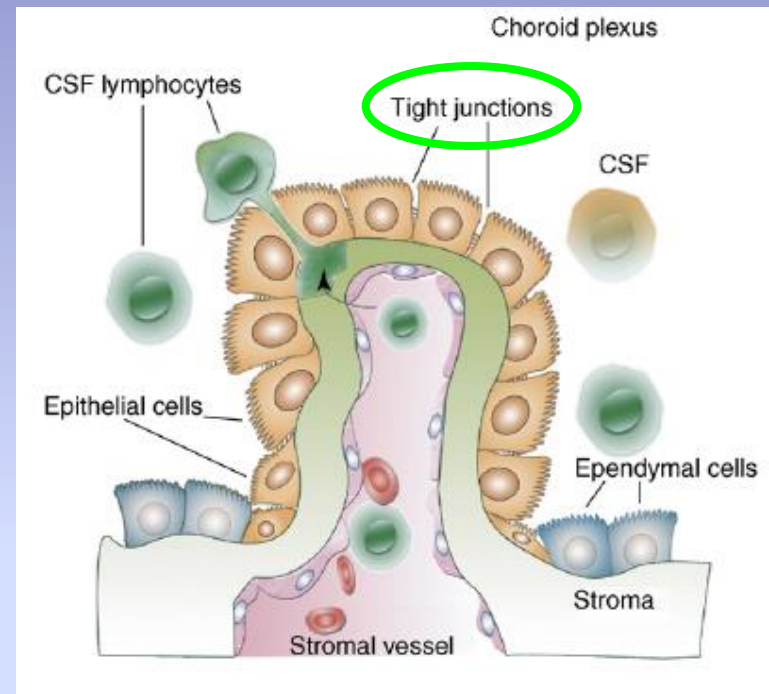
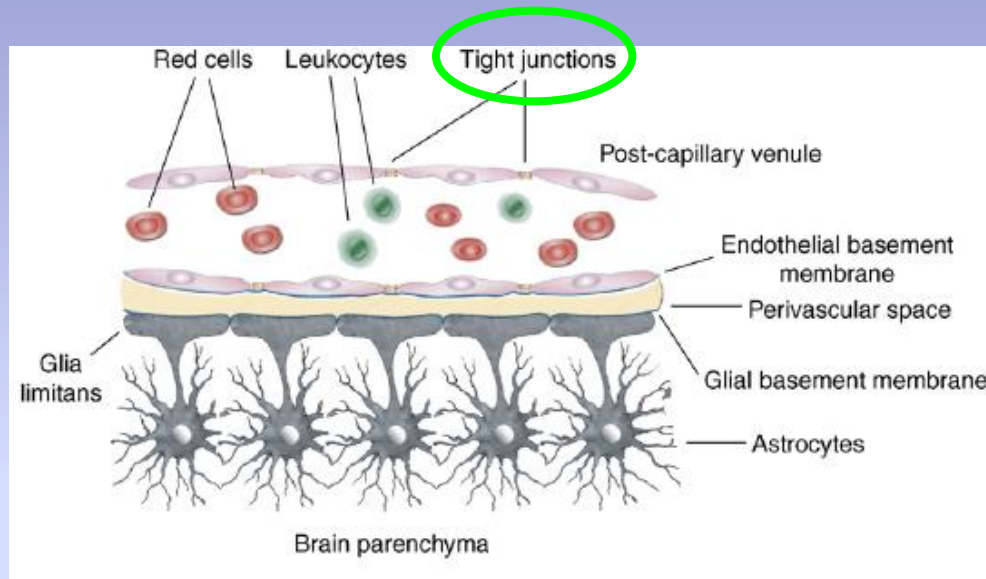
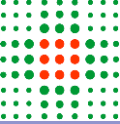


La barriera emato-liquorale



Mentre i capillari corioidei sono fenestrati, a livello dell'epitelio corioideo sono presenti giunzioni serrate che limitano la libera diffusione dei soluti dal sangue al LCS e mantengono in questo modo l'omeostasi chimico-fisica del LCS

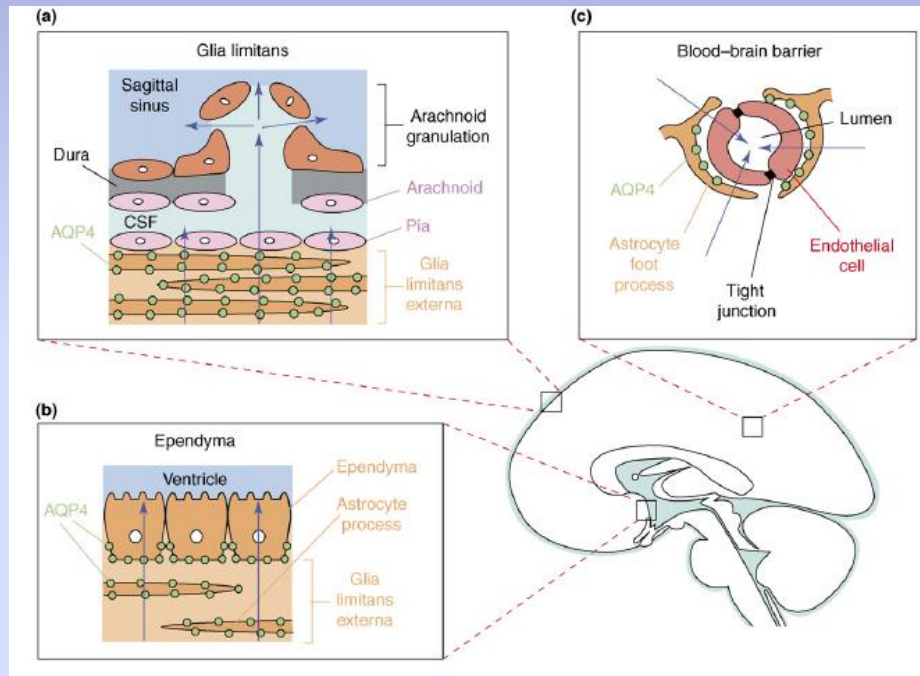
Le barriere sono diverse?



Dal punto di vista funzionale, entrambe le barriere (B-B-B e B-CSF-B) sono rappresentate dalle *giunzioni serrate* che, come abbiamo visto, limitano selettivamente il transito di sostanze dal compartimento ematico (plasmatico o sistemico) a quello liquorale e cerebrale (intratecale) sia a livello dei capillari cerebrali che dell'epitelio corioideo

La barriera come concetto unificato

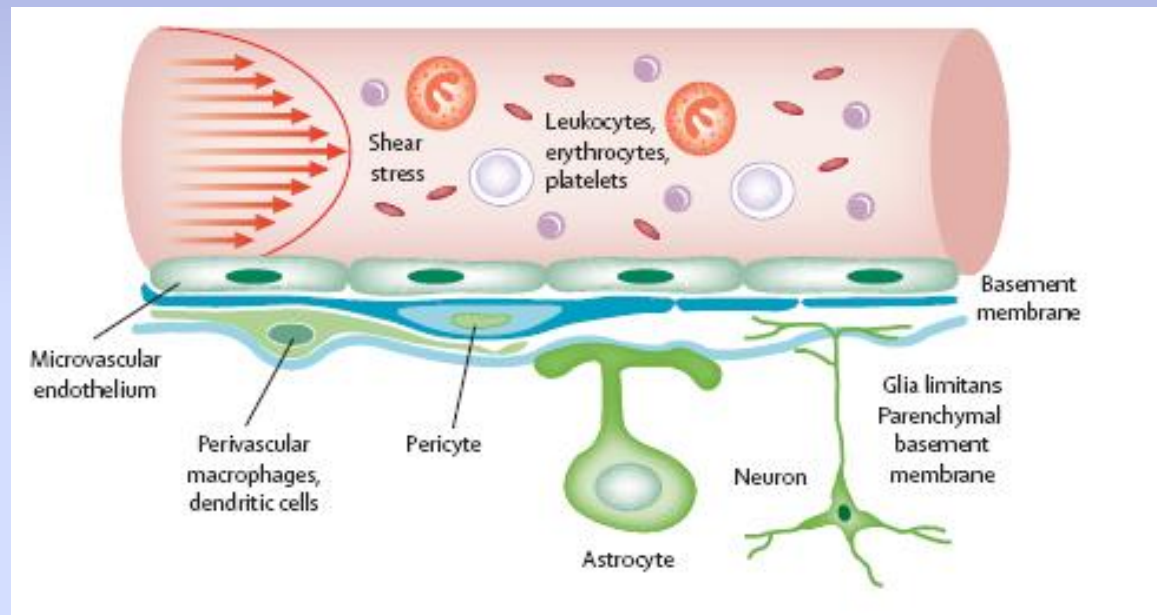
Poiché entrambe le barriere sono in equilibrio chimico-fisico fra loro e sono funzionalmente sovrapponibili, la distinzione fra B-B-B e B-CSF-B è oggi considerata superflua



Pertanto, per indicare il sistema funzionale che separa il sangue dal LCS e dal tessuto nervoso attualmente viene utilizzato prevalentemente il termine *barriera emato-encefalica* (**B-B-B**)

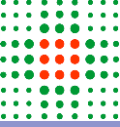
La barriera emato-encefalica

La B-B-B restringe selettivamente il trasferimento di *sostanze (ioni, glucosio, proteine)* dal sangue al LCS ed al tessuto nervoso



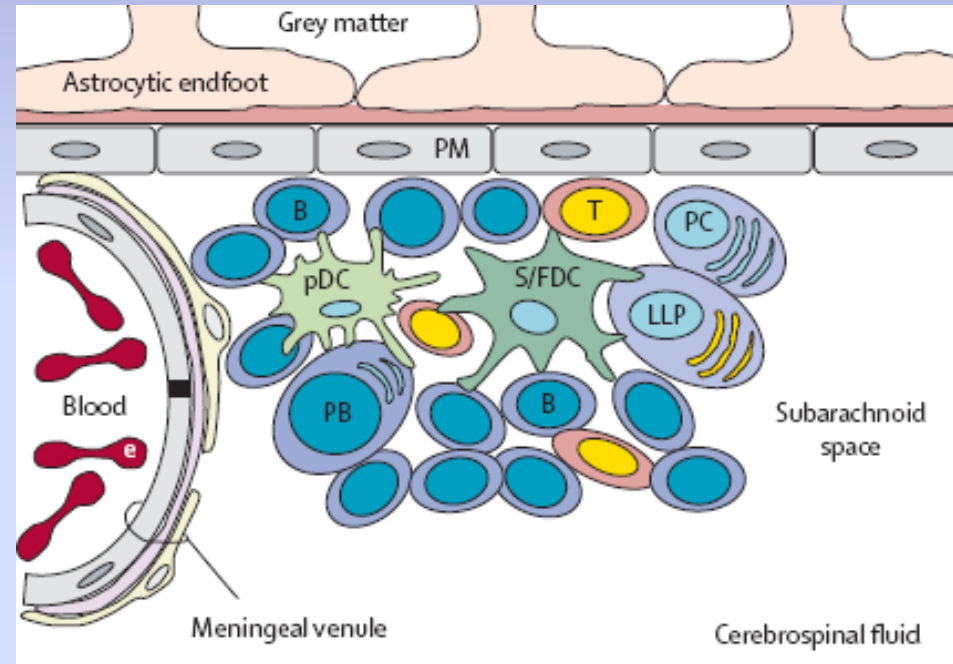
La B-B-B, quindi, esercita la funzione di “filtro biologico”

La barriera emato-encefalica

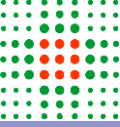


In particolare, nell'ambito delle proteine, la B-B-B regola il transito intratecale delle *immunoglobuline o anticorpi* che rappresentano il meccanismo effettore della risposta immunitaria umorale

Inoltre, la B-B-B controlla il passaggio intratecale dei *macrofagi e dei linfociti T e B* e, cioè, delle cellule che partecipano alle reazioni immunitarie cellulare e umorale



La B-B-B esercita anche la funzione di “filtro immunologico”



Le proteine liquorali

Complessivamente, quasi tutte le proteine liquorali derivano dal plasma ed attraversano la B-B-B mediante un meccanismo di *diffusione passiva secondo gradiente di concentrazione* e, cioè, passano dal compartimento in cui sono più concentrate (sangue) a quello in cui sono meno concentrate (LCS)

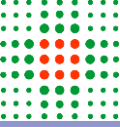
1) Albumina

2) Alfa globuline (Alfa₁ = antitripsina; Alfa₂ = eritropoietina)

3) Beta globuline (beta₁ tranferrina, plasminogeno, complemento)

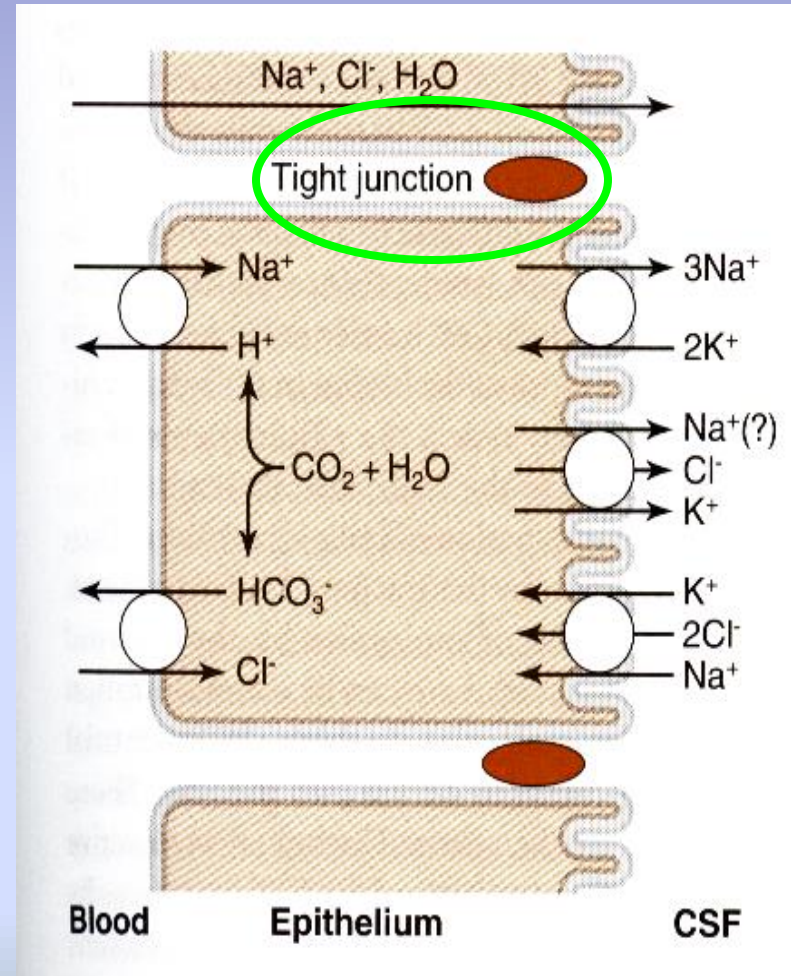
4) Gamma globuline (immunoglobuline: IgG, IgM, IgA)

Le proteine liquorali

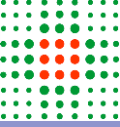


La B-B-B controlla il passaggio di proteine dal compartimento sistemico a quello liquorale mediante le giunzioni serrate che limitano il transito di proteine secondo gradiente di concentrazione dal sangue, dove sono più concentrate, al LCS, dove sono meno concentrate

In questo modo la B-B-B mantiene costante il gradiente di concentrazione sangue-LCS delle proteine e, quindi, mantiene costante la concentrazione delle proteine liquorali

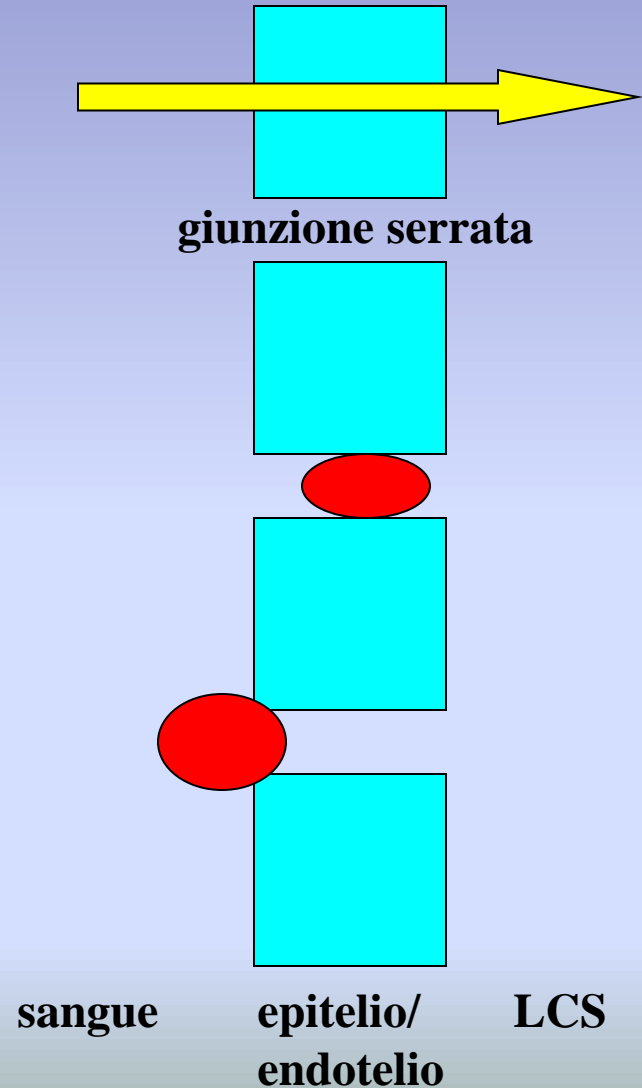


Le proteine liquorali

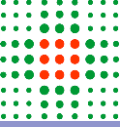


La concentrazione delle proteine liquorali è inversamente proporzionale alla loro *grandezza molecolare*

Le proteine di minori dimensioni (albumina ed IgG) passano più facilmente attraverso le giunzioni serrate rispetto a quelle di dimensioni maggiori (IgM)

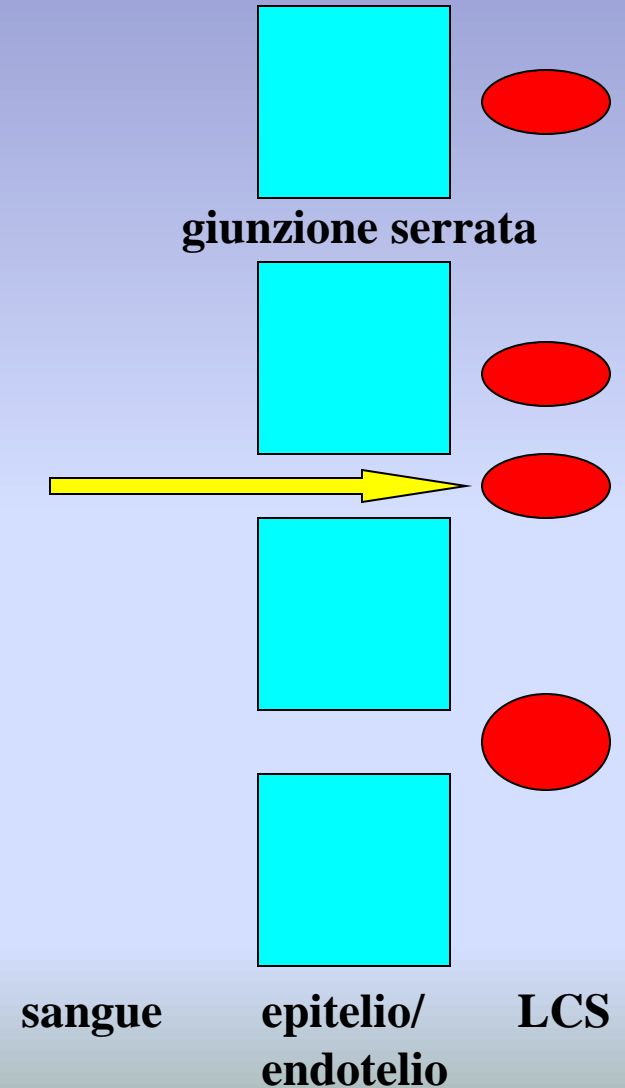


Le proteine liquorali



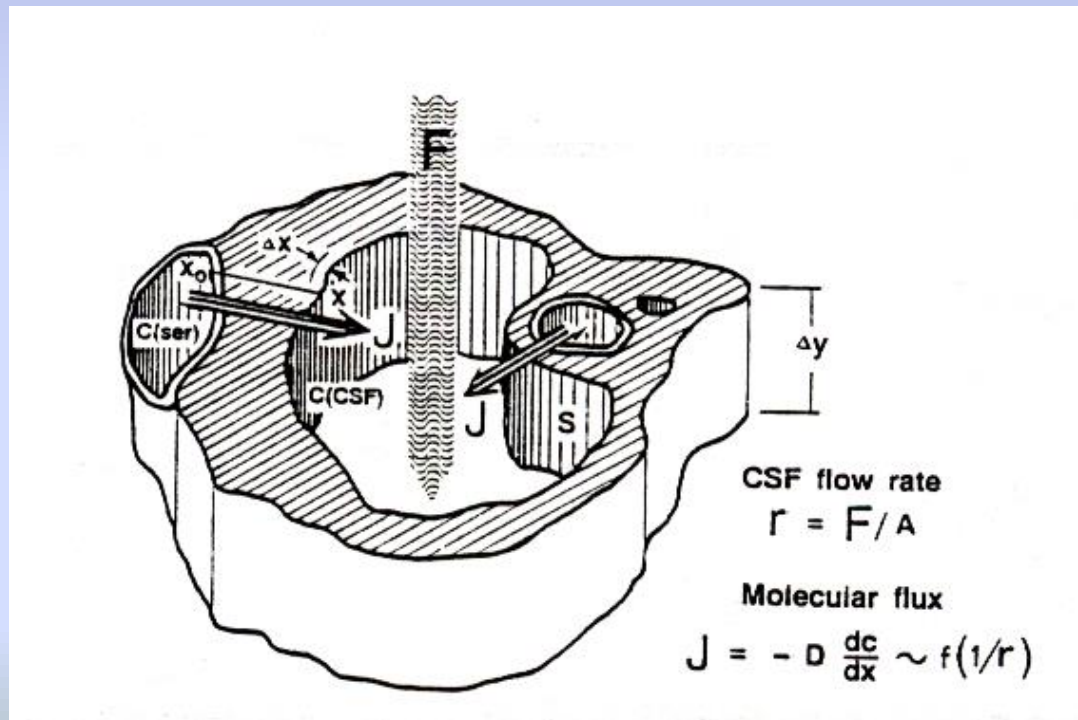
Pertanto, le proteine più piccole saranno più concentrate nel LCS rispetto a quelle più grandi

Ne deriva che il *rapporto sangue/LCS* è 200:1 per l'albumina, 500:1 per le IgG e 3000:1 per le IgM

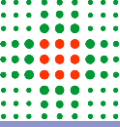


Le proteine liquorali

La concentrazione delle proteine liquorali è inversamente proporzionale alla velocità del flusso liquorale poiché aumenta se la velocità del flusso liquorale diminuisce e, viceversa, diminuisce se la velocità del flusso liquorale aumenta

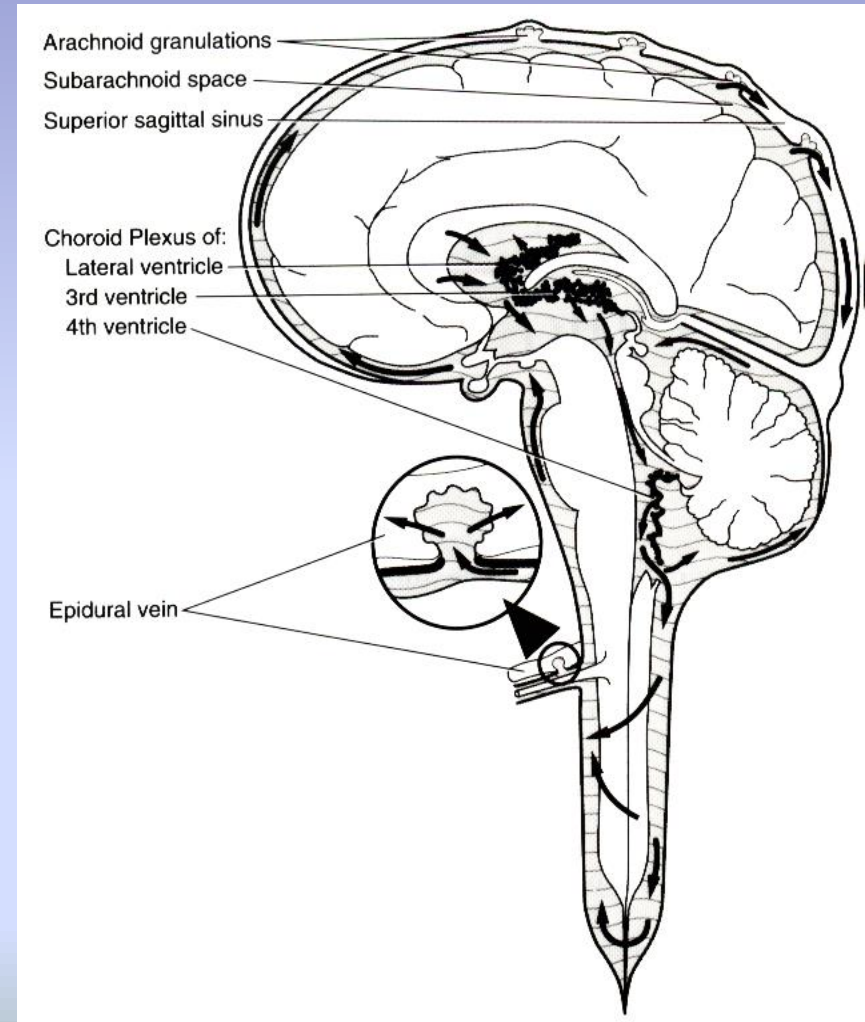


Le proteine liquorali



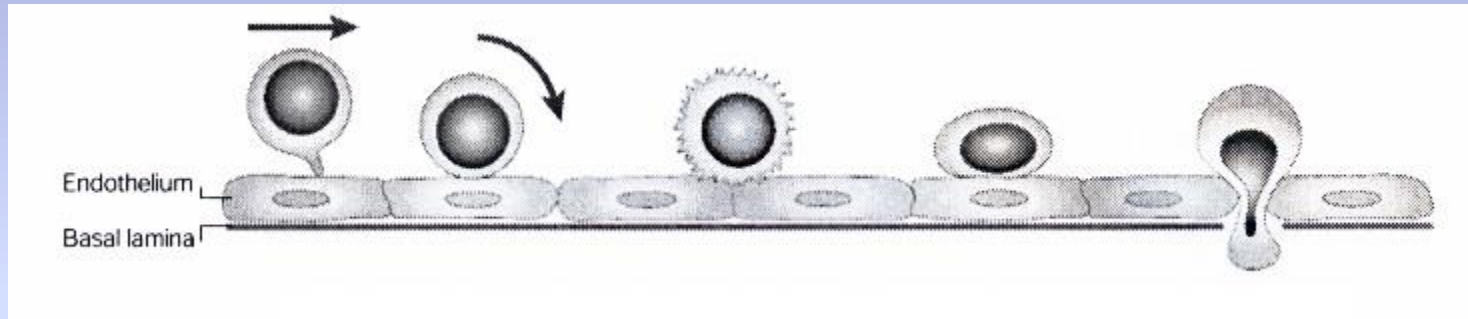
Ne consegue che la concentrazione proteica è maggiore nel LCS lombare, dove il flusso liquorale è più lento, e minore nel LCS ventricolare, dove il flusso liquorale è più veloce

Esiste, quindi, un *gradiente di concentrazione rostro-caudale* per le proteine liquorali



Il traffico linfocitario

In *condizioni normali*, e cioè in assenza di infiammazione, una piccola quantità di linfociti T penetra in sede intratecale attraverso la B-B-B utilizzando 3 differenti percorsi:

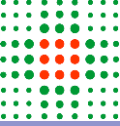


1) dal sangue al LCS

2) dal sangue agli spazi subaracnoidei

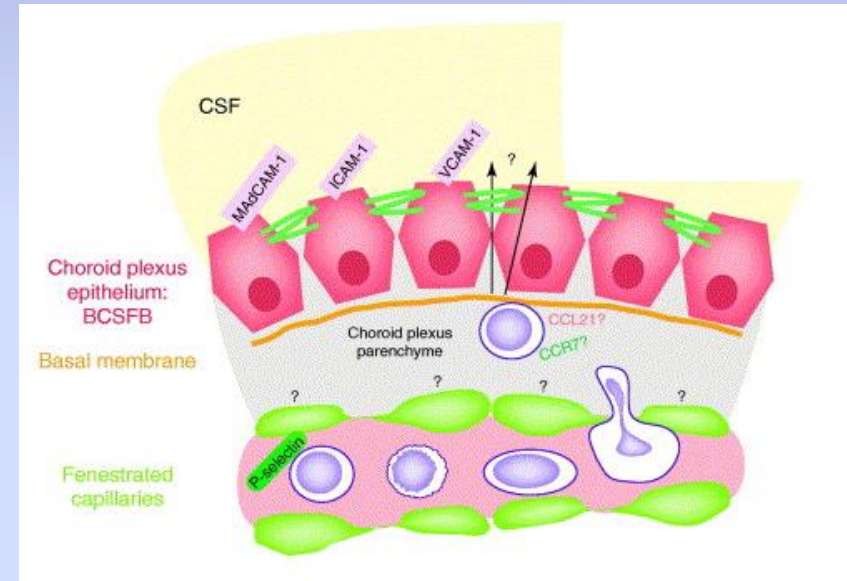
3) dal sangue al parenchima

Il traffico linfocitario

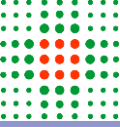


L'ingresso dei linfociti T all'interno del compartimento intratecale *dal sangue al LCS* è attualmente ritenuta la principale via di entrata delle cellule T in condizioni fisiologiche e consiste:

nel passaggio delle cellule T attraverso le cellule fenestrate dell'endotelio dei capillari e quelle specializzate dotate di giunzioni strette dell'epitelio dei plessi corioidei della B-CSF-B che quindi penetrano nel LCS

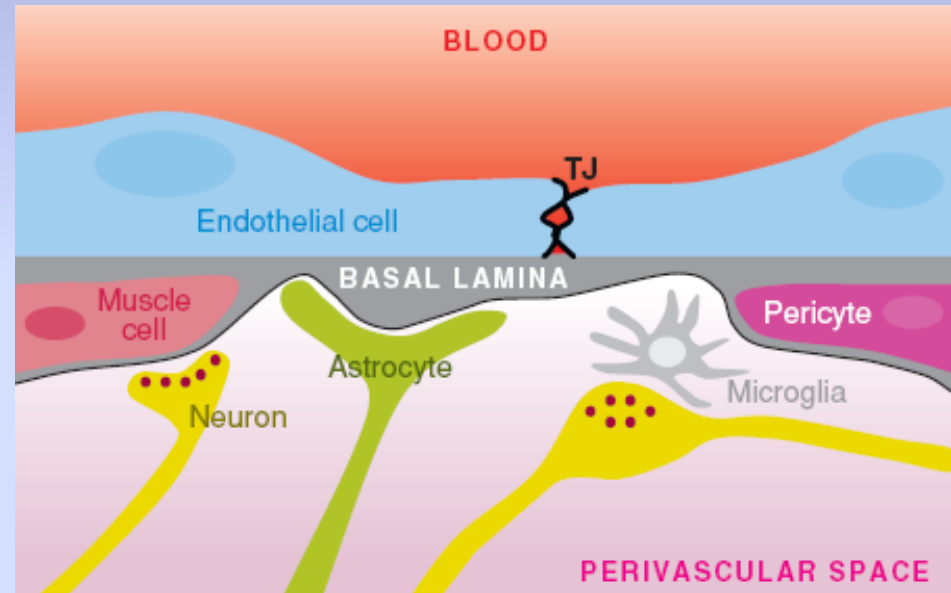


Il traffico linfocitario

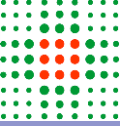


La migrazione dei linfociti T all'interno del SNC *dal sangue agli spazi subaracnoidei* è rappresentata:

dal passaggio delle cellule T attraverso le giunzioni strette dell'endotelio delle venule post-capillari disposte sulla superficie piale che quindi raggiungono gli spazi perivascolari e subaracnoidei

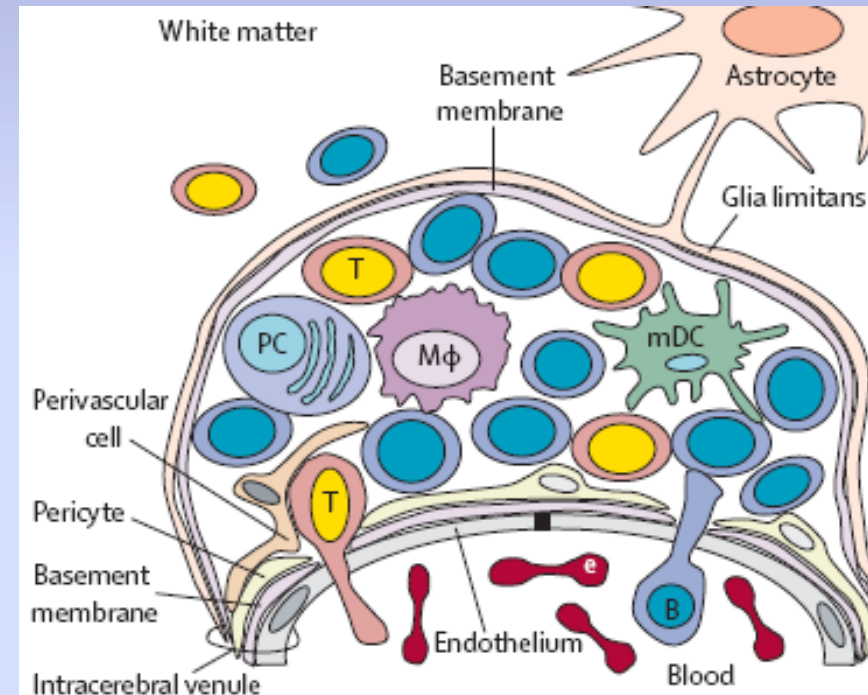


Il traffico linfocitario

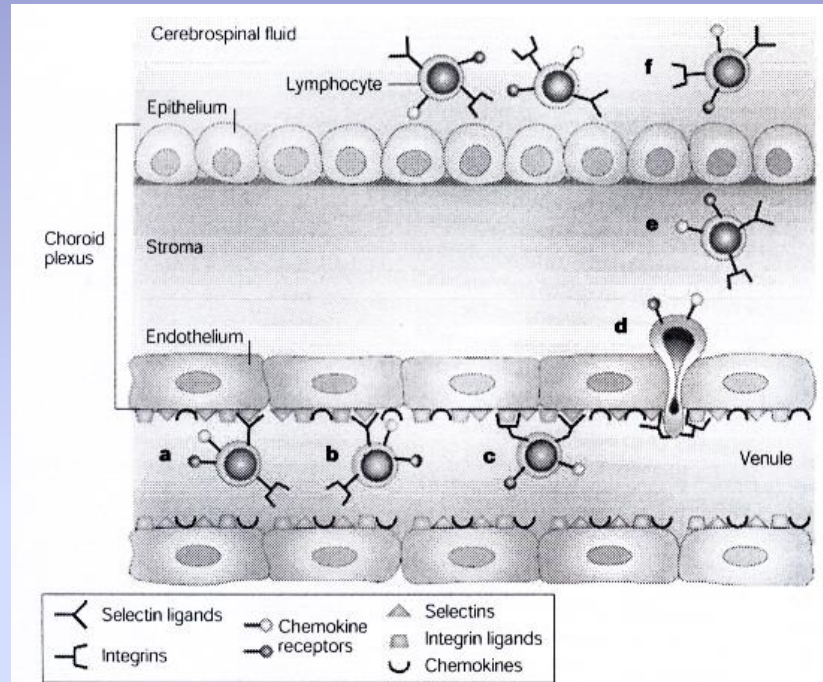


La penetrazione dei linfociti T all'interno del SNC *dal sangue al tessuto cerebrale* è costituita:

dal passaggio delle cellule T attraverso le cellule fenestrate dell'endotelio delle venule post-capillari e poi lungo gli spazi subaracnoidei e perivascolari che quindi accedono al parenchima superando la B-B-B

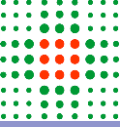


Il traffico linfocitario



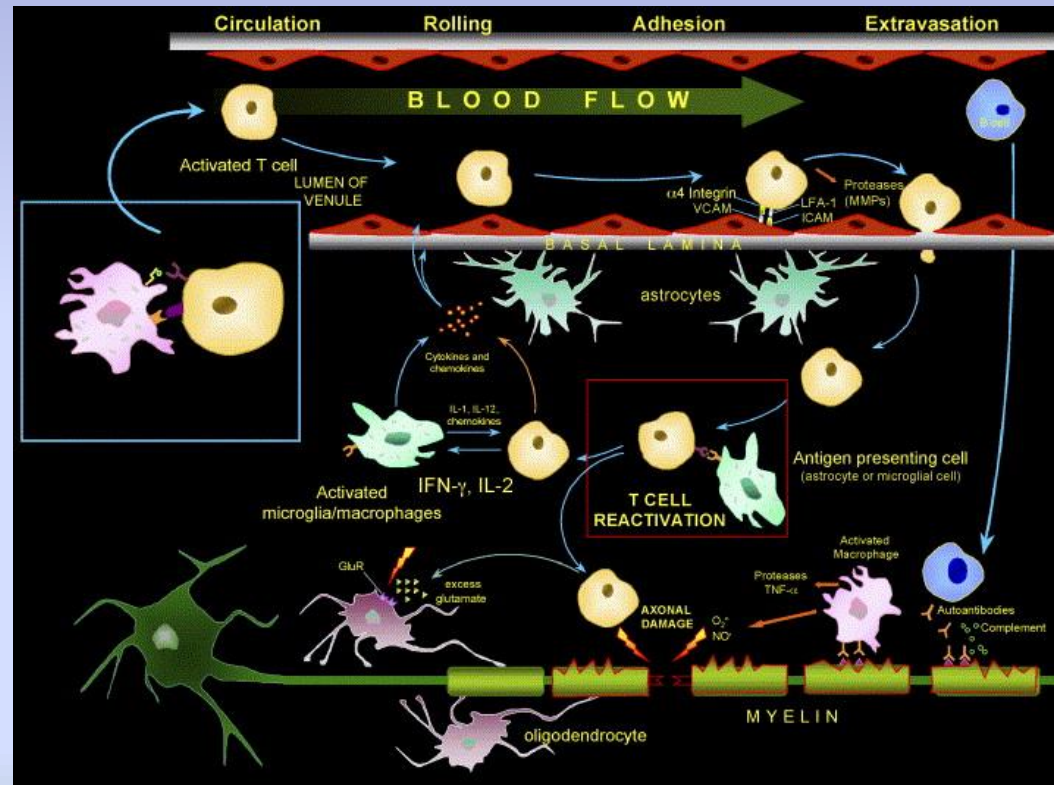
Il transito all'interno del SNC è consentito esclusivamente ai linfociti T attivati poiché solo questo tipo di cellule T, precedentemente sensibilizzate in modo aspecifico dalla presentazione di un antigene a livello linfonodale

L'infiammazione all'interno del SNC

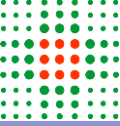


La comparsa di una reazione infiammatoria all'interno del SNC comporta una disfunzione della B-B-B con conseguente:

- un aumento delle proteine liquorali
- un incremento della migrazione cellulare all'interno del SNC:
 - a) *granulociti neutrofili* nella flogosi acuta
 - b) *linfociti e macrofagi* nella flogosi cronica



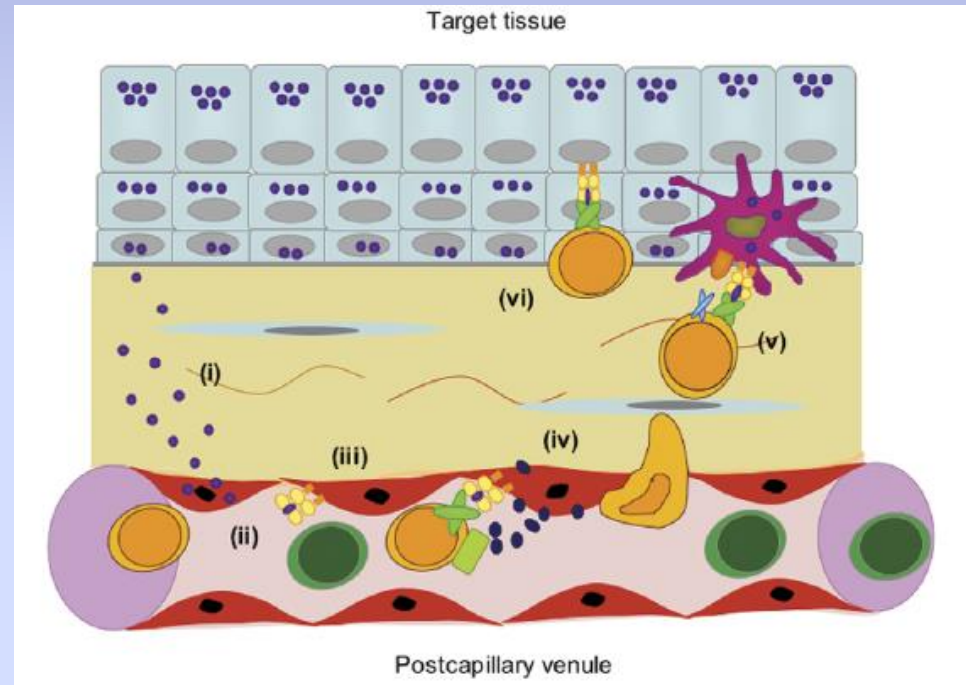
L'aumento delle proteine liquorali



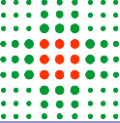
L'aumento della concentrazione delle proteine liquorali e, in particolare, di *albumina* ed *IgG* che come abbiamo visto sono quelle più concentrate nel LCS e, quindi, più facilmente dosabili è dovuta a due distinti meccanismi che possono coesistere o verificarsi in modo indipendente:

1) l'aumento della frazione proteica che deriva dal sangue

2) la comparsa di una frazione proteica prodotta a livello del SNC, la cosiddetta sintesi intratecale

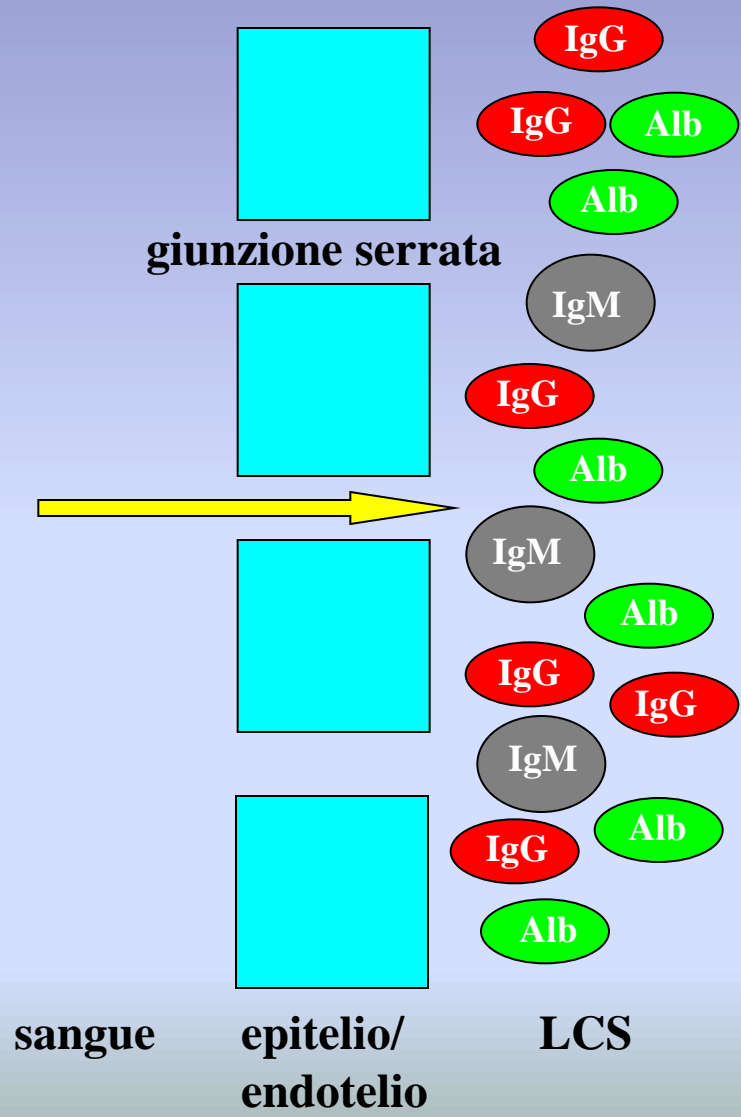


L'aumento delle proteine liquorali



L'aumento nel LCS della *frazione proteica proveniente dal sangue* è conseguente ad un aumentato passaggio di albumina ed IgG dal compartimento ematico (sistemico), dove sono più concentrate, a quello liquorale (intratecale), dove sono meno concentrate, attraverso la parete dell'endotelio capillare della B-B-B

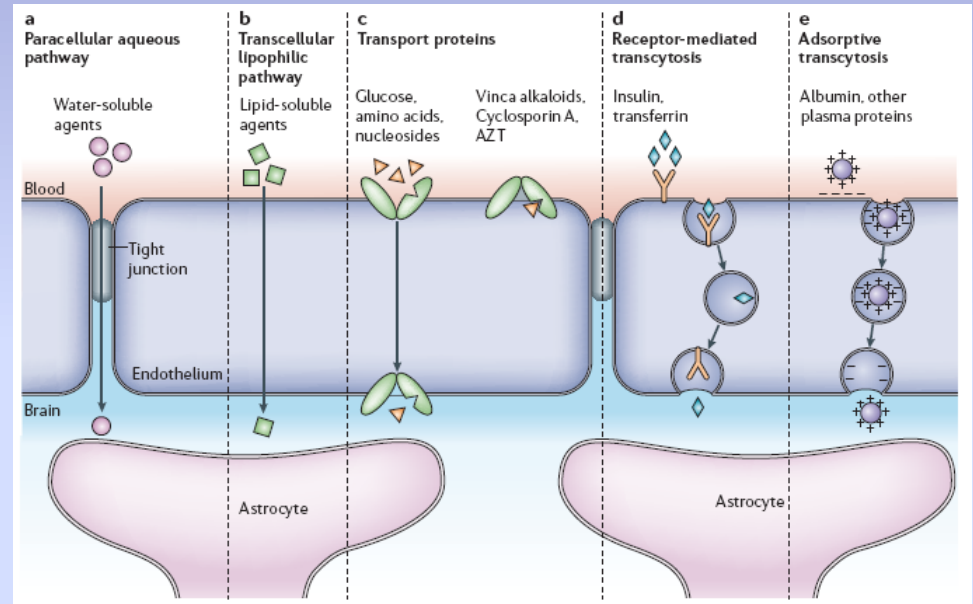
L'aumento quota liquorale delle proteine sangue-derivate riguarda soprattutto le proteine di minori dimensioni (albumina ed IgG) perchè queste passano più facilmente attraverso le giunzioni serrate rispetto a quelle di dimensioni maggiori (IgM)



L'aumento delle proteine liquorali

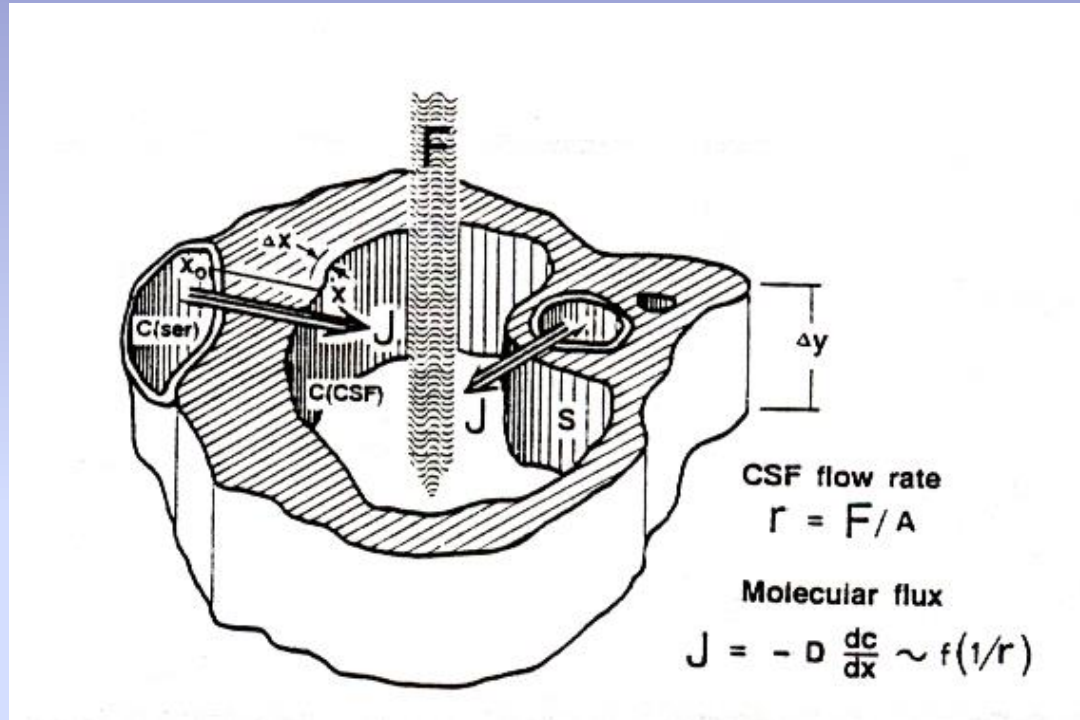
Questo si traduce in una *aumentata permeabilità della B-B-B* alle proteine ematiche che può essere determinata da:

a) un danno anatomico della B-B-B che interessa soprattutto le giunzioni serrate



b) un danno funzionale della B-B-B legato ad un rallentamento del flusso liquorale prodotto dall'ispessimento dei foglietti meningei che rivestono gli spazi subaracnoidei in cui scorre il LCS

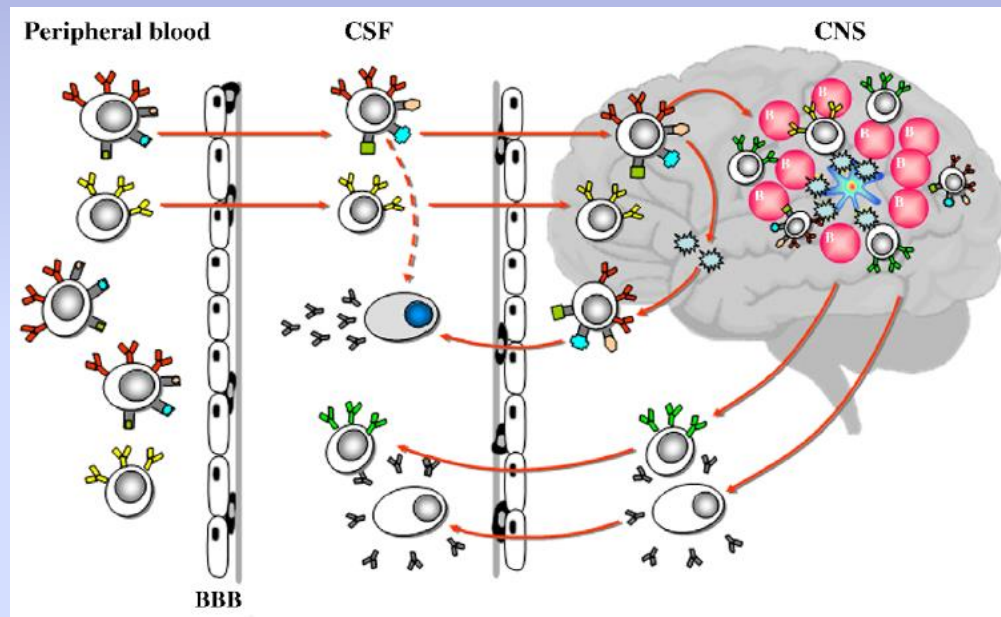
L'aumento delle proteine liquorali



Poiché la concentrazione delle proteine liquorali è inversamente proporzionale alla velocità del flusso liquorale, una *riduzione di velocità del flusso liquorale* provoca un innalzamento dei livelli liquorali delle proteine

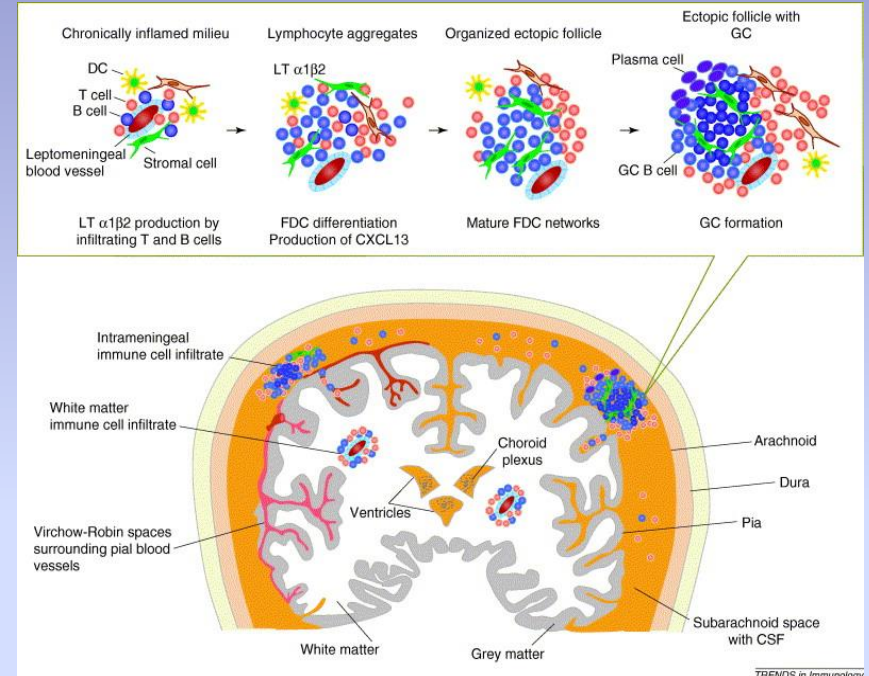
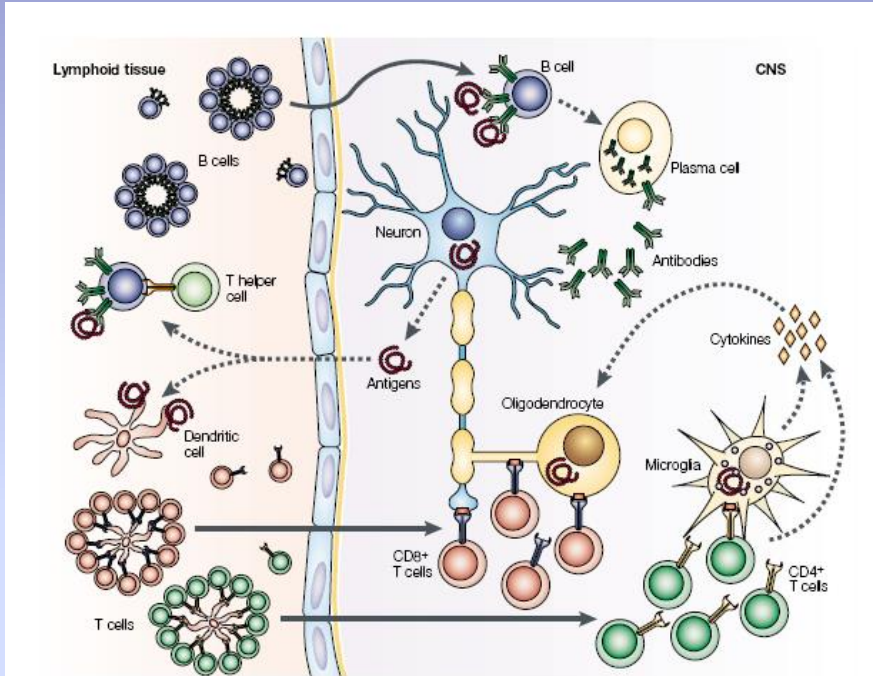
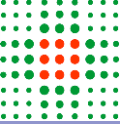
L'aumento delle proteine liquorali

La maggior parte della *sintesi intratecale* di proteine all'interno del SNC è rappresentata da IgG



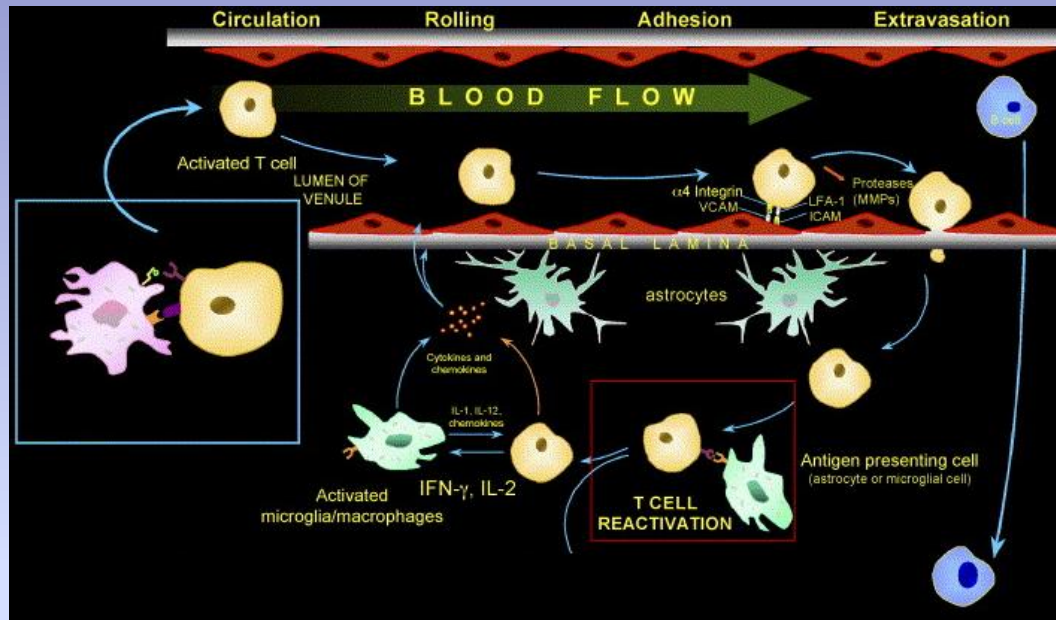
La sintesi intratecale di IgG deriva dalla comparsa di cloni cellulari B sequestrati all'interno del SNC

L'aumento delle proteine liquorali



I cloni di linfociti B sono cellule reclutate dal compartimento sistemico, che migrano attraverso l'endotelio capillare della B-B-B, o prodotte dal tessuto linfatico ectopico meningeo che si differenziano in plasmacellule secernenti IgG

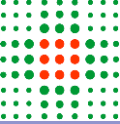
L'infiltrazione cellulare



Il massivo ingresso di cellule infiammatorie all'interno del SNC produce un *sovertimento del microambiente intratecale* che da anti-infiammatorio si trasforma in pro-infiammatorio con conseguente:

- accumulo di mediatori chimici come citochine, chemochine, metalloproteasi, ossido nitrico
- amplificazione della risposta infiammatoria intratecale

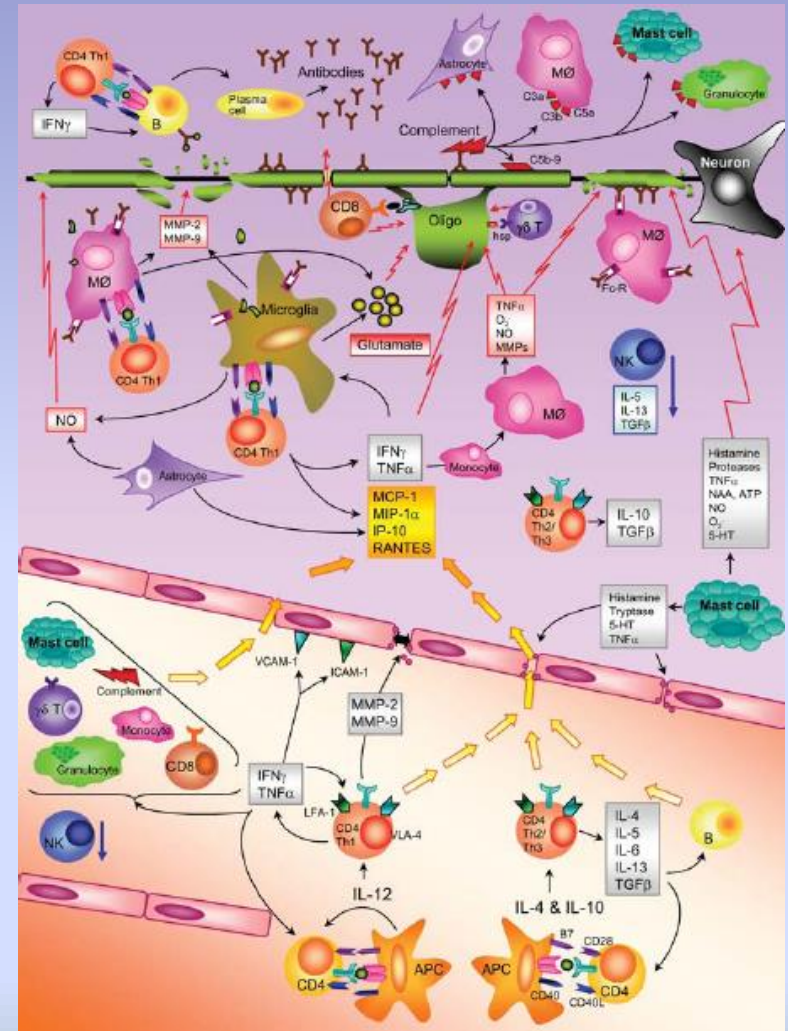
Il danno tissutale



Il tessuto nervoso viene danneggiato dalle cellule infiammatorie mediante:

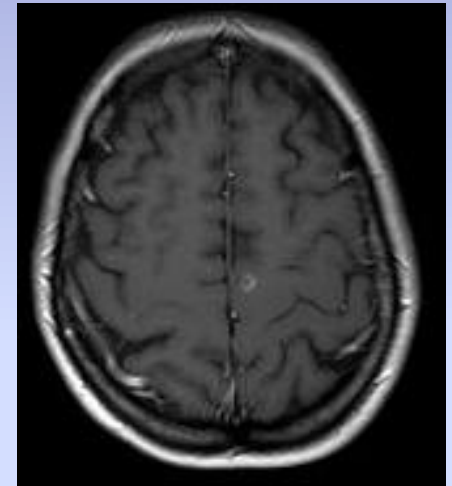
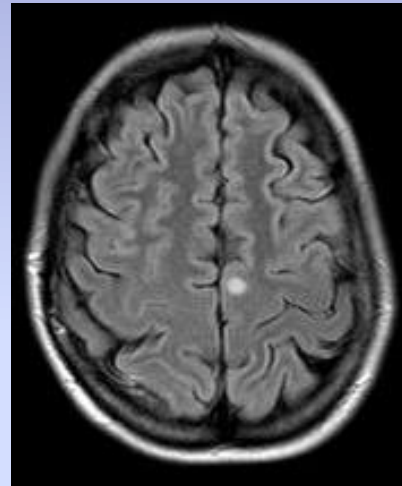
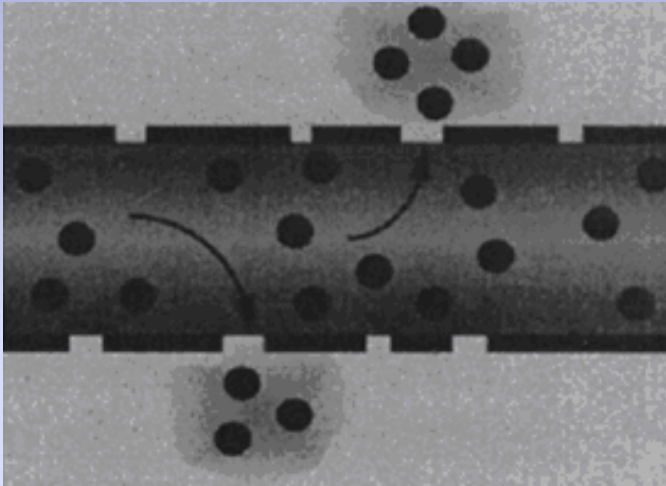
1) un meccanismo diretto in cui l'attacco alle cellule nervose viene portato dalle cellule flogistiche (granulociti neutrofili, macrofagi, linfociti T CD8+ citotossici, cellule NK) mediante un contatto cellula-cellula

2) un meccanismo indiretto in cui l'aggressione alle cellule nervose è mediata da fattori solubili rilasciati dalle cellule flogistiche (macrofagi, linfociti T CD4+ helper e CD8+ citotossici, cellule B)



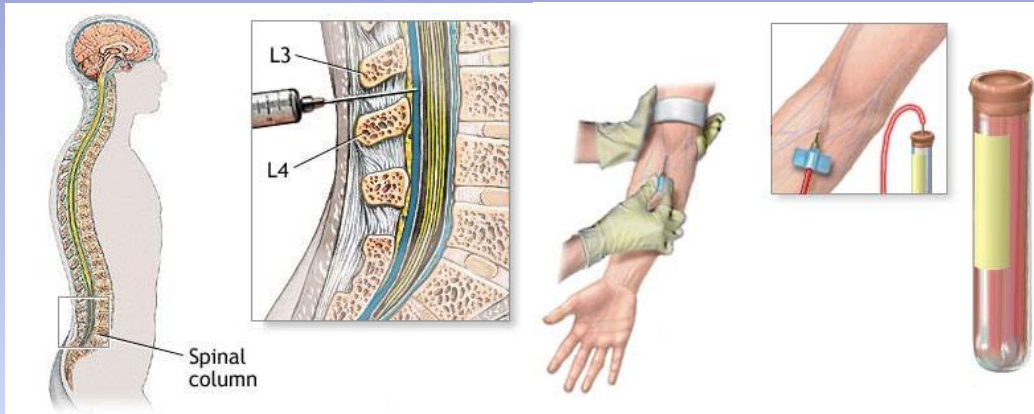
Lo stravasamento di mezzo di contrasto

La disfunzione della B-B-B durante l'infiammazione intratecale determina anche:



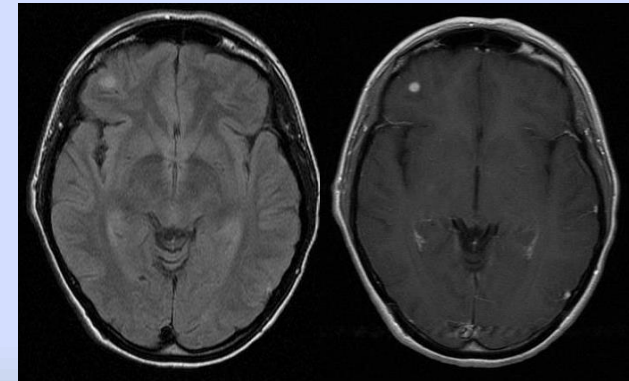
lo stravasamento di mezzo di contrasto (mdc) dal lume dei capillari cerebrali nello spazio extra-vasale evidenziato alle tecniche neuroradiologiche (RM)

Indagine clinica della B-B-B

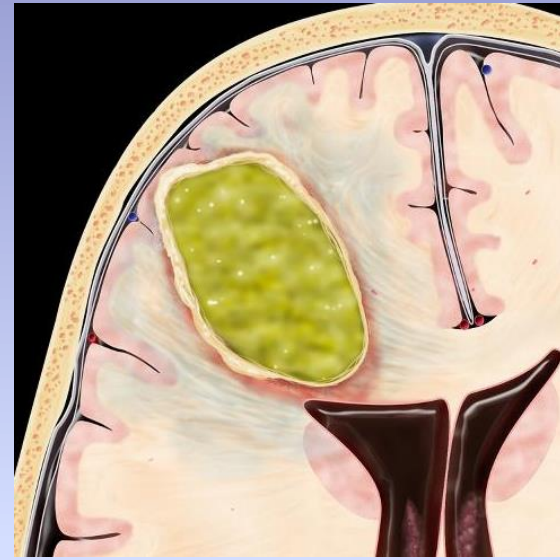
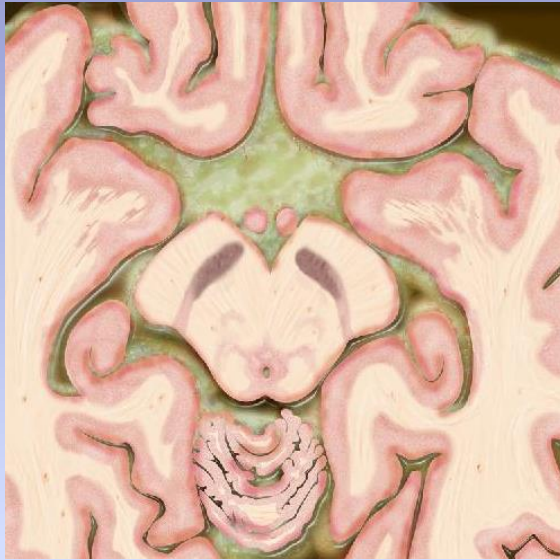


1) *rachicentesi o puntura lombare* spazi intersomatici L3-L4 o L4-L5 (midollo spinale termina circa a livello L1-L2) + *prelievo di sangue contestuale*

2) *Esami neuroradiologici (RM) con somministrazione e.v. di mdc per verificare se le lesioni presentano uno stravasamento di mdc*



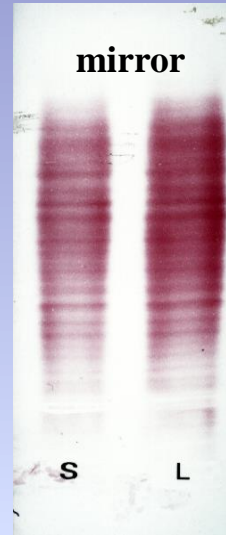
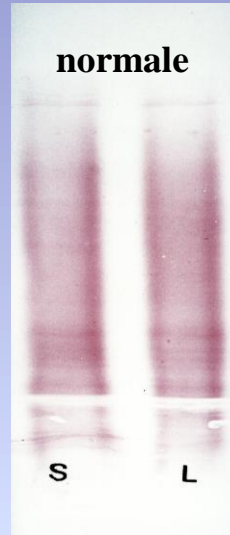
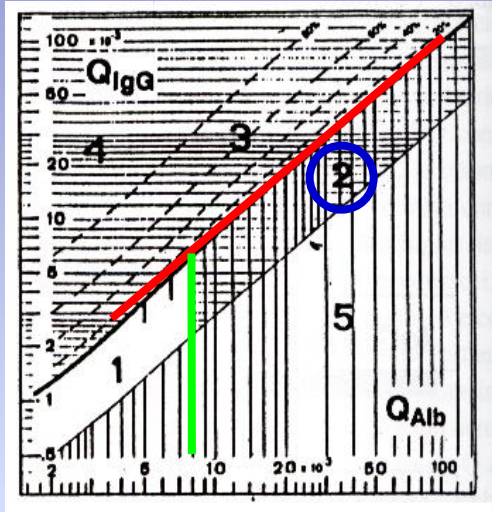
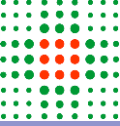
Meningo-encefaliti batteriche



Le meningo-encefaliti batteriche sono patologie infiammatorie acute del SNC provocate dalla colonizzazione delle meningi e del tessuto nervoso da parte di ceppi batterici

- ***Clinica:* esordio acuto focale o multi-focale**
- ***Diagnosi:* isolamento culturale del germe nel LCS**

Meningo-encefaliti batteriche

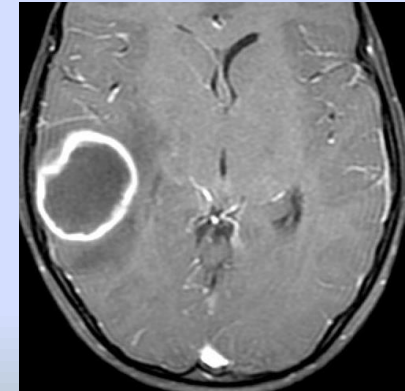
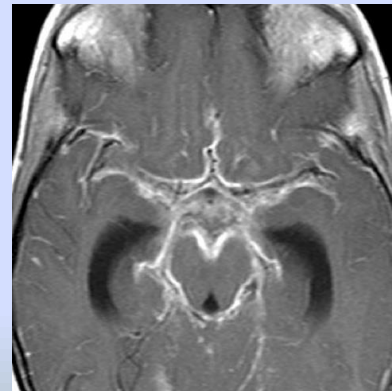


• *Analisi liquorale*: disfunzione della B-B-B senza sintesi intratecale di IgG:

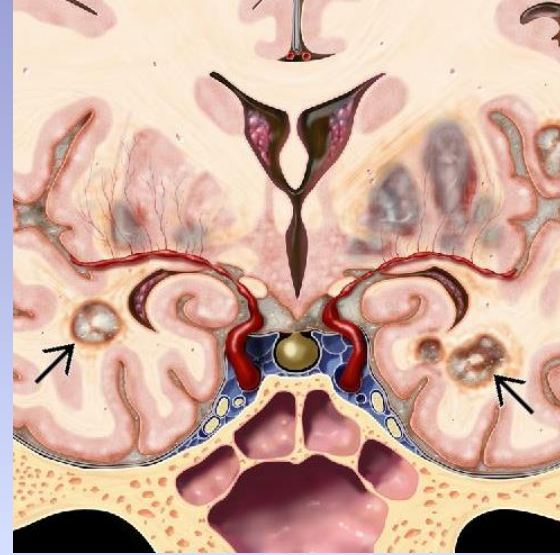
rapporto QIgG/QAlb in zona 2

- profilo IEF normale o
“mirror” = BO identiche nel LCS e nel siero

• *RM*: accentuazione contrastografica delle meningi e/o delle lesioni focali = disfunzione della B-B-B



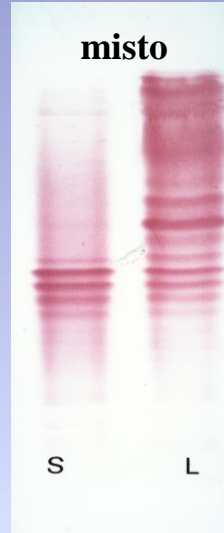
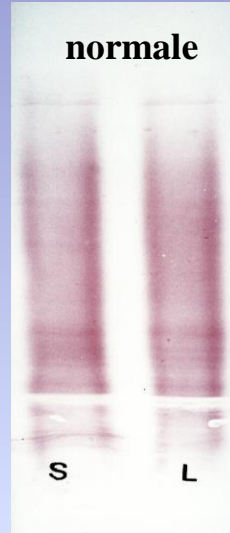
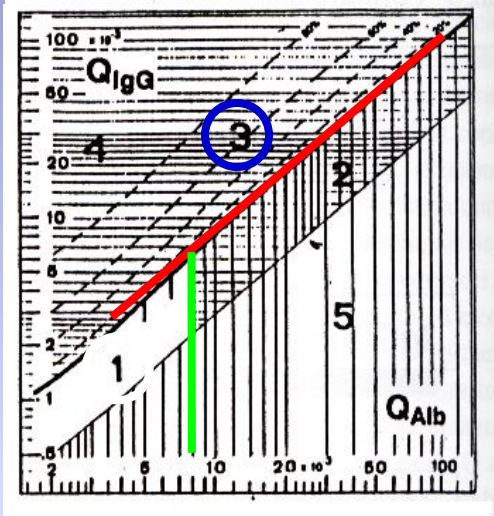
Meningo-encefaliti virali



Le meningo-encefaliti batteriche sono patologie infiammatorie acute, subacute e croniche del SNC provocate dalla colonizzazione delle meningi e del tessuto nervoso da parte di ceppi virali

- ***Clinica:*** esordio acuto, subacuto o cronico focale o multi-focale
- ***Diagnosi:*** identificazione di DNA o RNA virale alla Polymerase Chain Reaction (PCR)

Meningo-encefaliti virali

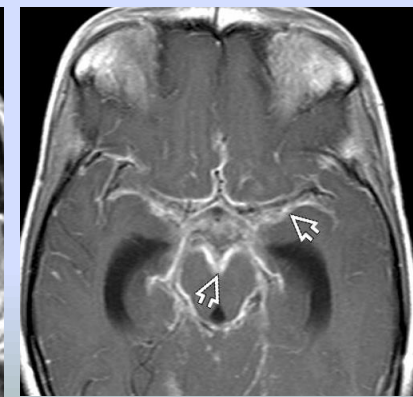
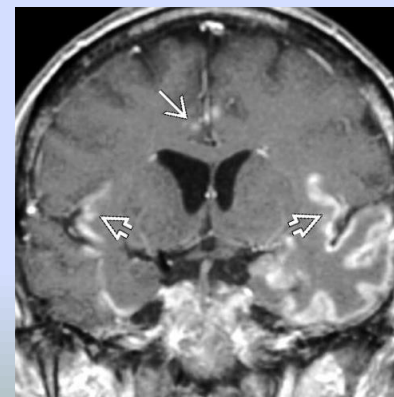


• *Analisi liquorale*: disfunzione della B-B-B senza o con sintesi intratecale di IgG:

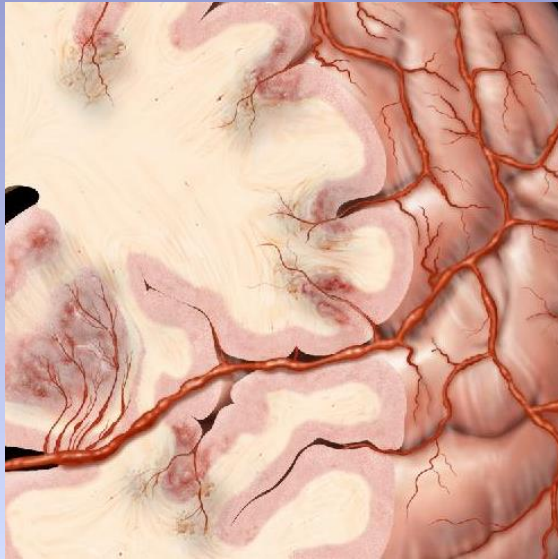
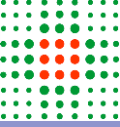
rapporto QIgG/QAlb in zona 3

- profilo IEF normale o “misto” = BO identiche nel LCS e nel siero associate a BO aggiuntive solo nel LCS

• *RM*: accentuazione contrastografica delle meningi e/o delle lesioni focali = disfunzione della B-B-B

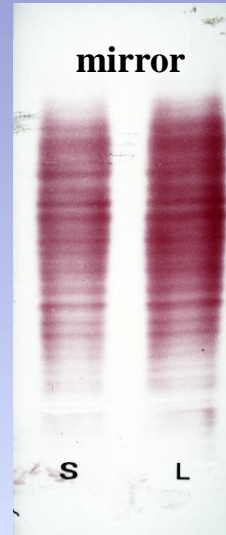
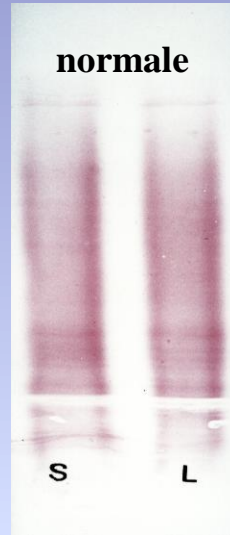
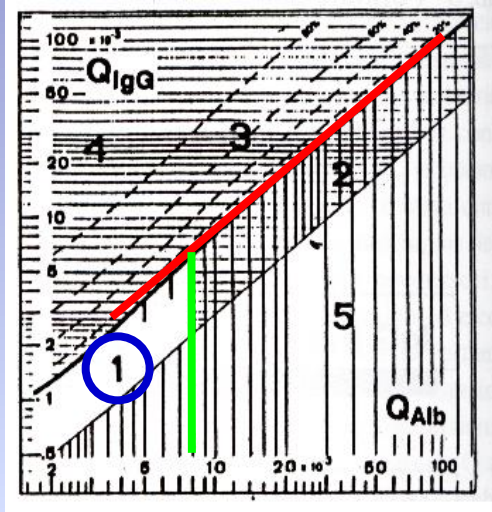
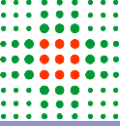


Vasculiti



Le vasculiti, come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la sindrome di Sjögren, la sindrome di Behçet, sono delle malattie infiammatorie sistemiche croniche ad eziologia ignota che possono interessare il SNC

- ***Clinica:*** andamento recidivante-remittente o progressivo, focale o multi-focale
- ***Diagnosi:*** nessuna indagine specifica

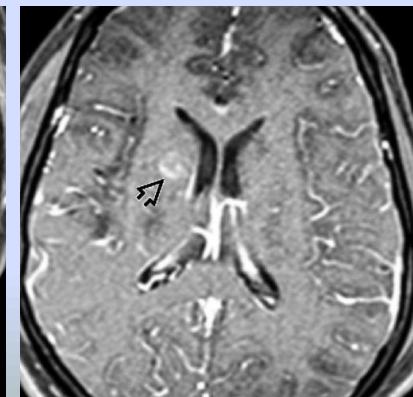


• *Analisi liquorale: B-B-B*
normofunzionante senza sintesi
intratecale di IgG:

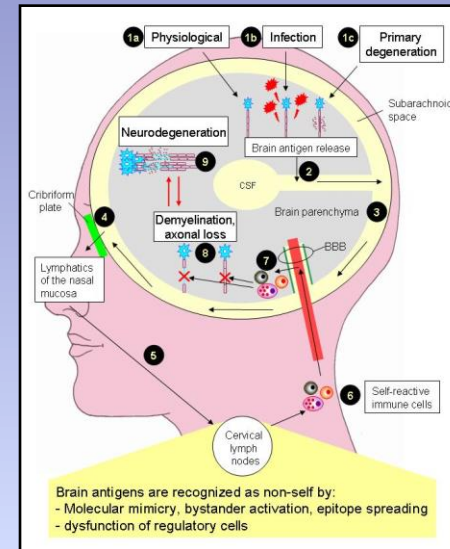
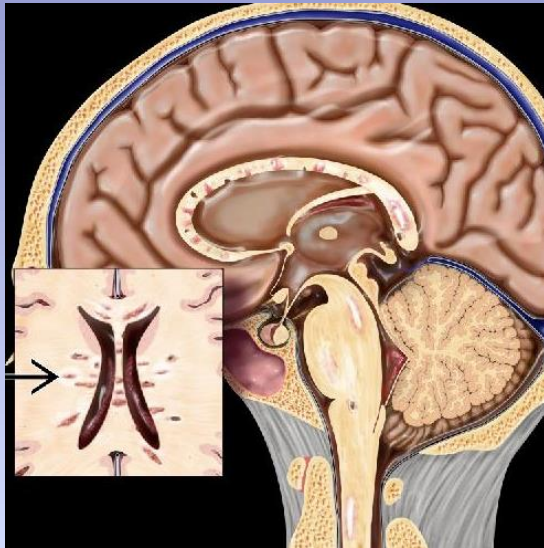
rapporto QIgG/QAlb in zona 1

- profilo IEF normale o
“mirror” = BO identiche nel
LCS e nel siero

• *RM: accentuazione contrastografica delle*
lesioni focali = disfunzione della B-B-B
incostante



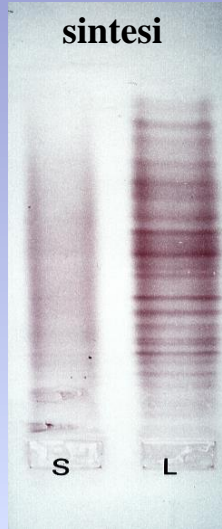
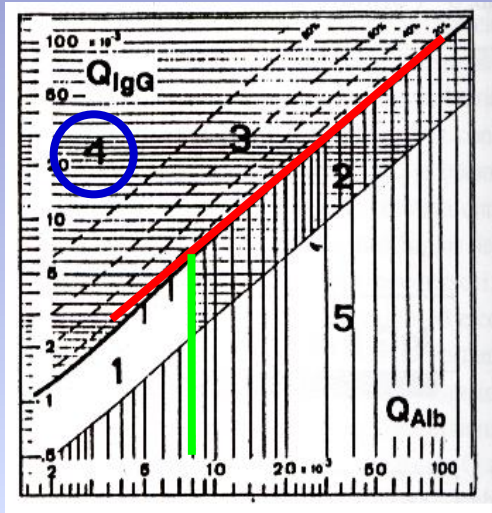
Sclerosi Multipla



La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante cronica del SNC caratterizzata da una disseminazione sia spaziale che temporale di segni e sintomi che interessano diversi sistemi (motorio, sensitivo, cerebellare, i nervi cranici) in diversi periodi di tempo

- **Clinica:** andamento recidivante-remittente o progressivo, focale o multi-focale
- **Diagnosi:** nessuna indagine specifica

Sclerosi Multipla

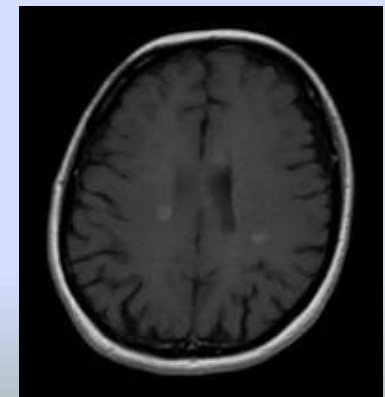
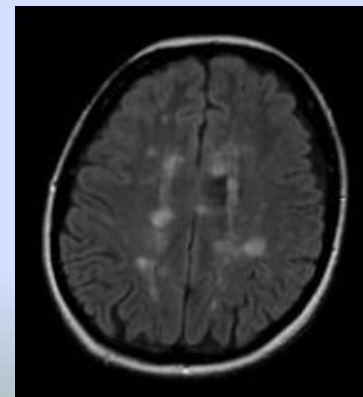


• *Analisi liquorale: B-B-B* normofunzionante con sintesi intratecale di IgG:

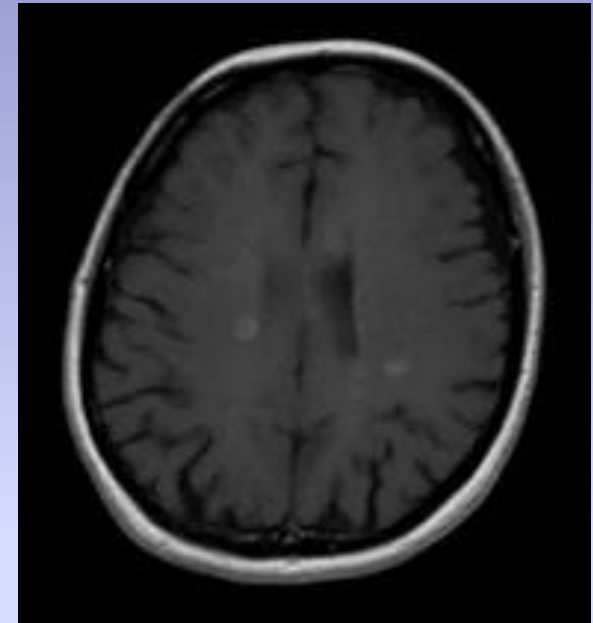
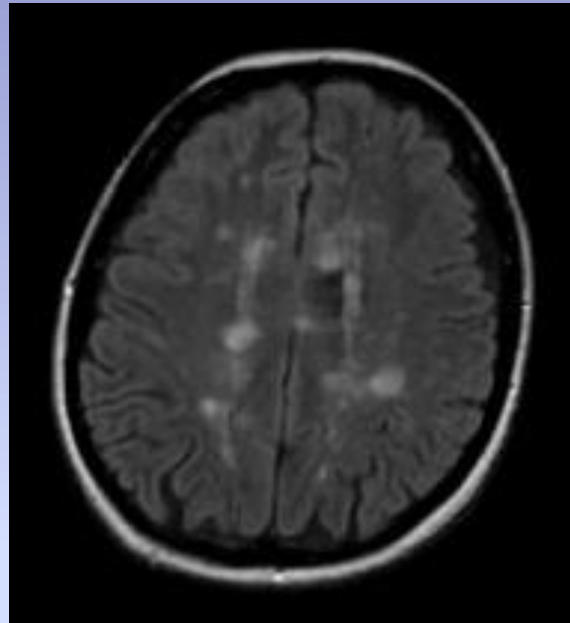
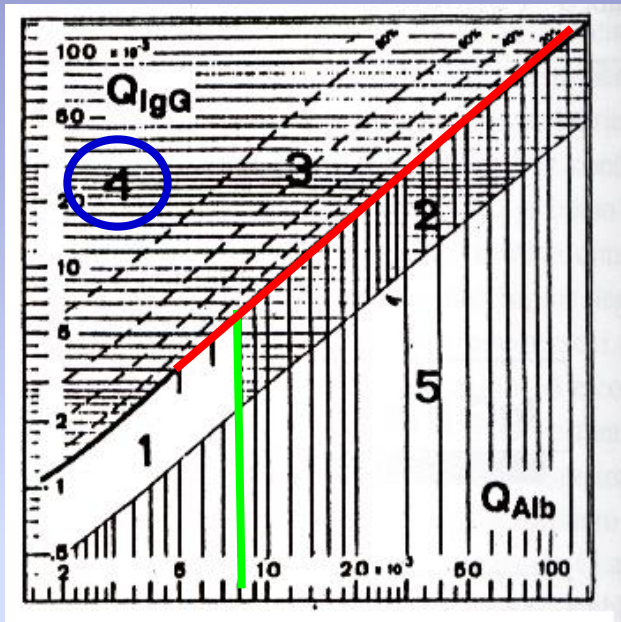
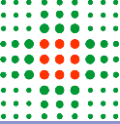
rapporto QIgG/QAlb in zona 4

- profilo IEF “sintesi” = BO solo nel LCS e non nel siero

• *RM: accentuazione contrastografica delle lesioni focali = disfunzione della B-B-B* quando la malattia è attiva



Sclerosi Multipla



Nella SM assistiamo ad un apparente paradosso radiologico-liquorale perché, mentre l'esame liquorale dimostra l'assenza di un danno della B-CSF-B, la RM evidenzia invece un danno della B-B-B, nonostante le due barriere risultino in equilibrio chimico-fisico fra loro e siano funzionalmente sovrapponibili

Sclerosi Multipla

• *l'integrità funzionale della B-CSF-B* all'esame liquorale riflette la mancaza di ispessimento dei foglietti meningei che rivestono gli spazi subaracnoidei in cui scorre il LCS e quindi l'assenza di un rallentamento del flusso liquorale

• *il danno morfologico della B-B-B* alla RM, dimostrato dalla accentuazione contrastografica delle lesioni infiammatorie in fase attiva, rappresenta una umentata permeabilità delle giunzioni serrate che però non permette il transito di proteine

