

I linfociti T helper 17 e l'interleuchina 17 sono implicati nel dolore discogenico

Th17 cell frequency and IL-17 concentration correlate with pre- and postoperative pain sensation in patients with intervertebral disk degeneration.

Zhang W, Nie L, Guo YJ, Han LX, Wang X, Zhao H, Han YG, Zhang YQ, Cheng L
Orthopedics. 2014 Jul;37(7):e685-91. doi: 10.3928/01477447-20140626-62.

Abstract

Numerosi studi hanno rivelato la presenza di cellule T helper 17 (Th17) nei tessuti dei dischi intervertebrali (IVD) patologici e sottolineato il contributo delle citochine associate alle cellule Th17 nello sviluppo della malattia. Tuttavia, sono poco chiare le variazioni pre e post operatorie nella proporzione delle cellule Th17 e la concentrazione di IL-17 nel sangue periferico dei pazienti con degenerazione dell'IVD. I livelli della frequenza delle cellule Th17 e la concentrazione di interleuchina-17 (IL-17) nel sangue periferico di pazienti e volontari sono stati esaminati attraverso, rispettivamente, citometria a flusso e saggio immuno-assorbente legato ad un Enzima (ELISA). I risultati clinici sono stati valutati su scala analogica visiva (VAS) e sono stati sottoposti ad analisi di correlazione. Rispetto ai controlli sani, la proporzione di cellule Th17 e la concentrazione di IL-17 mostravano un aumento significativo prima dell'intervento nei pazienti con degenerazione dell'IVD. Dopo l'intervento, i livelli delle cellule Th17 e l'espressione dell'IL-17 subivano una sensibile riduzione. L'analisi di correlazione dei punteggi su VAS, la frequenza delle cellule Th17 e la concentrazione di IL-17, inclusi i livelli pre e post operatori e le variazioni indotte dall'intervento hanno rivelato una correlazione positiva. I risultati degli autori spiegano il contributo delle cellule Th17 e dell'IL-17 alla sensazione di dolore sperimentata dai pazienti con degenerazione dell'IVD. Questi fattori possono rappresentare dei buoni indicatori nella valutazione degli outcome chirurgici dei pazienti con ernia del disco lombare.

Commento

Carlo Trevisan

Il valore scientifico

Studio prospettico comparativo caso-controllo che ha coinvolto 80 soggetti con malattia degenerativa del disco (suddivisi a loro volta in 40 pazienti con annulus intatto - gruppo protrusione; e 40 pazienti con rottura del disco - gruppo estrusione) e 40 soggetti adulti sani. Lo studio indaga i meccanismi di generazione del dolore discogenico che potrebbero essere bersaglio di terapie farmacologiche mirate.

Lo studio

La degenerazione del disco intervertebrale è un evento patologico frequente e correlato con l'età che può essere fortemente disabilitante. Già nel 1965 Bobechko e Hirsh dimostrarono che il nucleo polposo rappresenta per il nostro sistema immunitario un antigene sconosciuto al quale il sistema reagisce con uno stato infiammatorio. In seguito diversi studi hanno riscontrato numerose citochine infiammatorie nei tessuti adiacenti al disco vertebrale erniato. I linfociti T helper 17 (Th17) sono una linea cellulare particolare di linfociti caratterizzata dalla produzione di interleuchina 17 (IL-17) ed altre citochine pro infiammatorie. Alcuni autori hanno osservato che l'IL-17 viene espressa nel tessuto discale degenerato e che la sua presenza stimola la produzione di altre citochine. Altri studi hanno riscontrato una correlazione tra numero di Th17 e sovraespressione di IL-17 ed il mal di schiena accusato da pazienti con ernia discale.

Sulla base di queste premesse, gli autori di questo studio hanno voluto indagare la correlazione tra dolore prima e dopo l'intervento e livelli ematici di Th17 ed IL-17 in pazienti con protrusione ed ernia discale e li hanno confrontati con i risultati ottenuti in un gruppo di volontari sani.

Prima dell'intervento, i due gruppi di pazienti con protrusione o ernia discale (estrusione) hanno mostrato valori circolanti di Th17 significativamente superiori a quelli osservati nel gruppo di controllo (rispettivamente 2,23% e 4,49% contro 1%). Dopo

l'intervento, i tassi di Th17 circolanti nei 2 gruppi di pazienti si ridussero significativamente (rispettivamente 1,11% e 1,83%).

Per quanto riguarda i livelli circolanti di IL-17, essi risultarono significativamente più elevati nei due gruppi di pazienti rispetto ai soggetti sani (rispettivamente 5,99 e 13,44 pg/mL contro 1,31 pg/mL). Anche per l'IL-17, i livelli circolanti post-intervento si ridussero significativamente nei 2 gruppi di pazienti (rispettivamente 2,57 e 5,05 pg/mL).

Il dolore dei 2 gruppi di pazienti passò da una VAS di 6,4 per i pazienti con protrusione e di 7,8 per i pazienti con ernia prima dell'intervento, ad una VAS postoperatoria rispettivamente di 2,1 e 2,7). Inoltre, la VAS risultò fortemente correlata sia con la proporzione di Th17 circolante ($r=0,805$) che con i livelli ematici di IL-17 ($r=0,675$) nelle valutazioni preoperatorie e questa correlazione rimase significativa anche nel postoperatorio (rispettivamente $r=0,536$ e $r=0,507$).

La letteratura

I risultati dello studio indicano inequivocabilmente che c'è una correlazione tra il livello di dolore pre- e postoperatorio di pazienti con malattia degenerativa del disco e i livelli circolanti di Th17 ed IL-17.

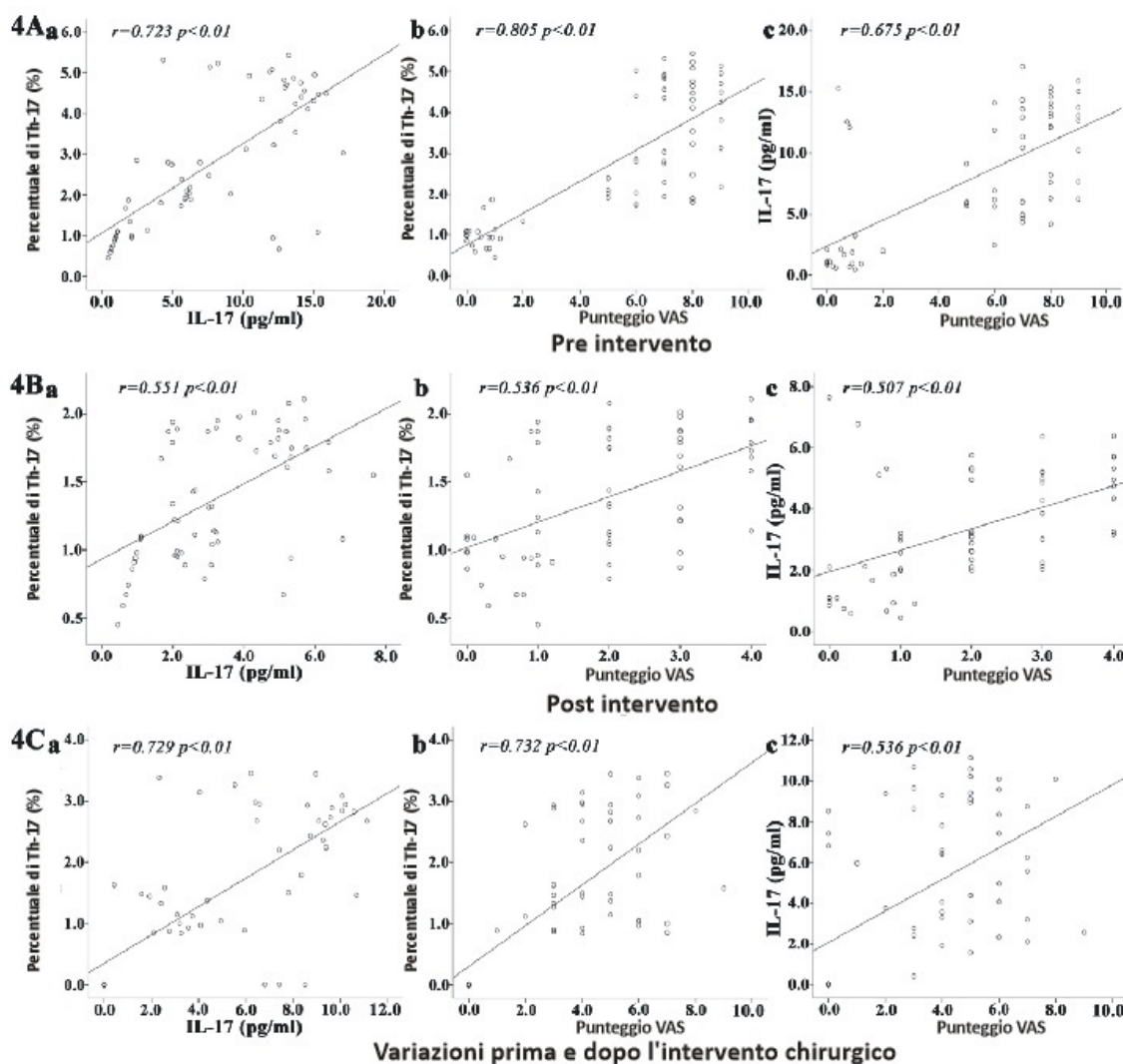
Diversi studi in letteratura hanno dimostrato che le cellule Th17 giocano un ruolo importante in molte malattie immunomediate come la psoriasi, l'artrite reumatoide, le patologie infiammatorie del grosso intestino e l'asma.

Anche l'ernia discale è stata considerata una patologia immunomediata stante la particolare natura del materiale erniato che può condurre ad uno stato infiammatorio cronico con conseguente perdurare del dolore lombare.

L'avvio dell'attivazione delle cellule Th17 e della produzione di IL-17 è sotto il controllo del sistema CCL20/CCR6: il CCL20 è un fattore chemiotattico prodotto dal disco degenerato che attiva un ligando specifico (il CCR6) presente sulla superficie delle Th17 veicolandole verso il tessuto discale degenerato.

La scoperta di questi meccanismi patogenetici può rappresentare, nel prossimo futuro, una indicazione importante per la messa a punto di strategie farmacologiche specifiche per esempio mediante la riduzione della produzione di CCL20 da parte del tessuto discale degenerato o mediante l'inibizione del legame tra CCR6 e CCL20.

Per il momento rimane il fatto che, viste le buone correlazioni osservate, i livelli circolanti di Th17 ed IL-17 possono diventare un buon indicatore del risultato clinico dopo l'asportazione di un ernia discale.



Correlazioni tra punteggi su scala analogica visiva (VAS), frequenza delle cellule T helper 17 (Th17) e livelli di concentrazione di interleuchina-17 (IL-17) prima e dopo l'intervento chirurgico e variazioni intraoperatorie. Le correlazioni positive sono indicate, rispettivamente, in A (a: $r=0.723$; b: $r=0.805$; c: $r=0.675$; $P<0.01$), B (a: $r=0.551$; b: $r=0.536$; c: $r=0.507$; $P<0.01$), e C (a: $r=0.729$; b: $r=0.732$; c: $r=0.536$; $P<0.01$).

Domande per la Formazione a Distanza (FAD)

2015-F3-35-1) Qual è stato l'andamento prima dell'intervento dell'interleuchina 17 osservato in questo studio?

- I valori erano più elevati nel gruppo protrusione, seguiti da quelli del gruppo estrusione, entrambi più alti di quelli del gruppo di controllo
- I valori erano più elevati nel gruppo estrusione, seguiti da quelli del gruppo protrusione, entrambi più alti di quelli del gruppo di controllo
- I valori erano uguali nei gruppi protrusione ed estrusione, entrambi più alti di quelli del gruppo di controllo
- I valori erano più elevati nel gruppo protrusione, seguiti da quelli del gruppo estrusione, entrambi più bassi di quelli del gruppo di controllo

Tutte le domande dei singoli articoli (identificate dal codice sopra indicato) saranno raccolte nel **questionario finale** che dovrà essere compilato nel mese di dicembre da parte di coloro che si sono iscritti (o si iscriveranno) al programma facoltativo di FORMAZIONE A DISTANZA - **FAD** (vedi www.gss.it/associa.htm) per conseguire l'ATTESTATO GSS FAD o i 50 CREDITI ECM FAD