



21-22-23-24 **2015** CATANZARO
OTTOBRE **ITALIA**



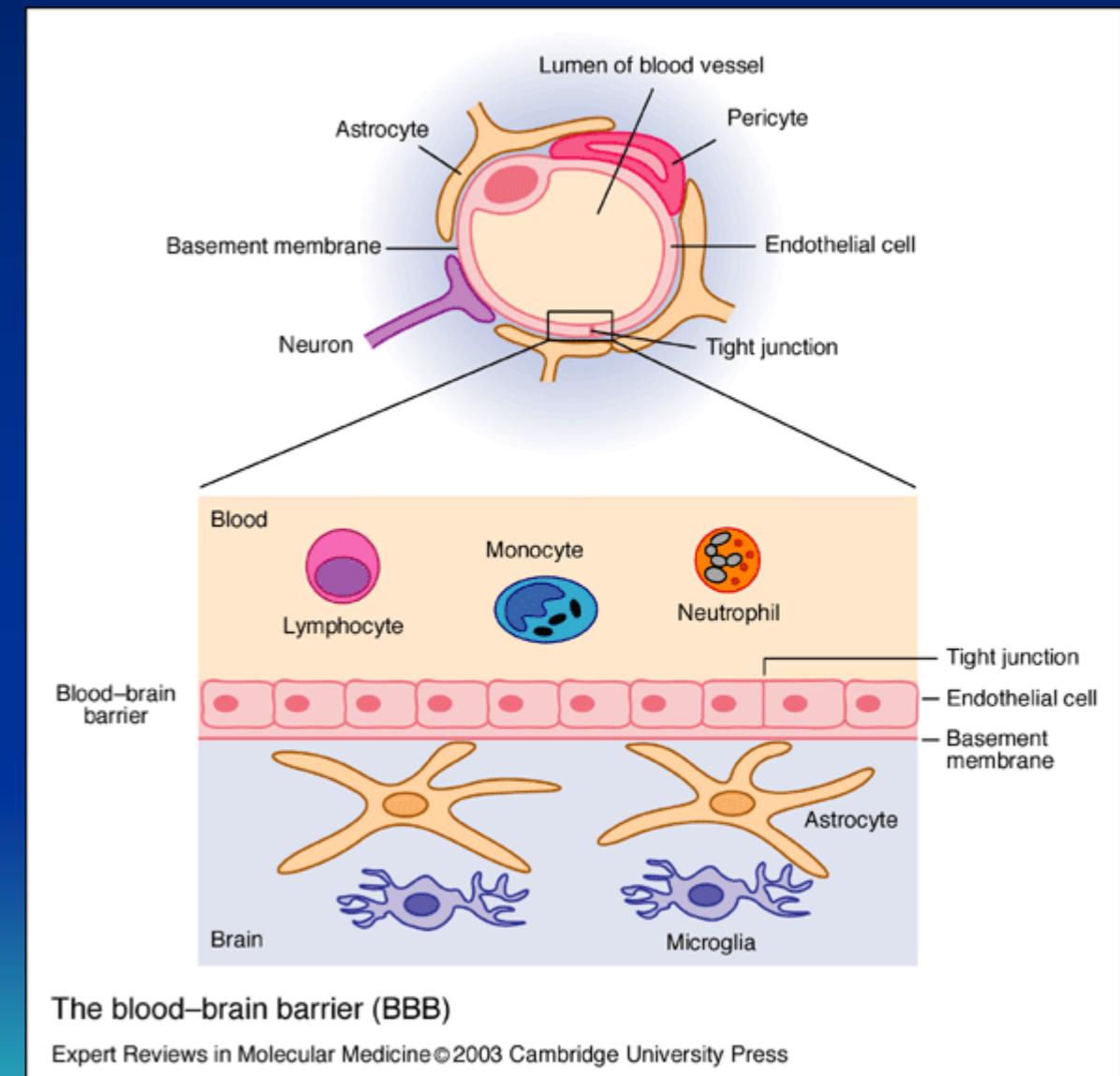
PATOLOGIE IMMUNO-MEDIATE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Gaetano Tortorella, Messina

- SNC frequente bersaglio di reazioni immuno-mediate ad etiologia autoimmune o infettiva
- SNC considerato sito privilegiato, difeso da infezioni e reazioni immunitarie

Tale caratteristica del SNC è mantenuta da:

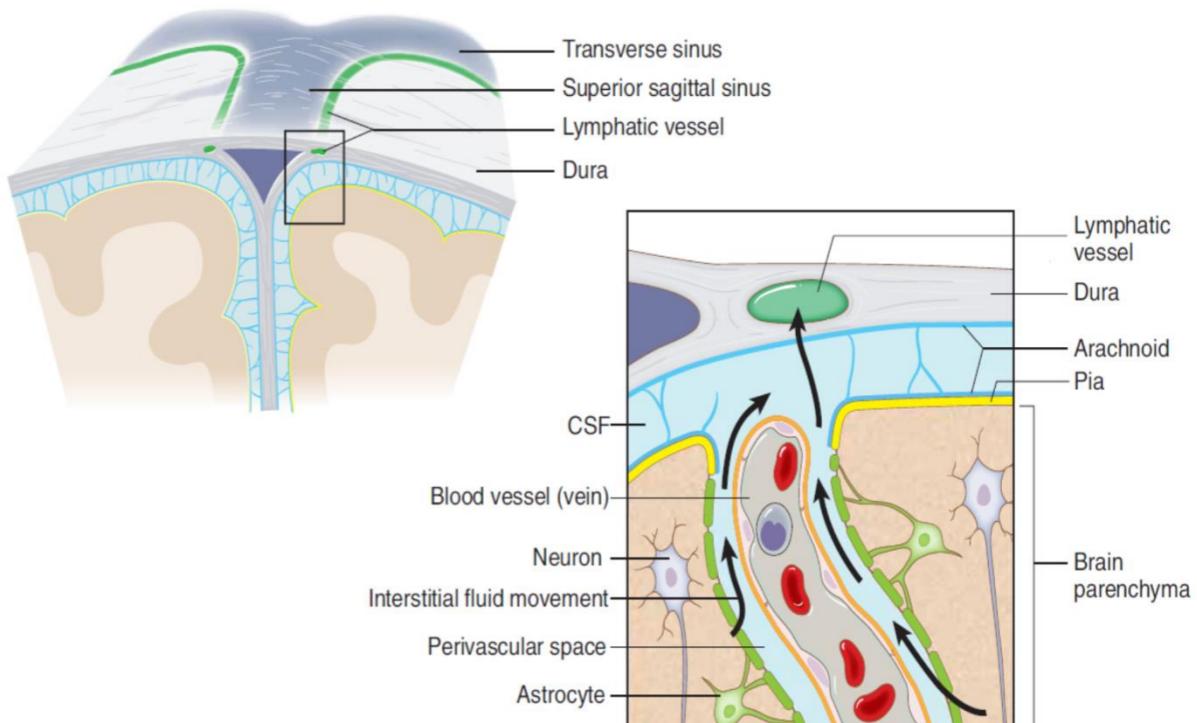
- “barriera” emato-encefalica
- ridotta espressione delle proteine del sistema maggiore di istocompatibilità
- assenza di drenaggio linfatico !



Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels

Antoine Louveau^{1,2}, Igor Smirnov^{1,2}, Timothy J. Keyes^{1,2}, Jacob D. Eccles^{3,4,5}, Sherin J. Rouhani^{3,4,6}, J. David Peske^{3,4,6}, Noel C. Derecki^{1,2}, David Castle⁷, James W. Mandell⁸, Kevin S. Lee^{1,2,9}, Tajie H. Harris^{1,2} & Jonathan Kipnis^{1,2,3}

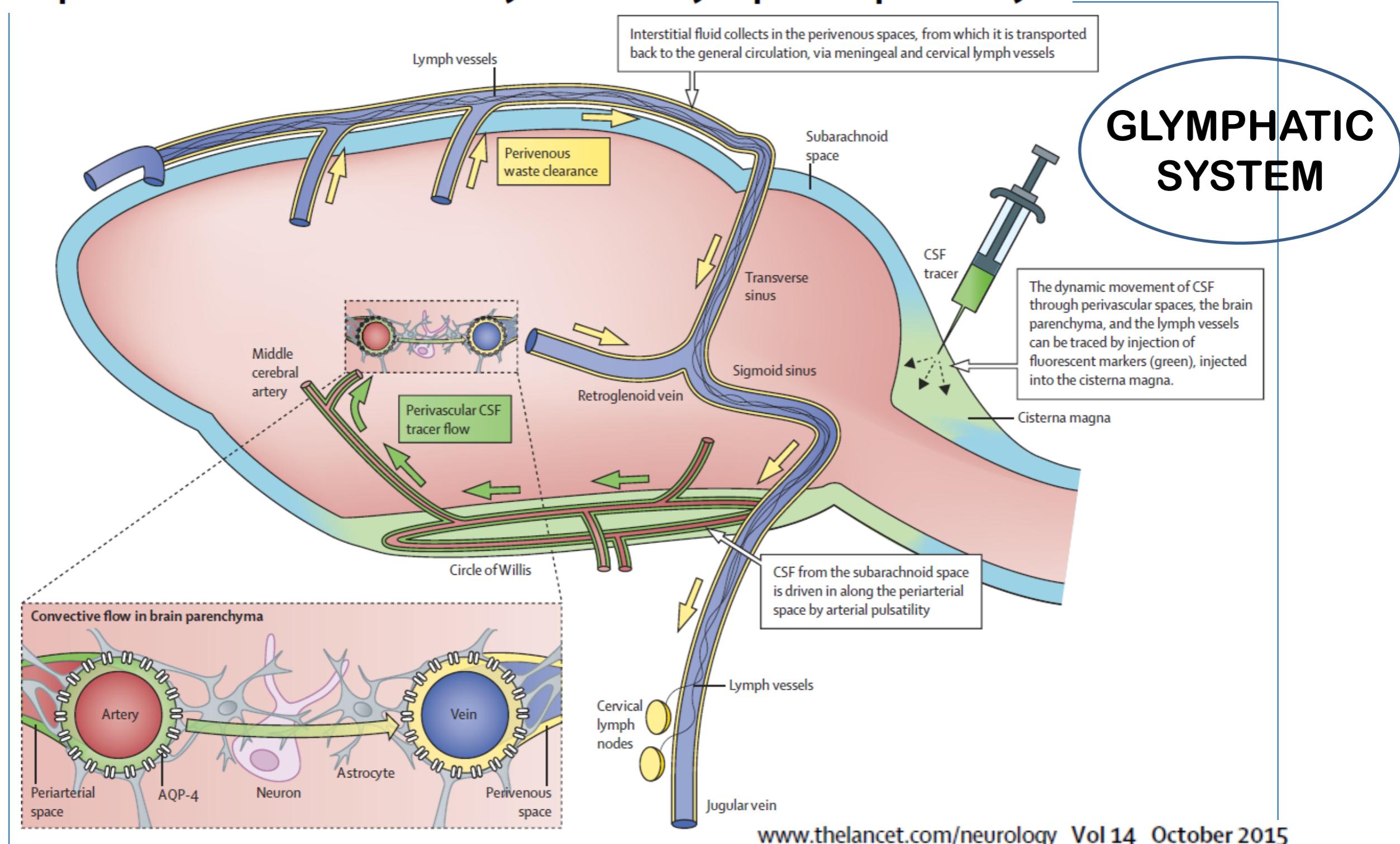
One of the characteristics of the central nervous system is the lack of a classical lymphatic drainage system. Although it is now accepted that the central nervous system undergoes constant immune surveillance that takes place within the meningeal compartment^{1–3}, the mechanisms governing the entrance and exit of immune cells from the central nervous system remain poorly understood^{4–6}. In searching for T-cell gateways into and out of the meninges, we discovered functional lymphatic vessels lining the dural sinuses. These structures express all of the molecular hallmarks of lymphatic endothelial cells, are able to carry both fluid and immune cells from the cerebrospinal fluid, and are connected to the deep cervical lymph nodes. The unique location of these vessels may have impeded their discovery to date, thereby contributing to the long-held concept of the absence of lymphatic vasculature in the central nervous system. The discovery of the central nervous system lymphatic system may call for a reassessment of basic assumptions in neuroimmunology and sheds new light on the aetiology of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases associated with immune system dysfunction.



Extended Data Figure 10 | Connection between the glymphatic system and the meningeal lymphatic system. A schematic representation of a connection between the glymphatic system, responsible for collecting of the interstitial

fluids from within the central nervous system parenchyma to cerebrospinal fluid, and our newly identified meningeal lymphatic vessels.

Implications of the discovery of brain lymphatic pathways



www.thelancet.com/neurology Vol 14 October 2015

Figure: Connection between the glymphatic system and meningeal lymphatic vessels

Lymph vessels are shown as thin black lines alongside sinuses and veins. The inset shows how astrocytic vascular endfeet create a distinct perivascular space in the CNS. The white ovoids in the endfeet are aquaporin-4 (AQP-4) water channels that support glymphatic fluid fluxes by facilitating the influx of CSF into the brain parenchyma, where CSF mixes with interstitial fluid.

Jeffrey Jliff, Steven A Goldman, Maiken Nedergaard*

Center for Basic and Translational Neuroscience, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

- Linfociti T attivati passano la barriera emato-encefalica
- Cellule gliali, in determinate condizioni, possono comportarsi come cellule del sistema immunitario
- Le peculiarità di questa risposta immunitaria può spiegare perché alcuni disordini immunologici sono relativamente rari e confinati nel SNC

- La reazione infiammatoria deriva da una risposta immunologica ad antigeni diversi, esterni o di componenti stessi del SNC.
- In ambedue le condizioni la risposta immunologica, di per se stessa, è responsabile del danno neurologico e la terapia va, quindi, mirata contro di essa

Reazione infiammatoria del SNC:
infiltrati linfomonocitari e microgliali
perivascolari e/o parenchimali,
associati o no con una
demielinizzazione perivascolare.

Le patologie immuno-mediate del SNC comprendono numerosi disordini:

- Disordini immuno-mediati esclusivi del SNC
- Disordini immuno-mediati secondari a malattie immunologiche sistemiche

Disordini immuno-mediati esclusivi del SNC

- Sclerosi multipla
- Encefalomielite acuta disseminata (ADEM)
- sindrome di Rasmussen
- Sindrome opsoclono-mioclono (s. di Kinsbourne)
- Vasculiti primitive del SNC

Sclerosi multipla

- Le lesioni caratteristiche della SM sono il risultato di un' anomala risposta immunitaria diretta contro antigeni della mielina (MBP, MAG)
- La malattia si sviluppa in soggetti geneticamente suscettibili, dopo esposizione ad agenti causali non definiti.
- Incidenza sottostimata in età pediatrica

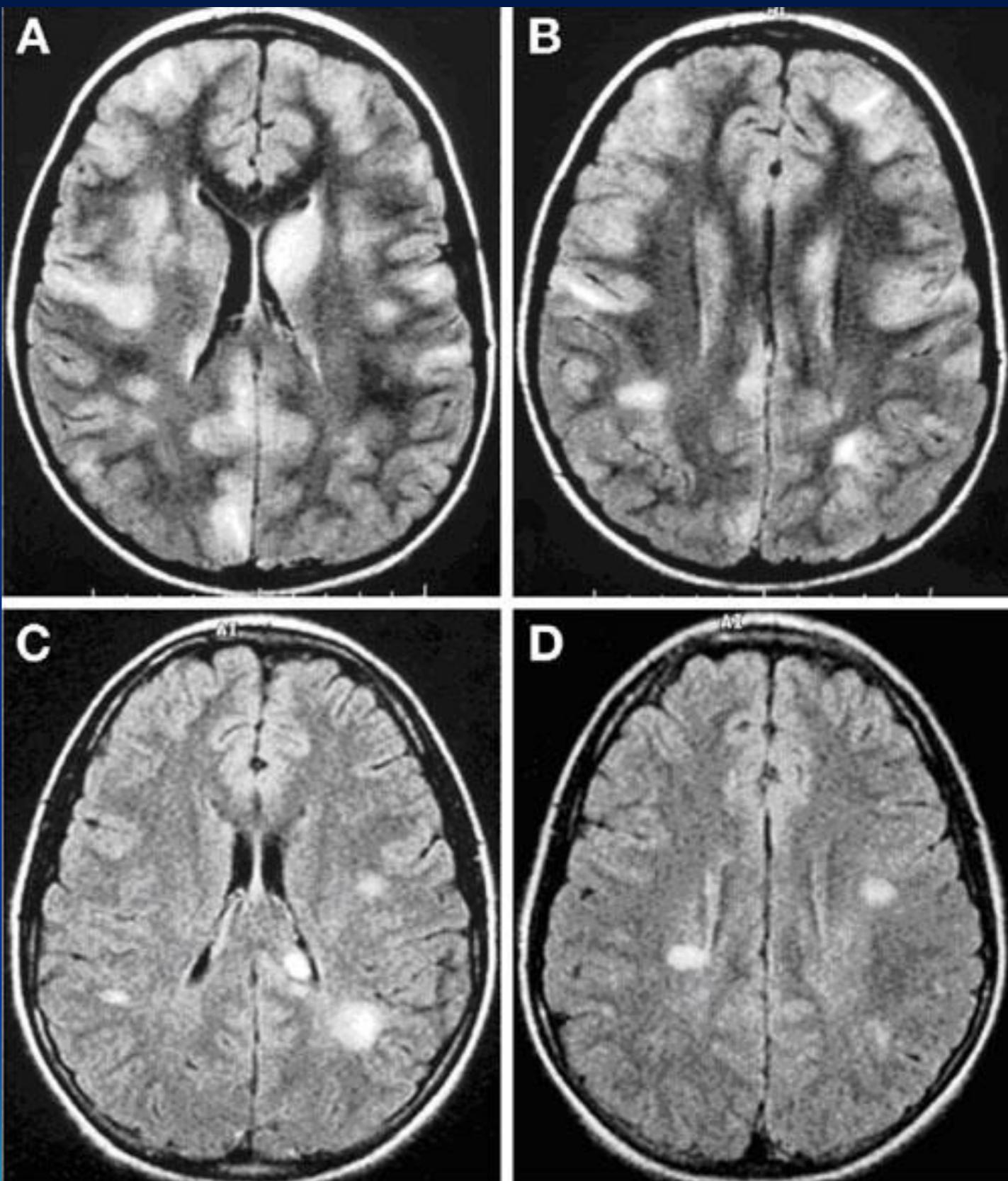
Sclerosi multipla

Jessica S., anni 12,3

Cefalea,
parestesie arto sup.re dx,
Ipostenia arto inf.re dx,
Disturbi visivi.

.....

Pallore papilla,
Rallentamenti eeg,
RMN
Liquor: bande oligoclonali

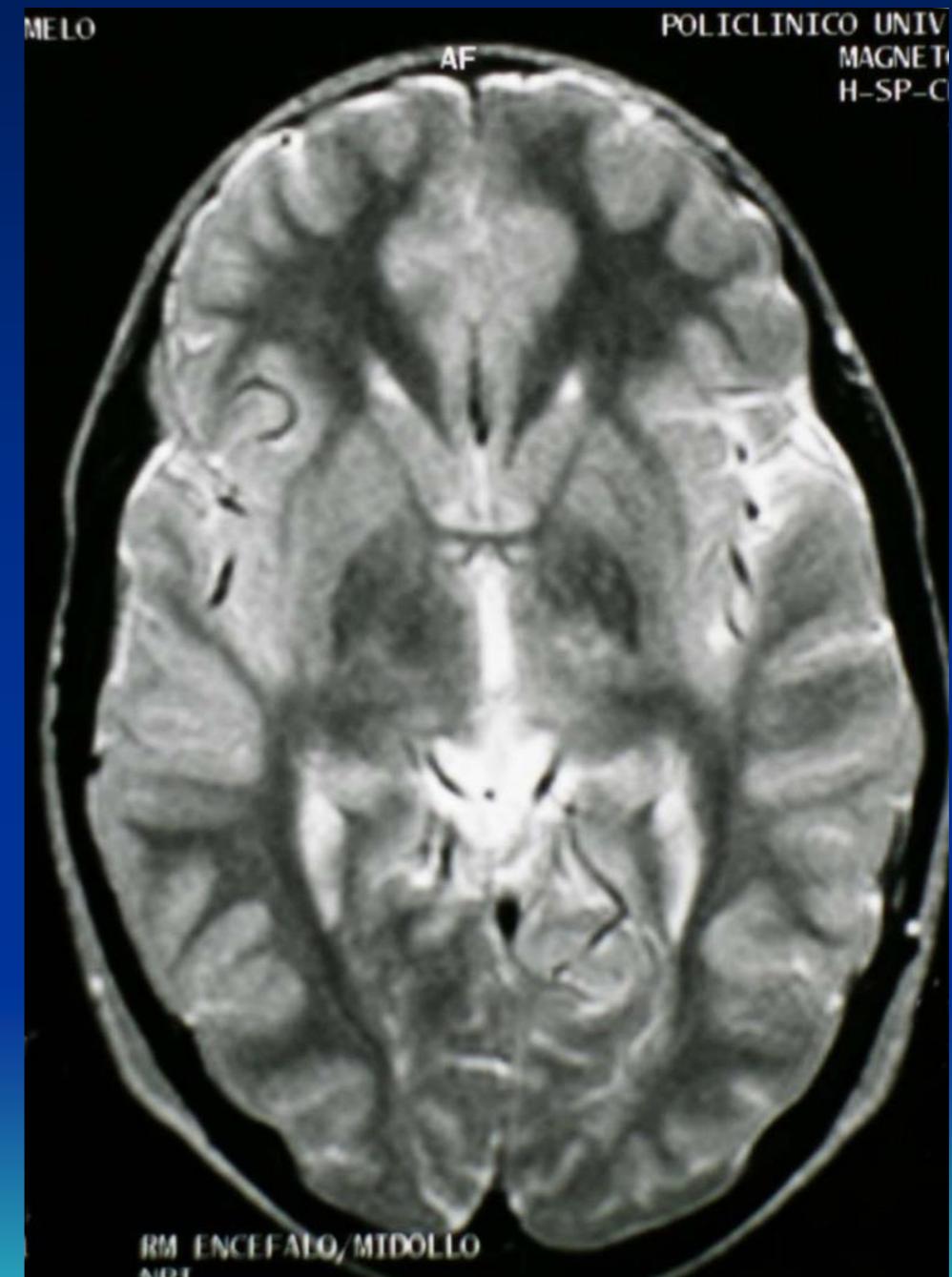
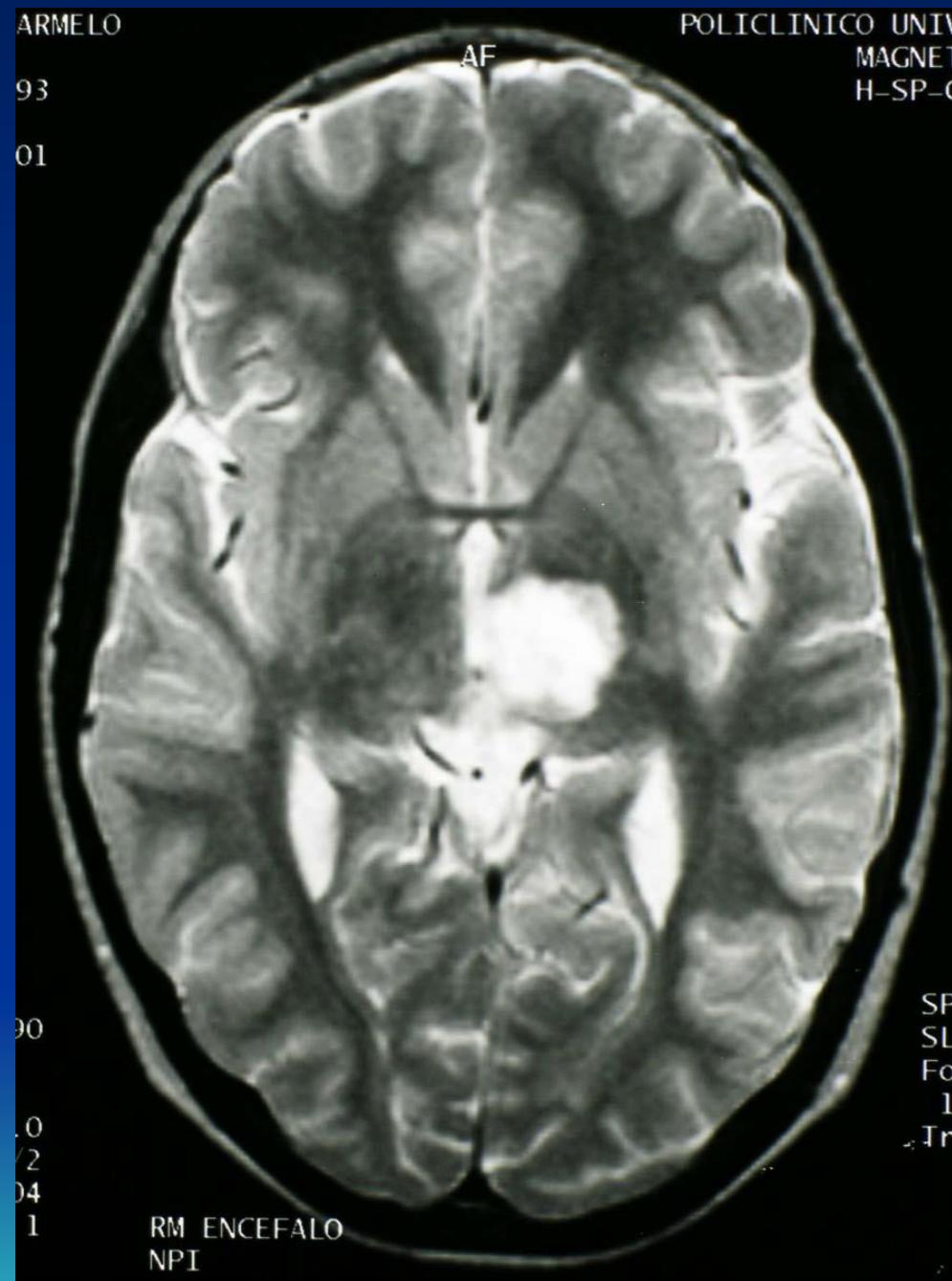


ADEM

- Malattia demilinizzante del SNC, complicanza di infezioni virali, micoplasma, vaccinazioni
- Aree estese, multiple di demielinizzazione perivenosa, facilmente evidenziate da RM
- Monofasica, sensibile al trattamento con steroidi ad alto dosaggio (plasmaferesi, IVG)

ADEM

Carmelo A., anni 8,5
Deficit motorio emilato dx,



ADEM

- **Acuta emorragica**
- **Localizzate** (mielite trasversa, neurite ottica, cerebellite, encefaliti del tronco)
- **Croniche o ricorrenti** (panencefalite sclerosante subacuta, panencefalite rubeolica, encefalopatia HIV)

Sindrome di Rasmussen

- Esordio nella prima infanzia con crisi parziali subentranti, resistenti ai farmaci
- Ricorrenti stati di male epilettico, progressiva disfunzione emisferica, declino cognitivo
- Infiammazione, noduli microgliali, perdita neuronale
- Anticorpi recettore 3 glutammato (GluR3)

Sindrome di Rasmussen

Jessica G., a.4,2

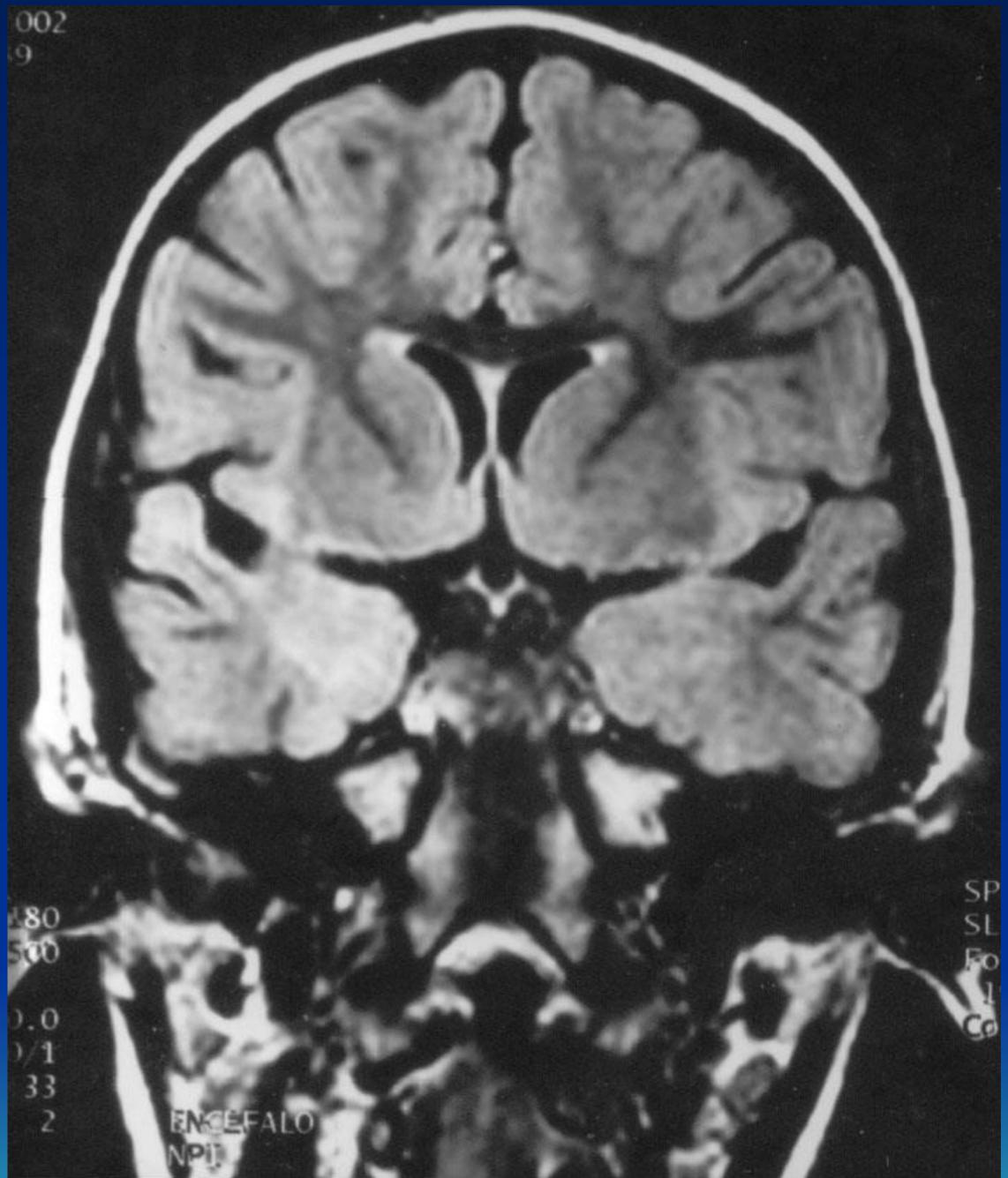
Crisi parziali continue

Regressione

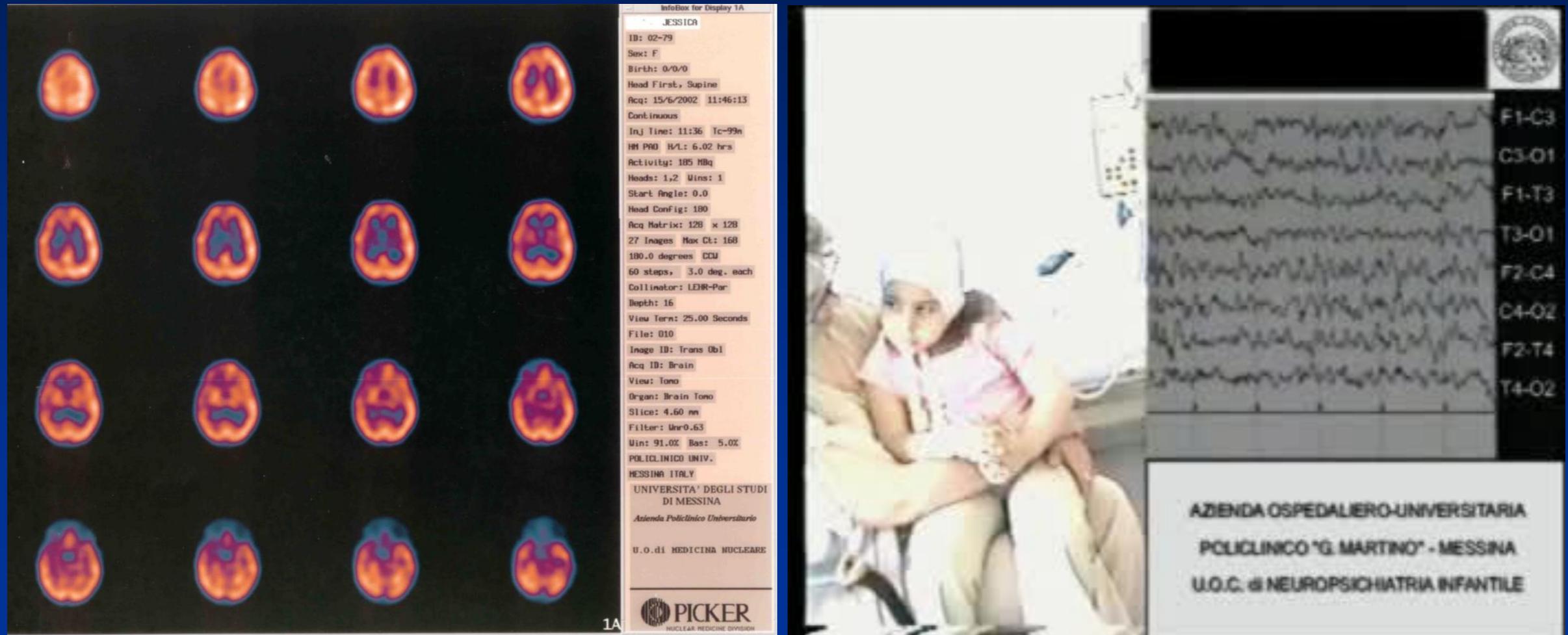
4 RMN

Liquor : anti GLUR3

emisferectomia



Sindrome di Rasmussen



Sindrome di Kinsbourne

- Esordio nel secondo anno di vita
- Mioclonie erratiche, atassia, opsoclono (“occhi danzanti”)
- Etiologia parainfettiva (virale) o paraneoplastica (neuroblastoma)
- Risposta “drammatica” corticosteroidi

Clinical Observations

Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Ataxia Syndrome Associated With Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis

Brittany Player DO, MS^{a,*}, Matthew Harmelink MD^b, Brett Bordini MD^a, Michael Weisgerber MD, MS^a, Michael Girolami MD^c, Michael Croix BS, MD candidate^d

^a *Pediatric Hospital Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin*

^b *Pediatric Neurology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin*

^c *Medical Education Office, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin*

^d *Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin*

ABSTRACT

BACKGROUND: The full clinical spectrum of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is unknown in the pediatric population. **PATIENT:** We describe a previously healthy 4-year-old girl presenting with opsoclonus-myoclonus together with ataxia who had NR1-specific, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in the cerebral spinal fluid. **CONCLUSION:** The presence of NR1-specific, anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in the setting of opsoclonus-myoclonus and ataxia syndrome may represent an expansion of the clinical presentations of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.

Keywords: pediatric, myoclonus, encephalitis, ataxia, paraneoplastic syndrome, anti-NMDA receptor, opsoclonus myoclonus ataxia syndrome

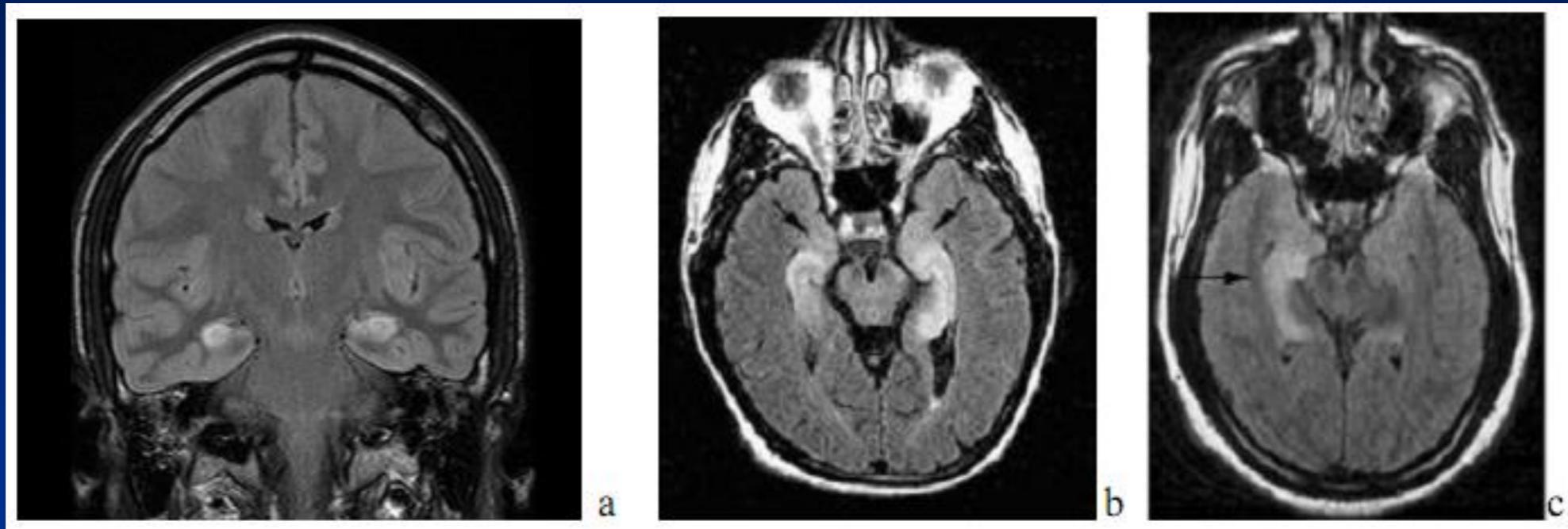
Pediatr Neurol 2015; ■: 1-3

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE

- gruppo di malattie patogenicamente legate alla presenza di una neoplasia, non invasione diretta del SN da parte del tumore.
- reazione immune diretta contro il tumore, che esprime antigeni condivisi dal SN (onconeurali).
- Il danno neurologico può colpire qualsiasi parte del SN sia centrale che periferico
- Selettivo: singola struttura cellulare, come per esempio la degenerazione delle cellule di Purkinje (Degenerazione Cerebellare Paraneoplastica DCP), oppure diffuso: Encefalomielite (EMP) ed Encefalite limbica (ELP)

ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE



- **encefalite limbica** riconosciuta inizialmente come malattia paraneoplastica
- quadri clinici similari in presenza di anticorpi anti - neurone ed in assenza di sviluppo di un tumore
- origine autoimmune non (solo) paraneoplastica.

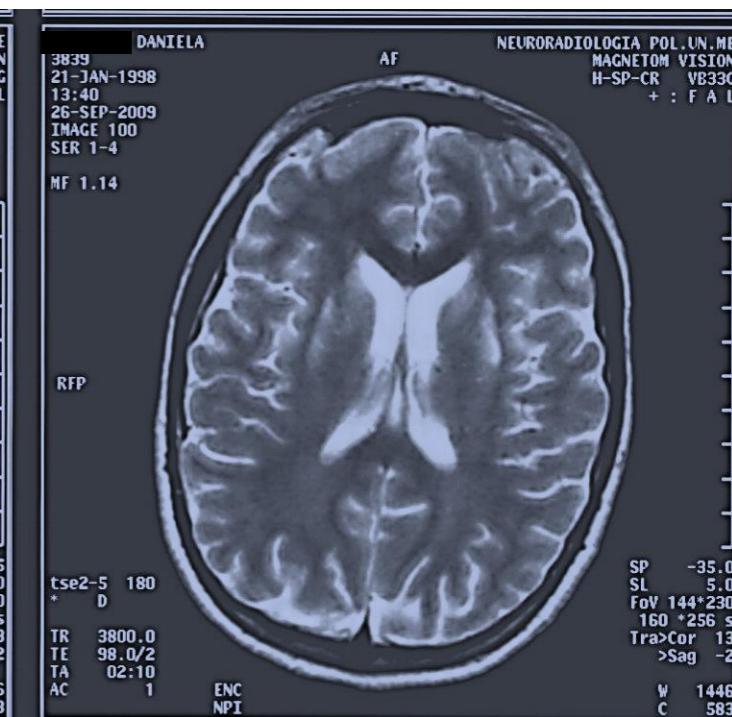
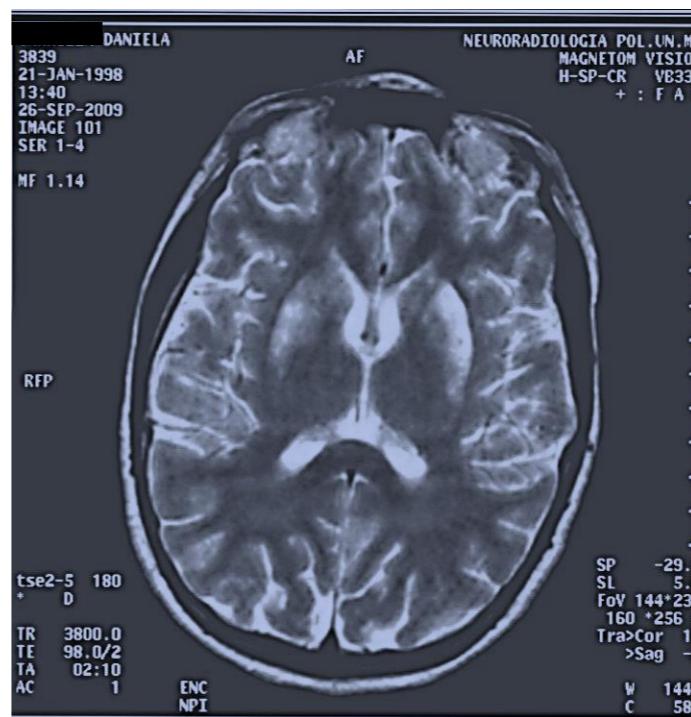
ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE

Anti-HU Anti-Ma2 Anti-Ri Anti-Amf

Anti-CV2 Anti-Tr

Anti VGKC Anti-VGCC Anti-NMDAR

ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE



Vasculiti primitive del SNC

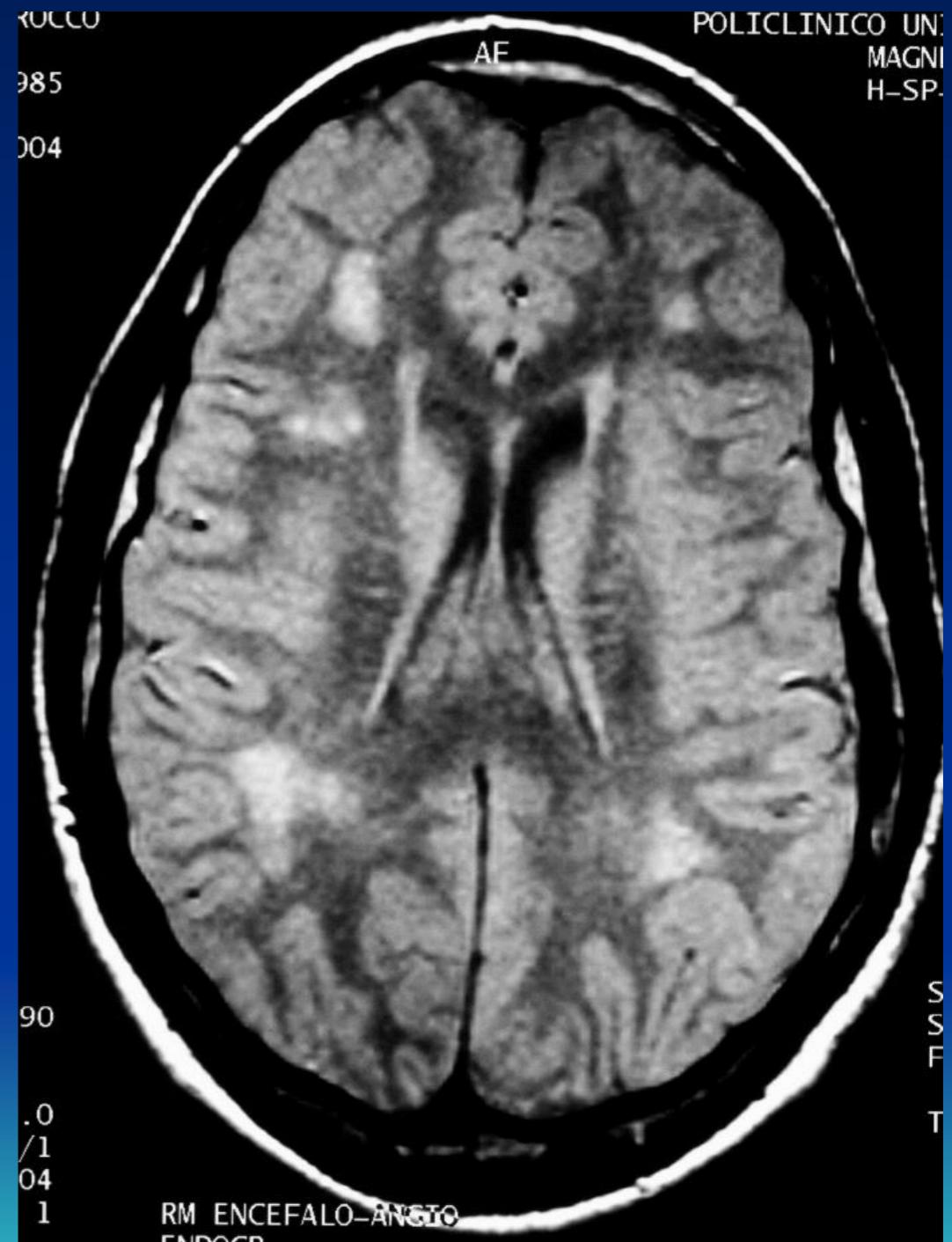
Rocco P., a.14,7

RM

Ipocalcemia

Facies

Di George





Clinical Observations

Ongoing Cerebral Vasculitis During Treatment of Rocky Mountain Spotted Fever

Lisa R. Sun MD ^{a,*}, Thierry A.G.M. Huisman MD ^b, Anusha K. Yeshokumar MD ^c
Michael V. Johnston MD ^{a,c}

Keywords: Rocky Mountain spotted fever, rickettsia, starry sky, vasculitis, steroids, IVIG

Pediatr Neurol 2015; **■**: 1-5

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

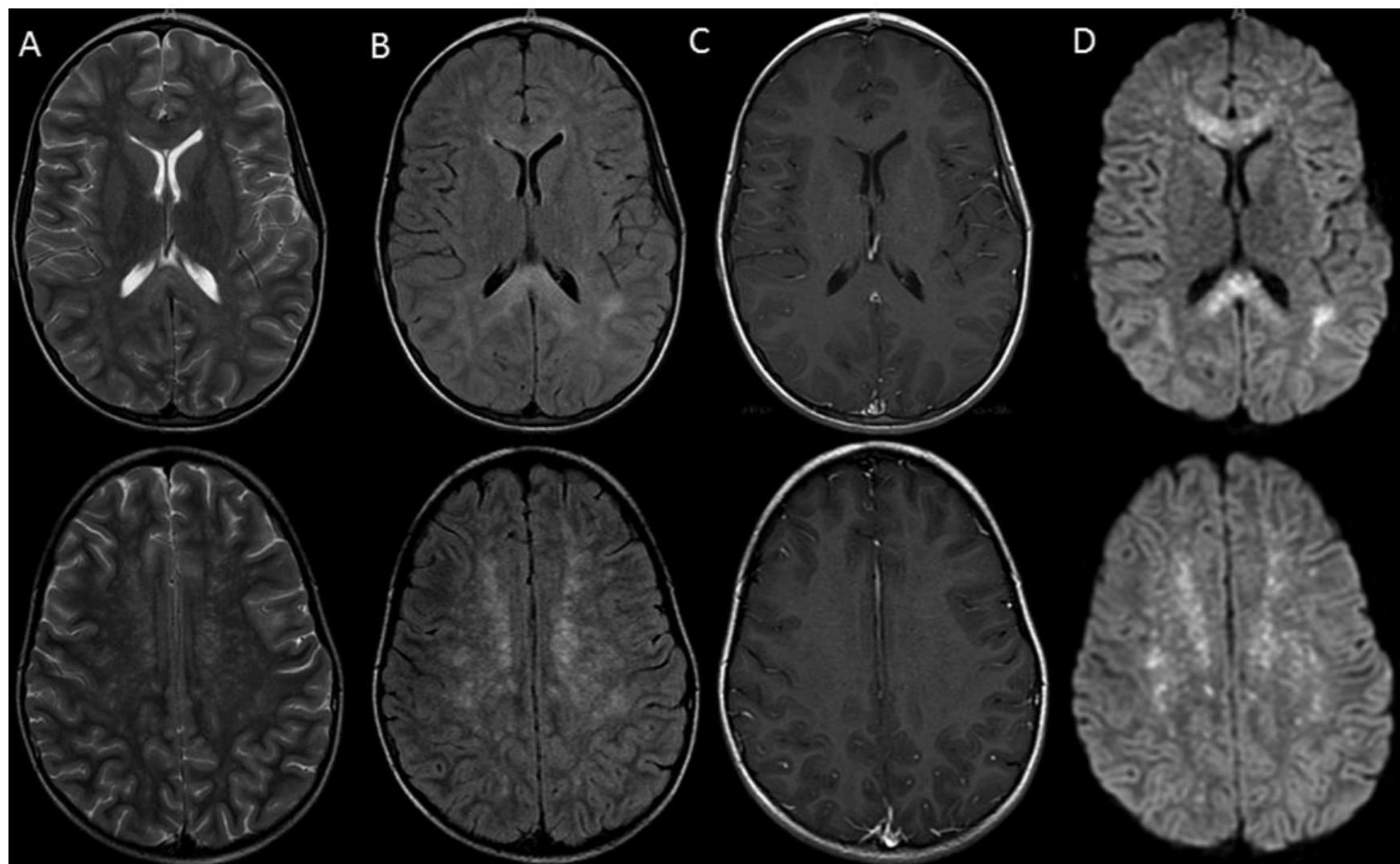


FIGURE 2.

Axial T2 (A), fluid-attenuated inversion recovery (B), contrast-enhanced T1 (C), and diffusion-weighted imaging (D) images performed on the same day as the computed tomography study. Multifocal T2/fluid-attenuated inversion recovery hyperintense, noncontrast-enhancing lesions are noted within the hemispheric white matter, composing the "starry sky" appearance.

Disordini immuno-mediati secondari a malattie immunologiche sistemiche

- Malattia reumatica (corea di Sydenham, PANDAS)
- Neurolupus
- Sindrome degli anticorpi antifosfolipidi

Interessamento SNC nella FR

- COREA: reattività crociata con antigeni citoplasmatici dei neuroni del caudato e dei nuclei subtalamici
- PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection): tic, disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), Disturbo da Deficit di Attenzione ed Iperattività (ADHD)

Sindrome Antifosfolipidi

- Trombosi arteriose o venose ricorrenti in presenza di anticorpi antifosfolipidi (Hughes)
- Primaria o secondaria a LES
- Storia materna di abortività ricorrente
- Manifestazioni cliniche della APS sempre più frequentemente descritte in età pediatrica

SNC ed APS

- Trombosi seni cerebrali: cefalea intensa, prolungata, non responsiva ai farmaci analgesici
- Trombosi arterie cerebrali: stroke, TIA, crisi epilettiche focali
- Meccanismo patogenetico alternativo alla trombosi associata agli APA: reazione diretta contro componenti della membrana neuronale

SNC ed APS

Angelica S., a.3

Esordio improvviso
di disturbi della
deambulazione,

Rapida
progressione verso
paraparesi spastica

Ipotesi di
leucodistrofia
metacromatica

APA



APS

- Non dimostrato un chiaro meccanismo della trombosi associata ad APA
- Reattività degli APA con cellule endoteliali (ruolo della beta2-glicoproteina, espressa soprattutto dalle cellule endoteliali dei vasi cerebrali)
- Interferenza con proteina C e altri fattori regolatori della coagulazione.

PATOLOGIE IMMUNO-MEDIATE DEL S.N.C. IN ETA' EVOLUTIVA

- Il Sistema Nervoso Centrale costituisce frequentemente il bersaglio di reazioni immuno-mediate.
- Tale condizione, ben nota nell'adulto, è certamente sottostimata nel bambino.
- Le manifestazioni cliniche sono estremamente complesse e comprendono dallo stroke alla corea, dalle cefalee alle crisi epilettiche parziali, dalle mieliti trasverse alle ipertensioni endocraniche benigne.
- Molte di queste manifestazioni rimangono spesso non ben diagnosticate e la loro base etiopatogenetica viene spesso considerata "criptogenetica".



PATOLOGIE IMMUNO-MEDIATE DEL S.N.C. IN ETA' EVOLUTIVA

- valutare l'effettiva incidenza di tali patologie
- elaborare un protocollo diagnostico completo che comprenda gli studi laboratoristici, di neuroimaging e di neurofisiopatologia;
- studiare strategie terapeutiche da adottare nelle patologie immunomediate del SNC

