

THE LANCET **Neurology**

Edizione Italiana Volume 3 Numero 2 Agosto 2008 - ISSN 1828-6607

<http://www.thelancet.com/neurology>



Riflessioni e reazioni

DYT16: una nuova stretta alla distonia familiare
Vedi pagina 75

Articoli

Mutazioni *TARDBP* nella sclerosi laterale amiotrofica con neuropatologia TDP-43: studio genetico e istopatologico
Vedi pagina 89

Rassegne

Deterioramento cognitivo vascolare: attuali concetti e sviluppi clinici
Vedi pagina 105

**The Lancet Neurology
Edizione Italiana**

Elsevier Masson srl

Via Paleocapa, 7

20121 Milano

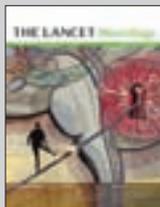
Tel. 02/88184.1

Fax 02/88184303

e-mail: emi@elsevier.com

Reg. Trib. Milano n. 280
del 14.04.2006

ISSN 1828-6607

Edizione riservata Lundbeck
per i sigg. Medici -
Fuori commercio**Direttore responsabile**
Wubbo Tempel**Direttore scientifico**
Alberto Albanese
Istituto Neurologico Carlo Besta
Università Cattolica, Milano**Traduzione**
Adriano Chiò
Dipartimento di Neuroscienze,
Università degli Studi di Torino**Assistente scientifico**
Francesca Del Sorbo
Istituto Neurologico Carlo Besta**Redazione**
In-folio, Torino**Impaginazione**
Kino, Torino**Stampa**
Pirovano Srl, San Giuliano
MilaneseSindromi
paraneoplastiche del
sistema nervoso centrale
(vedi pag. 116)Andrew Foster/Central Illustration Agency
(http://www.centralillustration.com)**Editoriale**

- 74 Neurologia "accademica" o "di frontiera", quale
-
- formazione per i giovani neurologi?

Carlo Ferrarese

Riflessioni e reazioni

- 75
-
- DYT16: una nuova stretta alla distonia familiare

Christine Klein

- 76
-
- MAV cerebrali non rotte: trattare o non trattare

Robert D Brown, Jr

- 78 Personalizzare la terapia genica per la distrofia
-
- muscolare

Thomas A Rando

- 80
-
- EPITHET: possibilità fallita o nuova speranza?

Peter D Schellinger

- 82
-
- Che cosa ci sta sfuggendo nella SLA

Teepu Siddique

- 83
-
- Risposta ipertensiva acuta nell'emorragia intracerebrale:
-
- il trattamento è sicuro e utile?

Mustapha Ezzeddine

- 85
-
- Verso la terapia genica nella malattia di Parkinson

Stéphane Palfi

Attualità

- 87 Riflessioni. La neuropolitica sta impazzendo

James Butcher

- 88 Riflessioni. L'industrializzazione delle neuroscienze

James Butcher

Articoli

- 89 Mutazioni TARDBP nella sclerosi laterale amiotrofica
-
-
- con neuropatologia TDP-43: studio genetico e

istopatologico

Vivianna M Van Deerlin, et al.

- 97 Specificità e sensibilità dell'ecografia transcranica nella
-
-
- diagnosi differenziale della malattia di Parkinson: studio

prospettico in cieco

Alexandra Gaenslen, et al.

Rassegne

- 105 Deterioramento cognitivo vascolare: attuali concetti e
-
- sviluppi clinici

Paige Moorhouse, Kenneth Rockwood

- 116 Sindromi paraneoplastiche del sistema nervoso centrale

Josep Dalmau, Myrna R Rosenfeld

- 130 Gestione dell'ipotensione ortostatica neurogena:
-
- aggiornamento

Phillip A Low, Wolfgang Singer

Grand Round

- 138 Cefalea cronica farmaco-resistente e pachimeningite
-
- focale in un uomo di 46 anni: una rara presentazione
-
- della granulomatosi di Wegener

Jan Dörr, Saban Elitok, et al.

La selezione qui pubblicata è stata effettuata dal Direttore scientifico sugli articoli pubblicati nell'edizione originale di *The Lancet Neurology* (fascicoli dal marzo 2008 al maggio 2008). Gli argomenti selezionati coprono un ampio arco della neurologia, con lo scopo di fornire un'informazione equilibrata e aggiornata nella disciplina. L'editoriale è pubblicato su invito del Direttore scientifico, al quale possono essere indirizzate eventuali proposte.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved. This journal and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier Ltd, and the following terms and conditions apply to their use. *The Lancet*® is a registered trademark of Elsevier Properties S.A., used under license.

To subscribe to full English version, contact Customer Services at The Lancet, Rockwood House 9-17 Perrymount Street Haywards Heath RH16 3DH Telephone: +44 (0) 1865 843 077 Fax: +44 (0) 1865 843 970 email: custserv@lancet.com

Alcuni articoli possono essere contrassegnati dalle seguenti icone:

Valutato e rivisto con procedura rapida per la pubblicazione in 4-8 settimane

Pubblicato precedentemente online

Contenuti extra disponibili sul web (www.thelancet.com)

Neurologia "accademica" o "di frontiera", quale formazione per i giovani neurologi?

Un dibattito frequente, cui si assiste da qualche anno in congressi nazionali e internazionali, all'interno di Società Scientifiche e in sedi istituzionali, riguarda due visioni, talora contrapposte, del ruolo del neurologo nel contesto sanitario attuale: da un lato, un "superspecialista", erudito sulle più fini distinzioni nosografiche, al passo con le recenti acquisizioni neurogenetiche e neurobiologiche; dall'altro, un neurologo "di frontiera", capace di interventi tempestivi, che a volte necessitano di competenze che vanno oltre la classica formazione neurologica.

La distinzione nasce dallo sviluppo storico della disciplina, ricca di un background semiologico e nosografico che deriva da più di un secolo di pratica clinica, ma con una sostanziale carenza di terapie efficaci. Oggigiorno, si sono sviluppate nuove potenzialità diagnostiche e terapeutiche che hanno permesso al neurologo di intervenire con tempestività ed efficacia. Quale scelta si pone quindi al neurologo in formazione: diventare, ad esempio, un esperto nella diagnostica clinica e genetica delle patologie neurodegenerative o un operatore nel campo della terapia dell'ictus acuto, dal Pronto Soccorso alla Stroke Unit, alla riabilitazione, con tutte le relative implicazioni organizzative?

Anche se si assiste spesso, nel panorama neurologico italiano, a una distinzione di queste figure, che dipende dalla formazione, dal contesto operativo e dalla crescente complessità della neurologia odierna, in realtà la contrapposizione di questi ruoli deve essere superata da una formazione più completa e comprensiva di molteplici aspetti, se non si vuole assistere alla progressiva perdita del ruolo del neurologo nel contesto sanitario e alla nascita di parcellizzazioni o superspecializzazioni.

Da un lato, la neurologia accademica deve tenere conto di ciò nei piani formativi delle scuole di specializzazione, che sono in fase di riforma, per quanto riguarda gli aspetti sia strettamente didattici (attività di "tronco comune") sia di turnazione in varie strutture delle rete formativa.

È fondamentale, ad esempio, prevedere periodi adeguati di tirocinio sia presso reparti di neurologia sia presso Stroke Unit e neuroranimazione, oltre che presso Centri dedicati a patologie specifiche quali le demenze, le malattie extrapiramidali, l'epilessia, ecc.

D'altro canto, le società scientifiche, le istituzioni e le aziende ospedaliere dovrebbero proporre e adottare modelli organizzativi che favoriscano un ruolo sempre più attivo ed efficace nel neurologo in un contesto assistenziale e di emergenza.

Il documento "Modelli Organizzativi Assistenziali nell'area delle Neuroscienze Cliniche", elaborato nel 2005 e approvato dalle Società Scientifiche nazionali, ha ribadito la necessità di definire i modelli organizzativi e i percorsi assistenziali da adottare nelle strutture neurologiche e ha posto la forte indicazione ad aggregare le discipline di area neurologica in un ambito dipartimentale. È stato posto in rilievo che un Dipartimento di Neuroscienze cliniche dovrebbe idealmente disporre di competenze e laboratori di neurofisiopatologia, neurosonologia, neuropsicologia, neurobiologia, neurofarmacologia, neuroimmunologia e neuropatologia e avere forti legami con la neurochirurgia e la neuroradiologia, la neuroriabilitazione, la psichiatria e la neuropsichiatria infantile.

Anche la formazione dei futuri neurologi dovrebbe quindi avvalersi di questa molteplicità di risorse e competenze, per favorire una potenzialità operativa a largo raggio, che contempra sia la classica specializzazione "accademica" sia una valida operosità "sul campo".

Carlo Ferrarese

Professore Ordinario di Neurologia,
Direttore della Scuola di Specializzazione in Neurologia,
Università degli Studi di Milano-Bicocca
Direttore della Clinica Neurologica,
Ospedale San Gerardo, Monza

Conflitti di interesse

Non ho conflitti di interesse.

DYT16: una nuova stretta alla distonia familiare



Il crescente elenco di DYT è un assortimento di 14 (la DYT5 e la DYT15 sono la stessa forma) diverse forme di distonia, clinicamente e geneticamente eterogenee, caratterizzate da movimenti di torsione e ripetitivi involontari che determinano posture anomale. Nonostante l'identificazione di diversi geni correlati alla distonia, nonché l'osservazione di una storia familiare positiva in un ampio sottogruppo di pazienti, solo in una minoranza di pazienti con distonia è stata trovata una causa monogenica.¹

Nel fascicolo originale di *The Lancet Neurology*,² Camargos e colleghi descrivono la DYT16, una nuova forma di distonia generalizzata a insorgenza precoce a ereditarietà autosomica-recessiva associata a una mutazione omozigote missenso nel PRKRA, il gene che codifica per una proteina chinasi, *interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator* (PRKRA). I membri affetti di tre famiglie brasiliane non correlate tra loro avevano la stessa mutazione P222L nel gene PRKRA, che era stata ereditata da un comune fondatore e non è stata identificata in quasi 1000 controlli neurologicamente sani.

I progressi della ricerca spesso creano nuove linee di indagine e, di conseguenza, l'identificazione di questa mutazione solleva tre importanti domande: qual è il fenotipo associato alle mutazioni del gene PRKRA? Qual è il ruolo delle mutazioni del gene PRKRA nella distonia a esordio precoce e nei disturbi del movimento a essa correlati? Che cosa può insegnarci questa mutazione del gene PRKRA sulla fisiopatologia della distonia?

In altri disturbi del movimento familiari, come il parkinsonismo monogenico o le atassie autosomica-dominanti, è difficile distinguere i diversi tipi di PARK o SCA in base al quadro clinico. Per le distonie, tuttavia, la conoscenza di importanti *red flags* può portare alla corretta diagnosi di una specifica forma genetica prima di eseguire il test molecolare. Questi indizi fenotipici includono la variazione diurna dei sintomi e la risposta alla levodopa nella distonia responsiva alla levodopa (DYT5); la combinazione di distonia con mioclono, migliorata dall'assunzione di alcool, nella distonia mioclonica (DYT11); o una brusca insorgenza di grave distonia e parkinsonismo nella distonia-parkinsonismo a esordio rapido (DYT12). Nel caso della DYT16, sei dei sette pazienti presentavano una distonia degli arti inferiori a esordio precoce, che si osservava comunemente nei pazienti con distonia DYT1 e DYT5.

Il coinvolgimento cranio-facciale, che è raro nelle distonie DYT1 e DYT5, è tipico nella distonia DYT6 e in alcune forme di distonia focale, come la distonia del bocchino degli strumenti a fiato e la distonia/discinesia indotta da neurolettici. La DYT16 è caratterizzata da preminente coinvolgimento bulbare, con disfonia, disartria e anche disfagia, quadro simile alla fase acuta della distonia-parkinsonismo a esordio rapido (DYT12). Il parkinsonismo è una caratteristica meno rilevante nella DYT16.² Infatti, i quattro pazienti che mostravano parkinsonismo mancavano di tre dei quattro sintomi cardinali (cioè, tremore a riposo, rigidità e instabilità posturale). Piuttosto, la diagnosi di parkinsonismo è basata sul riscontro di bradicinesia resistente alla levodopa che potrebbe essere correlata alla grave distonia generalizzata, con conseguenti punteggi motori elevati alla Unified Parkinson's Disease Rating Scale. È importante ricordare che la modalità di trasmissione recessiva della distonia DYT16 la distingue dalla maggior parte delle altre distonie note; lo stesso vale anche per il lieve ritardo nelle tappe dello sviluppo descritto in quattro dei sette portatori della mutazione. Attualmente, tutti i fenotipi devono essere interpretati con cautela perché sono basati su un piccolo numero di pazienti che portano la stessa mutazione fondatore.

Analogamente, è impossibile comprendere appieno il ruolo della mutazione P222L nel gene PRKRA in relazione alla possibile causa generale di distonia. L'assenza della

Publicato Online
il 4 febbraio 2008
DOI:10.1016/S1474-
4422(08)70023-1



Immagine generata da computer della sequenza del DNA

Alfred Pasiaka/Science Photo Library

mutazione nell'ampio gruppo di controllo e la conservazione dei residui aminoacidici nelle specie di mammiferi ne sostengono la potenziale patogenicità. Benché improbabile, è anche possibile che la mutazione 665C → T sia in *linkage disequilibrium* con un'altra mutazione che potrebbe non essere stata individuata sequenziando le regioni codificanti dei geni candidati: mutazioni in regioni non codificanti o riarrangiamenti esonici.

Occorre ammettere che non è stata trovata alcuna mutazione nel gene PRKRA in un piccolo numero di pazienti con distonia generalizzata. Al momento, vi è una serie di diversi scenari possibili, che vanno dal fatto che la mutazione P222L sia una rara variante limitata a una piccola popolazione brasiliana con effetto fondatore – analogamente alla distonia/parkinsonismo legata al cromosoma X (*DYT3*) nelle Filippine – all'ipotesi che mutazioni nel gene PRKRA siano una causa importante di distonia generalizzata e, forse, anche di altre forme di distonia o parkinsonismo. Va notato che vi è una trasmissione da genitore a figlio della malattia in una delle due famiglie *DYT16*, il che potrebbe indicare un secondo loop di consanguineità, la presenza casuale di una seconda mutazione, una fenocopia o, in alternativa, un ruolo di mutazioni eterozigoti nel PRKRA come fattore di suscettibilità (come si è visto, ad esempio, per i geni legati al parkinsonismo recessivo).³

Si sa poco della funzione di PRKRA: si lega all'RNA a doppia elica e può essere attivato da attivatori di proteine cellulari, come ad esempio il PACT.⁴ Analogamente, un'altra proteina della distonia, la TorsinA, codificata da *DYT1*, ha un ruolo nella risposta allo stress.⁵ Anche se non discussi da Camargos e colleghi, gli studi funzionali saranno la naturale estensione del loro lavoro. Analogamente, sono necessarie analisi mutazionali di grandi campioni di pazienti con distonia provenienti da etnie diverse per valutare la frequenza delle mutazioni, lo spettro fenotipico e mutazionale e, più in generale, il significato della distonia *DYT16* nella pratica clinica.

Christine Klein

Department of Neurology, University of Lübeck; Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany
christine.klein@neuro.uni-luebeck.de

Non ho conflitti di interesse.

CK è sostenuta da una sovvenzione Lichtenberg della Fondazione Volkswagen.

- 1 Gonzalez-Alegre P. The inherited dystonias. *Semin Neurol* 2007; 27: 151–88
- 2 Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J, et al. *DYT16*, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress response protein *prkra*. *Lancet Neurol* 2008; 7: 215–22.
- 3 Klein C, Lohmann-Hedrich K, Rogaeva E, et al. Deciphering the role of heterozygous mutations in genes associated with parkinsonism. *Lancet Neurol* 2007; 6: 652–62.
- 4 Patel RC, Sen GC. PACT, a protein activator of the interferon-induced protein kinase, PKR. *EMBO J* 1998; 17: 4379–90.
- 5 Hewett J, Ziefer P, Bergeron D, et al. TorsinA in PC12 cells: localization in the endoplasmic reticulum and response to stress. *J Neurosci Res* 2003; 72: 158–68.

MAV cerebrali non rotte: trattare o non trattare

Pubblicato Online
il 1° febbraio 2008
DOI:10.1016/S1474-
4422(08)70027-9

Le malformazioni arterovenose (MAV) intracraniche sono lesioni vascolari congenite relativamente non comuni in cui più arterie e vene sono collegate come una fistola senza l'interposizione del normale letto capillare. Clinicamente, nel 50% circa dei casi le MAV si presentano con un'emorragia intracranica (ICH)¹ e nel 25% circa con crisi epilettiche; altre presentazioni includono cefalea, deficit neurologici focali e acufeni pulsanti. Le MAV vengono sempre più spesso identificate nella pratica clinica in pazienti senza sintomi associati a seguito di un riscontro fortuito nel corso di indagini neuroradiologiche eseguite per ragioni non correlate.^{2,3}

Dopo l'identificazione di una MAV, la questione chiave è quale sia il modo migliore per gestirla. Una questione importante è il rischio di ICH nei pazienti sottoposti a trat-

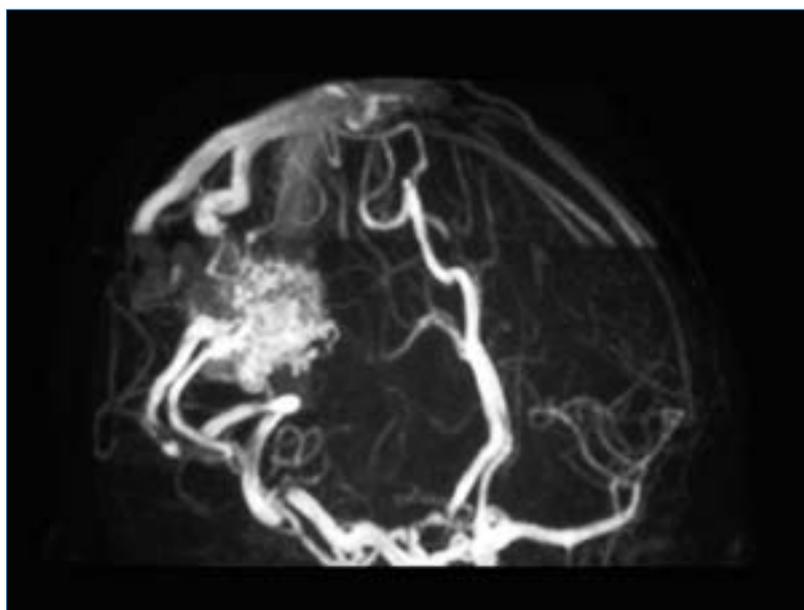
tamento conservativo rispetto al rischio del trattamento. Del 50% dei pazienti che hanno una MAV senza ICH, il rischio a lungo termine di ICH è del 2–3% circa all'anno.³ Un maggior rischio futuro di emorragia potrebbe essere previsto in base alle caratteristiche delle neuroimmagini al momento della diagnosi di MAV, come ad esempio una MAV di piccole dimensioni, un drenaggio venoso profondo, un alterato drenaggio venoso, un'unica vena di drenaggio, una sede paraventricolare o intraventricolare e la presenza di aneurismi in arterie che alimentano la MAV o all'interno del nido vascolare.

Purtroppo sono disponibili solo pochi studi di popolazione sulle MAV: quello dell'Olmsted County, Minnesota,² il New York Islands Project⁴ e lo Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS)⁵ e la coorte discussa

nell'edizione originale di *The Lancet Neurology* da Wedderburn e colleghi.⁶ Nessuno di questi studi ha fornito dati sulla storia naturale a lungo termine.

Il SIVMS è un ampio studio prospettico basato su un registro di popolazione che include tutti i pazienti di età pari o superiore a 16 anni con diagnosi di qualsiasi tipo di malformazione vascolare, diagnosticati in Scozia durante il 1999-2003 e dal 2006 in poi. L'analisi di Wedderburn e colleghi⁶ comprende 114 persone che si sono presentate senza una storia di emorragia e che sono state trattate da un totale di 229 adulti con MAV individuate durante il 1999-2003; 63 (55%) pazienti sono stati sottoposti a trattamento della MAV. La MAV è stata occlusa in circa due terzi di questi casi. Il confronto dei pazienti trattati con quelli non trattati ha portato a tre principali risultati: non vi era alcuna differenza complessiva nell'esito funzionale, definito come un punteggio di 2-6 o 3-6 alla Oxford Handicap Scale (OHS), durante tutti i tempi di follow-up disponibili; nell'analisi multivariata dei rischi proporzionali di Cox, i fattori predittivi indipendenti di prima insorgenza di un esito negativo (definito come OHS 2-6) includevano il trattamento interventistico e una MAV di grandi dimensioni; la progressione a una disabilità significativa (definita come OHS 2-6) e persistente alla fine del terzo anno di follow-up non differiva tra i gruppi.

Gli aspetti principali dello studio sono ben delineati da Wedderburn e colleghi. Benché il loro sia uno studio molto ampio e di popolazione, pochi pazienti sono stati seguiti dopo i primi 2 anni, rendendo improbabile la possibilità di delineare una differenza di risultati. Nell'analisi di progressione verso un esito negativo (OHS 2-6), solo 23 pazienti nel gruppo non trattato e 30 nel gruppo trattato sono rimasti a rischio a 2 anni. Non è stata individuata alcuna differenza statistica. Un altro problema, che è stato adeguatamente affrontato dai ricercatori, è la differenza delle caratteristiche basali dei due gruppi. In un contesto non randomizzato come quello di questo studio, la selezione dei pazienti per il trattamento rispetto a nessun trattamento comporta di per sé una distorsione. Non sorprende che i pazienti che sono stati trattati in modo aggressivo tendessero a essere più giovani, a essere sintomatici (ad es., crisi epilettiche), a essere più sani e ad avere MAV più piccole. Eventi avversi significativi (ICH, infarto o deficit focali progressivi) si sono verificati tra l'esordio e l'intervento in sette pazienti trattati, ma in nessuno dei pazienti non trattati. Non è chiaro se vi era una differenza nell'architettura vascolare che avrebbe potuto



Malformazione arterovenosa intracranica

portare a un diverso rischio di emorragia tra i due gruppi perché non tutti i pazienti erano stati sottoposti ad arteriografia, compresi metà di quelli che non sono stati trattati. Wedderburn e colleghi giustamente puntualizzano che il loro studio non è un trial terapeutico, per cui tutte le distorsioni inerenti la selezione per l'intervento aggressivo fanno semplicemente parte del livello di assistenza globale in quest'ampia popolazione.

Anche la durata del follow-up è importante. Un lungo periodo di follow-up potrebbe essere necessario per individuare un lieve effetto benefico di un trattamento rispetto al basso rischio di un esito negativo che si verifica senza trattamento. Il follow-up della coorte è in corso e ulteriori risultati saranno di grande interesse.

Quali effetti dovrebbero avere i dati di Wedderburn e colleghi⁶ sulla pratica clinica? Lo studio suggerisce che l'intervento di MAV potrebbe non influenzare il rischio di un persistente risultato negativo, almeno a breve termine. Non vi sono analoghi studi di confronto tra popolazioni basati su interventi con approccio conservativo e su un ampio gruppo di pazienti con MAV. In uno studio non di popolazione, basato sulla banca dati MAV della Columbia, non è stato individuato alcun beneficio dell'intervento dopo un breve periodo di follow-up⁷ e non sono disponibili dati a lungo termine. Tuttavia, nonostante i suoi limiti, l'attenta analisi di Wedderburn e colleghi⁶ fornisce dati sull'efficacia comparativa dell'intervento per le MAV intracraniche non rotte rispetto alla storia naturale.

Per il sito web dell'ARUBA vedi <http://www.arubastudy.org>

Neil Borden/Science Photo Library

Tutte le MAV non rotte dovrebbero essere abitualmente trattate in modo aggressivo? Lo studio di Wedderburn e colleghi⁶ e gli altri studi di popolazione non possono rispondere in modo definitivo a questa domanda. L'assegnazione casuale dei pazienti con MAV non rotta nei trial clinici continua a essere controversa, con argomenti rilevanti sia a favore sia contro.^{8,9} Si dovrebbero sostenere gli sforzi per assegnare in modo casuale pazienti selezionati con MAV – pazienti per i quali esiste un equilibrio clinico – al miglior trattamento rispetto alla storia naturale. Uno studio randomizzato sulle MAV cerebrali non rotte (Randomized trial of Unruptured Brain AVM - ARUBA) è stato finanziato dai National Institutes of Health. La comunità dei ricercatori nel campo delle malattie cerebrovascolari attende il completamento di questo studio, insieme al necessario periodo di follow-up a lungo termine. Fino ad allora, i nostri pazienti continueranno a essere gestiti in base alle revisioni e alle linee guida,^{10,11} ai dati di storia naturale³ e ai dati provenienti da popolazioni non randomizzate. Tutti questi studi sono interessanti, ma, purtroppo per i nostri pazienti, non ci possono dare la risposta definitiva.

Robert D Brown, Jr

Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA
brown.robert@mayo.edu

Non ho conflitti di interesse.

- 1 Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. *J Neurosurg* 1996; **85**: 29–32.
- 2 Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 1996; **46**: 949–52.
- 3 Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988; **68**: 352–27.
- 4 Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke* 2003; **34**: e29–33.
- 5 Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al. Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS): evaluation of methods, ICD-10 coding, and potential sources of bias in a prospective, population-based cohort. *Stroke* 2003; **34**: 1156–62.
- 6 Wedderburn CJ, van Beijnum J, Bhattacharya J, et al, on behalf of the SIVMS Collaborators. Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2008; available online 1 Feb. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70026-7.
- 7 Mohr JP, Stapf C, Sciacca RR, et al. Natural history versus treatment outcome in patients with unruptured brain arteriovenous malformations (AVM). *Stroke* 2004; **35**: 328 (abstr).
- 8 Stapf C, Mohr JP. Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: yes. *Stroke* 2007; **38**: 3308–09.
- 9 Cockcroft KM. Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: no. *Stroke* 2007; **38**: 3310–11.
- 10 Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, et al. AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 2001; **32**: 1458–71.
- 11 Brown RD Jr, Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 269–81.

Personalizzare la terapia genica per la distrofia muscolare

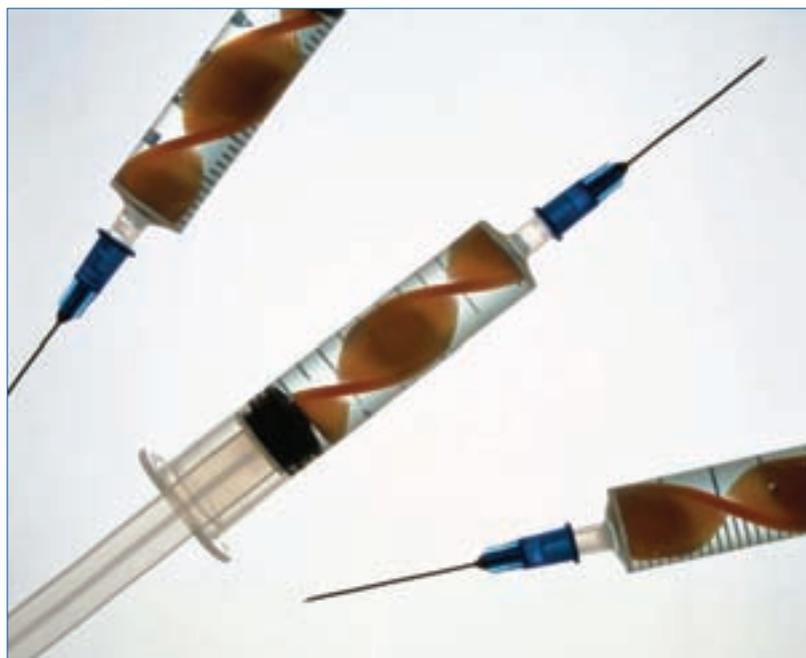
L'identificazione di un numero sempre crescente di geni che causano malattie quando mutati o espressi in modo aberrante rappresenta un tributo ai notevolissimi progressi nel campo della genomica; tuttavia, dobbiamo ancora riscuotere il dividendo terapeutico dagli investimenti fatti in questo ambito della ricerca. Poche malattie illustrano meglio della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) questo concetto; infatti, la DMD, pur essendo stata identificata e descritta dal punto di vista clinico a metà del XIX secolo¹ e caratterizzata geneticamente alla fine degli anni Ottanta,² è ancora quasi del tutto intrattabile e tanto meno curabile. Inoltre, l'attuale standard terapeutico – i corticosteroidi per via orale – risale a prima della scoperta della base genetica della malattia, è di modesto beneficio ed è limitato dai suoi molteplici effetti collaterali. La scoperta che la DMD è causata da mutazioni (comprese grandi e

piccole delezioni, duplicazioni, traslocazioni e mutazioni puntiformi) nel gene che codifica per la distrofina ha generato la speranza che sarebbe stato trovato presto un nuovo trattamento per tale patologia, la terapia genica. Quasi due decenni più tardi, questa resta una promessa più che una realtà. Tuttavia, le terapie sperimentali per le distrofie muscolari stanno attraversando una fase di "nascita" (e non di "rinascita") e la ricerca di base nel corso degli ultimi due decenni è progredita rapidamente lungo il percorso traslazionale per approdare agli studi clinici sugli esseri umani. Sono previsti o in corso studi con un'ampia gamma di approcci terapeutici, tra cui piccole molecole per migliorare la forza muscolare e superare le anomalie di traslazione delle proteine; peptidi e anticorpi per migliorare il potenziale rigenerativo del muscolo; varie metodiche di terapia genica virale e non virale e terapie con cellule staminali.³

Recentemente è stata pubblicata nel *New England Journal of Medicine* un'importante storia di successo della ricerca traslazionale,⁴ in cui gli autori hanno descritto i risultati della sperimentazione clinica di fase I di una terapia genica non virale effettuata in quattro pazienti con DMD.⁴ La terapia genica non virale comporta la tecnica dell'*exon skipping* e il vettore terapeutico utilizzato nella sperimentazione era costituito da un piccolo oligonucleotide antisense. I pazienti sono stati scelti poiché avevano tutti delezioni dell'esone 51 del gene che codifica per la distrofina, gene che è formato da 79 esoni. Quando il gene mutato è trascritto, le molecole di mRNA sono normali fino al punto della delezione e poi escono dalla normale sequenza di lettura, a partire dalla fine della delezione fino all'ultimo esone; ciò comporta una lettura senza senso del codice genetico. Questo mRNA mutato è instabile e qualsiasi proteina anomala che viene prodotta è rapidamente degradata. In mancanza della proteina distrofina, il muscolo va incontro a modificazioni degenerative, che sono una caratteristica della DMD. La base teorica della tecnica dell'*exon skipping* consiste nella possibilità di produrre una proteina distrofina parzialmente funzionale da un gene della distrofina che ha molti esoni deleti, in particolare nella parte centrale del gene, a condizione che l'intero mRNA trascritto mantenga la sequenza di lettura. Il trascritto più piccolo comporta la formazione di una proteina più piccola e una forma molto più lieve di malattia: la distrofia muscolare di Becker.⁵

Conoscendo le specifiche delezioni esoniche in ciascuno dei geni della distrofina dei pazienti, gli autori sapevano che l'ulteriore delezione dell'esone 51 avrebbe ripristinato la sequenza di lettura e portato alla produzione di una proteina distrofina parzialmente funzionale. Pertanto, gli investigatori hanno progettato uno specifico oligonucleotide antisense che forzerebbe lo *skipping* dell'esone 51 dando come risultato un mRNA del gene della distrofina che avrebbe una delezione interna, ma che manterrebbe la sequenza di lettura. Questi oligonucleotidi antisense sono stati iniettati in quattro zone di singoli muscoli in ciascun paziente; quando i siti di iniezione sono stati biopsiati dopo 4 settimane, i ricercatori hanno avuto l'evidenza dell'efficacia dell'*exon skipping*. Inoltre, i ricercatori hanno anche identificato la proteina distrofina nelle cellule muscolari presso il sito di iniezione.

Questo è il primo studio clinico per la DMD che abbia utilizzato questa tecnica e rappresenta un progresso di grande importanza perché è trascorso poco più di un



Terapia genica della DMD

decennio tra il concepimento di questo approccio e lo studio in colture cellulari o modelli murini di malattia. Inoltre, si tratta di un progresso non solo per la terapia della DMD, ma anche per la terapia genica personalizzata⁶ perché il progetto del vettore terapeutico è basato sulle specifiche mutazioni di questi pazienti.

Tuttavia, rimangono notevoli problemi da superare per poter ampliare il campo di applicazione di tale approccio passando da uno studio di sicurezza a un trattamento clinicamente efficace. Tra i principali ostacoli vi sarà lo sviluppo di un metodo per fornire oligonucleotidi antisense non solo a piccole regioni di un unico muscolo, ma a tutte le cellule in tutti i principali muscoli del corpo, inclusi il diaframma e il cuore. Tale metodo di trasporto e le grandi quantità di oligonucleotidi antisense che dovranno essere somministrate pongono sfide per la sicurezza e aumentano il rischio di eventi avversi. Altrettanto importante è il problema che gli oligonucleotidi antisense sono gradualmente degradati; la proteina distrofina funzionante è prodotta solo in loro presenza. Sarà pertanto necessario somministrare regolarmente nucleotidi antisense, forse anche più volte all'anno, o sviluppare vettori virali che sostengano una produzione continua di oligonucleotidi terapeutici all'interno delle cellule muscolari.^{7,8} Naturalmente, ciò introdurrebbe ulteriori sfide connesse con l'uso di virus per la tera-

pia genica. È anche probabile che la terapia con oligonucleotidi antisense debba affrontare nuovi ostacoli legislativi, in particolare in relazione al fatto che i pazienti richiedono vettori disegnati appositamente per le loro specifiche mutazioni. Tuttavia, il successo di questo processo in termini di sicurezza e di misure iniziali di efficacia è un passo importante verso nuovi trattamenti basati su tecnologie emergenti e inaugurerà una nuova era della genetica e delle terapie cellulari.

Thomas A Rando

Department of Neurology and Neurological Sciences, Room A-343, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305-5235, USA
rando@stanford.edu

Non ho conflitti di interesse.

- 1 Duchenne GBA. Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclérotique. *Arch Gen Méd* 1868; **11**: 552-88.
- 2 Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987; **50**: 509-17.
- 3 Cossu G, Sampaolesi M. New therapies for Duchenne muscular dystrophy: challenges, prospects and clinical trials. *Trends Mol Med* 2007; **13**: 520-26.
- 4 van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2677-86.
- 5 Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, et al. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988; **2**: 90-95.
- 6 Lim LE, Rando TA. Therapy for Duchenne muscular dystrophy – an opportunity for personalized medicine? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; in press. DOI:10.1038/ncpneuro0737.
- 7 Goyenville A, Vulin A, Fougereuse F, et al. Rescue of dystrophic muscle through U7 snRNA-mediated exon skipping. *Science* 2004; **306**: 1796-99.
- 8 Denti MA, Rosa A, D'Antona G, et al. Body-wide gene therapy of Duchenne muscular dystrophy in the *mdx* mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**: 3758-63.

EPITHET: possibilità fallita o nuova speranza?

Publicato Online
il 22 febbraio 2008
DOI:10.1016/S1474-
4422(08)70045-0

L'approvazione dell'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (alteplase) come terapia trombolitica endovenosa è attualmente limitata a una finestra temporale di 3 ore dopo l'esordio dell'ictus. Tuttavia, molti centri per l'ictus in tutto il mondo somministrano la terapia trombolitica anche al di là delle 3 ore, selezionando i pazienti (mediante TC perfusionale, RM, ultrasuoni o angiografia) e usando varie vie di somministrazione (endovenosa, intrarteriosa o entrambe), differenti dispositivi (ad es., EKOS, Penumbra o Merci) e vari inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (ad es., abciximab). I più comuni approcci sono la trombolisi intrarteriosa con alteplase o urochinasasi e la terapia trombolitica endovenosa basata sulla RM, per cui i pazienti vengono solitamente scelti in base alla mancata corrispondenza delle immagini RM in diffusione (DWI) e perfusione (PI).

Tutti gli studi precedentemente pubblicati sulla terapia trombolitica endovenosa oltre 3 ore dopo l'esordio dell'ictus in pazienti non selezionati (nei quali l'emorragia intracranica era stata esclusa con la TC) hanno dato risultati negativi.¹ Tuttavia, questa finestra temporale è ora nuovamente messa in discussione dall'Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET),² dal terzo European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS-3)³ e dal terzo International Stroke Trial (IST-3).⁴ In base allo stato di avanzamento degli studi e ai tassi di reclu-

tamento, i risultati dell'ECASS-3 e dell'IST-3 saranno disponibili rispettivamente nel 2008 e nel 2034 e quelli dell'EPITHET sono pubblicati sull'edizione originale di *The Lancet Neurology*. Finora, nessuno studio randomizzato controllato sull'uso di alteplase al di là delle 3 ore ha incluso pazienti in base a una semplice valutazione visiva della mancata corrispondenza PI-DWI,⁵ ma vi sono ampie evidenze di classe III relative a centinaia di pazienti che indicano che la terapia trombolitica endovenosa basata sulla RM è più sicura in relazione all'emorragia intracranica sintomatica ed è potenzialmente più efficace della terapia trombolitica endovenosa standard basata sulla TC.⁶

Pertanto, è vero che l'EPITHET rappresenta una possibilità fallita? I ricercatori dell'EPITHET volevano fare uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'ipotesi che l'alteplase promuovesse la riperfusione e attenuasse la crescita dell'infarto quando somministrato 3-6 ore dopo l'esordio dei sintomi in pazienti con mancata corrispondenza PI-DWI. Tuttavia, hanno selezionato i pazienti oltre le 3 ore usando criteri TC e li hanno assegnati in modo casuale ad alteplase o placebo e solo dopo hanno eseguito la RM, senza però usarne i risultati per la selezione dei pazienti. La riperfusione è stata valutata al giorno 3-5, tempistica subottimale per questo endpoint surrogato perché molti pazienti hanno già una ricanalizzazione spontanea entro que-

sto tempo, per cui l'effetto del farmaco trombolitico (cioè, il miglioramento precoce della presunta riperfusione) non è stato valutato. Questo punto è stato affrontato nello studio Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE),⁷ che presentava un disegno simile, ma non randomizzato e non controllato e che ha misurato la riperfusione entro 4-8 ore dopo la terapia trombolitica endovenosa. Uno studio più rigoroso randomizzato controllato della terapia trombolitica endovenosa in base alla mancata corrispondenza PI-DWI avrebbe utilizzato la RM per selezionare i pazienti e randomizzarli tra alteplase e placebo.

Benché l'EPITHET non abbia mostrato un risultato significativo per l'endpoint primario – attenuazione della crescita relativa geometrica media del volume dell'infarto – varie analisi secondarie hanno dimostrato differenze vicine alla significatività o positive. Queste analisi includevano altre definizioni del danno, basate sul volume di crescita dell'infarto e della riperfusione nei pazienti con mancata corrispondenza PI-DWI. Tuttavia, queste misure non si sono tradotte in esiti clinici migliori nel gruppo trattato con alteplase rispetto al gruppo placebo. Nel complesso, il numero di pazienti con una mancata corrispondenza PI-DWI che aveva ricevuto l'alteplase era inferiore a quello dello studio DEFUSE, a causa del disegno controllato con placebo (vi erano 37 pazienti con mancata corrispondenza nel gruppo alteplase dell'EPITHET e 43 nel gruppo placebo). Inoltre, i volumi al giorno 90 erano disponibili solo in 74 dei 101 pazienti arruolati (perché 20 erano deceduti e sette sono stati persi al follow-up; sono stati persi 19 pazienti del gruppo alteplase e 8 del gruppo placebo); ciò ha ridotto la potenza dello studio. In una nota a parte, il cambiamento del volume dal giorno 30 al giorno 90 sembrava essere non significativo⁸ e le valutazioni del volume al giorno 30 sembravano essere meno sensibili al rischio di perdita al follow-up rispetto a quelle al giorno 90.⁷ La riperfusione tardiva era più comune con l'alteplase che con il placebo (56% rispetto a 26%) ed era associata a ridotta crescita dell'infarto e a miglioramento degli esiti neurologici e funzionali. Questo risultato è coerente con quello del DEFUSE e legittima la speranza che l'alteplase possa essere di beneficio dopo la finestra temporale di 3 ore.

L'utilità della mancata corrispondenza PI-DWI per la selezione dei pazienti è stata criticata da alcuni ricercatori, anche se le loro analisi non sono esenti da debolezze.^{9,10} Tuttavia, essi correttamente affermano che "sono

necessarie definizioni standardizzate di mancata corrispondenza e di perfusione" e che "sono necessari più dati da studi che includano pazienti con e senza mancata corrispondenza e li assegnino in modo randomizzato al trattamento, per determinare il ruolo della mancata corrispondenza". Due studi di fase II^{11,12} di un altro farmaco trombolitico, il desmoteplase, sono risultati positivi per gli endpoint surrogati e clinici, ma lo studio fondamentale, il Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial 2 (DIAS-2), è risultato negativo, presumibilmente in parte a causa dell'uso di metodi di selezione diversi dalla RM. Dopo la battuta di arresto del DIAS-2, la prevista analisi combinata del DEFUSE e dell'EPITHET fornisce una nuova speranza di comprendere meglio gli effetti dell'alteplase oltre 3 ore dopo l'ictus, anche se si dovrà essere molto attenti nel mettere insieme gli endpoint che non sono uguali in questi studi (ad es., il tempo di esito tissutale e la valutazione della riperfusione). Infine, spero che dopo le promettenti ipotesi valutate negli endpoint secondari dell'EPITHET e dopo che saranno disponibili i risultati dell'ECASS-3 nell'autunno 2008, sia disegnato e avviato uno studio controllato randomizzato basato esclusivamente sulla mancata corrispondenza RM, che valuti la somministrazione dell'alteplase entro 3 o 4,5 ore. È venuto il momento di fare uno sforzo internazionale comune per pianificare ed effettuare tale studio.

Peter D Schellinger

Department of Neurology, University at Erlangen, D-91054 Erlangen, Germany
peter.schellinger@uk-erlangen.de

Faccio parte del panel degli oratori e del comitato consultivo della Boehringer Ingelheim (il produttore dell'alteplase) e ho ricevuto onorari per lo svolgimento di queste funzioni.

- Schellinger PD, Fiebach JB, Mohr A, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke – a review. Part I – Intravenous thrombolysis. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1812–18.
- Davis SM, Donnan GA, Parsons MW et al.; for the EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; available online Feb 22. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9.
- ECASS 3: The European Cooperative Acute Stroke Study. Available at <http://www.ecass3.com/> (accessed Feb 2, 2008).
- The Third International Stroke Trial. Available at <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=81> (accessed Feb 2, 2008).
- Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 2003; **34**: 575–83.
- Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* 2007; **38**: 2640–45.
- Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; **60**: 508–17.

- 8 Gaudinski MR, Henning EC, Miracle A, et al. Establishing final infarct volume: stroke lesion evolution past 30 days is insignificant. *Stroke* (in press).
- 9 Kane I, Carpenter T, Chappell F, et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes. *Stroke* 2007; **38**: 3158-64.
- 10 Kane I, Sandercock P, Wardlaw J. Magnetic resonance perfusion diffusion mismatch and thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review of the evidence to date. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 485-91.
- 11 Furlan AJ, Eydin D, Albers GW, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006; **37**: 1227-31.
- 12 Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; **36**: 66-73.

Che cosa ci sta sfuggendo nella SLA

Publicato Online
il 29 febbraio 2008
DOI:10.1016/S1474-
4422(08)70049-8

L'aploinsufficienza è un meccanismo di malattia ben studiato. Nell'edizione originale di *The Lancet Neurology*, Blauw e colleghi¹ riportano un eccesso di geni deleti che è specifico dei pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA), un fenomeno che implica aploinsufficienza. Le prove di questo eccesso derivano dall'analisi delle variazioni del numero di copie (VNC) derivanti da precedenti studi sull'intero genoma.^{2,3} Questi studi, in cui sono stati analizzati i genotipi di oltre 300.000 polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) in 461 pazienti con SLA sporadica e 450 controlli, avevano identificato un'associazione tra SLA sporadica e *ITPR2* e *DPP6*. Nel loro nuovo studio, gli stessi ricercatori riferiscono un'associazione tra SLA sporadica e delezioni geniche ($p=2,15 \times 10^{-12}$). Tuttavia, questa relativa aggregazione di delezioni eterozigoti in geni piuttosto che in regioni intergeniche potrebbe essere conseguente a un processo casuale perché il numero di VNC (delezioni o duplicazioni) non differisce tra pazienti e controlli.

Le VNC sono state riportate in altri disturbi, tra cui l'atrofia muscolare spinale (delezioni nei geni *SMN*), la malattia di Parkinson (duplicazioni nel gene *SNCA*) e la malattia di Charcot-Marie-Tooth 1A (ampie duplicazioni di *PMP22*). Blauw e colleghi non hanno dimostrato alcuna modalità specifica di delezione genica nella SLA sporadica, ma hanno riportato le categorie di funzione cellulare a cui appartengono tali geni. I ricercatori non hanno considerato le espressioni geniche compensatorie in risposta alle delezioni geniche oppure i cambiamenti qualitativi o quantitativi di proteine, che potrebbero essere modalità importanti per validare o ridurre il numero di geni candidati.¹⁴ Quattordici dei 155 geni specificamente deleti nella SLA erano deleti in più di un paziente, implicando che la SLA abbia una miriade di cause genetiche individuali o che le delezioni siano polimorfismi privati. Lo studio sarebbe stato più solido se il numero dei controlli fosse stato uguale o doppio di quello dei pazienti. Si sarebbe dovuto vali-

dare in modo indipendente lo script sviluppato per analizzare le aree di duplicazione o delezione e, come per tutti gli studi di associazione, i risultati preliminari di questo studio avrebbero dovuto essere verificati in coorti indipendenti.

Questo lavoro è il sesto studio sull'intero genoma nella SLA sporadica, ma purtroppo non ha consentito di identificare alcun equivalente dell'*APOE* per la SLA. I cinque precedenti studi dell'intero genoma mediante SNP²⁻⁶ non hanno dimostrato alcuna associazione⁵ o hanno riportato associazioni che non è stato possibile validare.⁴ Blauw e collaboratori hanno inizialmente riferito l'associazione fra SLA sporadica e *ITPR2* in una coorte olandese;² l'associazione con la *DPP6* è stata individuata solo dopo l'inclusione dei dati di uno studio nordamericano.³ Questo risultato è stato replicato in una coorte di pazienti irlandesi,⁶ ma la probabilità di sviluppare la SLA in associazione alla *DPP6* è piccola e in 1000 individui con SLA sporadica non è stata dimostrata alcuna associazione con *FLJ10986* usando 73 SNP gene-specifici o con *DPP6* usando 43 SNP gene-specifici e correzione per i test multipli (dati non pubblicati). Blauw e colleghi¹ non hanno individuato l'associazione precedentemente descritta fra SLA e delezioni del gene *SMN1*. Anche un altro studio non è stato in grado di dimostrare tale associazione,⁷ sottolineando la necessità di utilizzare ampie coorti e di replicare i risultati.

Gli studi sui geni candidati non hanno un buon record nella SLA. Gli studi di replicazione non sono riusciti a confermare l'associazione con *APOE*, *VEGF*, *PVR* o *ANG* nelle varie popolazioni. Un'eccezione è il cluster PON di geni sul cromosoma 7, che è stato replicato in cinque popolazioni.⁸⁻¹¹ Purtroppo l'effetto è di modeste dimensioni.

La mancanza di replicazione e i piccoli effetti degli alleli associati sono problemi importanti per la comprensione di disturbi complessi. Il quadro nella SLA sporadica potrebbe diventare più chiaro dopo l'analisi combinata di tutti i dati provenienti dagli studi sull'intero genoma

disponibili. Tuttavia, se la dimensione dell'effetto (odds ratio) rimanesse piccola, potrebbero risultare implicati moltissimi geni di rischio. Non è chiaro in quale modo rischi così piccoli si addizionino fino a determinare la SLA sporadica con un rischio nel corso della vita di 1 su 600-800. Vi è un fattore di amplificazione o il rischio è moltiplicativo? Forse i ricercatori che lavorano sulla SLA dovrebbero studiare le interazioni gene-gene e gene-ambiente. Se le delezioni avessero effetti patogeni, allora si dovrebbero analizzare i pazienti e i loro genitori per identificare le origini genitore-specifiche delle delezioni SLA-specifiche. Si dovrebbero anche studiare i fattori epigenetici e gli effetti casuali post-traslazionali che causano la conversione e l'amplificazione di conformazioni proteiche patologiche. Finora, il successo degli studi sull'intero genoma nella SLA è stato modesto ed è necessario cercare con forza nuove cause della SLA.

Teepu Siddique

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Tarry Building, 303 East Chicago Avenue, Chicago IL 60611, USA
t-siddique@northwestern.edu

Non ho conflitti di interesse.

- 1 Blauw HM, Veldink JH, van Es MA, et al. Genome-wide copy number variation in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; published online Feb 29. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70048-6.
- 2 van Es MA, Van Vught PW, Blauw HM, et al. ITPR2 as a susceptibility gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 869-77.
- 3 van Es MA, van Vught PW, Blauw HM, et al. Genetic variation in DPP6 is associated with susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2007; **40**: 29-31.
- 4 Dunkley T, Heutelman MJ, Craig DW, et al. Whole-genome analysis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2007; **357**: 775-88.
- 5 Schymick JC, Scholz SW, Fung HC, et al. Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 322-28.
- 6 Cronin S, Berger S, Ding J, et al. A genome-wide association study of sporadic ALS in a homogenous Irish population. *Hum Mol Genet* 2007; **17**: 768-74.
- 7 Parboosingh JS, Meininger V, McKenna-Yaseck D, et al. Deletions causing spinal muscular atrophy do not predispose to amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1999; **56**: 710-12.
- 8 Saeed M, Siddique N, Hung WY, et al. Paraoxonase cluster polymorphisms are associated with sporadic ALS. *Neurology* 2006; **67**: 771-76.
- 9 Slowik A, Temik B, Wolkow PP, et al. Paraoxonase polymorphisms and sporadic ALS. *Neurology* 2006; **67**: 766-70.
- 10 Cronin S, Greenway MJ, Prehn JH, Hardiman O. Paraoxonase promoter and intronic variants modify risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 984-86.
- 11 Morahan JM, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2007; **28**: 532-40.

Risposta ipertensiva acuta nell'emorragia intracerebrale: il trattamento è sicuro e utile?



I rapidi progressi degli ultimi anni nella terapia acuta dell'ictus si sono limitati soprattutto all'ictus ischemico e all'emorragia subaracnoidea aneurismatica. Si sono avuti pochissimi miglioramenti nel trattamento dell'emorragia intracerebrale spontanea e questa malattia continua a comportare un elevato tasso di mortalità e disabilità. La resezione chirurgica dell'ematoma è un comune trattamento dell'emorragia intracerebrale, ma la modalità e la tempistica dell'uso di questo intervento variano notevolmente. Anche quando eseguito in tempi relativamente precoci, l'approccio chirurgico standard non è riuscito a dimostrare un beneficio complessivo nel più ampio studio randomizzato multicentrico internazionale finora condotto, che ha coinvolto 1033 pazienti.¹ Pertanto, si stanno studiando trattamenti alternativi per l'emorragia intracerebrale. I risultati di uno tra questi studi, l'Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT),² sono pubblicati sull'edizione originale di *The Lancet Neurology*.

Una strategia per il trattamento dell'emorragia intracerebrale è di limitare il danno secondario causato dall'espansione dell'ematoma e dall'edema cerebrale. L'espansione dell'ematoma è comune nell'emorragia intracerebrale ed è associata a un esito negativo. La maggior parte dell'espansione si verifica entro le prime ore dopo l'evento iniziale, diventando meno rilevante dopo 24 ore.³ In teoria, l'arresto dell'espansione dell'ematoma potrebbe ridurre ulteriormente il danno cerebrale. Il fattore VII attivato ricombinante, un agente emostatico, ha ridotto l'entità dell'espansione in uno studio di fase IIb, randomizzato, con incremento della dose, controllato con placebo (studio FAST).⁴ Tuttavia, questo effetto non sembra tradursi in significativi vantaggi sui risultati a lungo termine nello studio di follow-up di fase III, i cui dati sono stati presentati,⁵ ma non ancora pubblicati.

Un altro possibile obiettivo per l'intervento, e oggetto di studio nell'INTERACT, è l'ipertensione.² Spesso, nei

Publicato Online
il 5 aprile 2008
DOI:10.1016/S1474-4422(08)70070-X

Riflessioni e reazioni

David Mack/Science Photo Library



pazienti con emorragia intracerebrale si osserva ipertensione, che appare correlata a un esito peggiore e all'espansione dell'ematoma. L'abbassamento acuto della pressione arteriosa è di aiuto, riducendo la crescita dell'emorragia intracerebrale? Oppure è dannoso, peggiorando l'ischemia intorno all'ematoma? Diversi studi su animali e di neuroimmagine non sono riusciti a dimostrare significative complicanze dell'emorragia intracerebrale dovute alla circostante area di ischemia.⁶

Lo studio INTERACT rappresenta la miglior prova finora disponibile della sicurezza di tale intervento. In questo studio, 404 pazienti sono stati randomizzati sull'obiettivo di una pressione arteriosa sistolica bassa (140 mmHg) o, invece, elevata (180 mmHg). Il gruppo con l'obiettivo di 140 mmHg ha avuto una riduzione significativa dell'espansione dell'ematoma e nessun aumento del tasso di complicanze neurologiche. Come nello studio sul fattore VII ricombinante, questo risultato non si è tradotto in un effetto misurabile sui risultati. Recentemente si è concluso un altro studio sulla sicurezza e fattibilità del controllo della pressione arteriosa, lo studio Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Haemorrhage (ATACH);⁷ i suoi risultati sono stati presentati,⁸ ma non ancora pubblicati. Questo studio ha utilizzato un unico farmaco, la nicardipina, per controllare la pressione arteriosa sistolica in tre fasi crescenti: fase 1, riduzione della pressione

arteriosa a 170-200 mmHg; fase 2, riduzione della pressione arteriosa a 140-170 mmHg nei pazienti trattati con successo nella fase 1; fase 3, riduzione della pressione arteriosa a 110-140 mmHg nei pazienti trattati con successo nella fase 2. Un aspetto rassicurante di questo studio è la conferma della sicurezza di un rigoroso controllo della pressione arteriosa in una diversa popolazione di pazienti con emorragia intracerebrale rispetto a quella studiata nell'INTERACT.

Molte domande rimangono senza risposta con questi due studi, l'INTERACT e l'ATACH. La riduzione della pressione arteriosa comporta vantaggi ai pazienti con emorragia intracerebrale al di là della riduzione dell'espansione dell'ematoma? Differenti agenti hanno effetti diversi? Questi risultati possono essere generalizzati a una più ampia popolazione di pazienti con ictus? Quanto precocemente e quanto a lungo è necessario controllare la pressione arteriosa? È probabile che gli studi di follow-up, INTERACT2 e ATACH2, possano rispondere ad alcune di queste domande e, soprattutto, individuare eventuali effetti sui risultati.

Mustapha Ezzeddine

Department of Neurology, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55403, USA
ezzeddin@umn.edu

Non ho conflitti di interesse.

- 1 Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; **365**: 387-97.
- 2 Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 391-99.
- 3 Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence and time course. *Stroke* 1996; **27**: 1783-87.
- 4 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al.; for the Recombinant Activated Factor VII ICH Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; **352**: 777-85.
- 5 Mayer SA. The FAST trial: main results. <http://health-econom.com/novonordisk/fast/> (accessed March 28, 2008).
- 6 Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2001; **21**: 804-10.
- 7 Qureshi AI. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care* 2007; **6**: 56-66.
- 8 Qureshi AI. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) trial. In Late-breaking science abstracts. New Orleans: American Heart Association and American Stroke Association, 2008: LBP1 (abstr).

Verso la terapia genica nella malattia di Parkinson



Il trattamento più comune ed efficace per la malattia di Parkinson è la sostituzione della dopamina con la levodopa, il suo precursore. I pazienti rispondono in modo particolarmente positivo alla levodopa e riacquistano una funzione motoria quasi normale; tuttavia, la levodopa viene assunta per via orale e in modo intermittente e questa potrebbe essere una modalità non fisiologica di stimolazione dei neuroni cerebrali e potrebbe portare a fenomeni comportamentali, come le discinesie che si manifestano con intense e dolorose torsioni del corpo e movimenti ipercinetici. Le discinesie indotte da levodopa aggiungono nuovi sintomi disabilitanti alle fasi iniziali della malattia di Parkinson. Di conseguenza, l'attuale sfida è lo sviluppo di un approccio terapeutico per prevenire le discinesie, attraverso una stimolazione dopaminergica continua dello striato¹ o attraverso una riduzione della progressione della neurodegenerazione dopaminergica.^{2,3} Per rispondere a questa sfida clinica, sono stati sviluppati molti approcci sperimentali che si basano sui progressi della biotecnologia, dai vettori virali che esprimono geni con effetti terapeutici all'uso di cellule staminali dopaminergiche. Nel primo caso, gli approcci terapeutici genetici sono stati sviluppati per fornire fattori neurotrofici (ad es., glial-derived neurotrophic factor o neurturina), per interferire con la biosintesi della dopamina (trasferimento del gene della tirosina idrossilasi, della decarbossilasi degli aminoacidi L-aromatici o della GTP cicloidrolasi 1) o per inibire il nucleo subtalamico (trasferimento del gene della decarbossilasi dell'acido glutammico).²⁻⁸

Nell'edizione originale di *The Lancet Neurology*,³ Marks e collaboratori ci presentano uno studio clinico di fase I sulla terapia genica in vivo per il trasferimento locale nello striato di un vettore virale AAV2 che esprime neurturina (CERE-120). Infatti, è stato dimostrato che la neurturina induce un recupero comportamentale a lungo termine in un modello non umano di malattia di Parkinson, con effetti simili a quelli osservati con il GDNF.^{2,9} Questo studio clinico pionieristico è stato sviluppato a partire da ampie sperimentazioni precliniche eseguite su primati non umani e illustra perfettamente l'assoluta necessità di un'accurata ricerca traslazionale che si basi su modelli animali appropriati, come roditori e primati non umani, per sviluppare nuovi approcci chirurgici per il trattamento delle malattie neurologiche. Gli studi preclinici su CERE-120 in model-

li animali clinicamente rilevanti sono risultati altamente predittivi per quanto riguarda la sicurezza.⁹

I principali risultati di questo studio sono stati la fattibilità e la tollerabilità di iniezioni bilaterali intrastriali di CERE-120 in 12 pazienti con malattia di Parkinson avanzata, senza alcuna tossicità correlata con la neurturina o il vettore,³ e la tollerabilità e la sicurezza della terapia genica in vivo con il vettore AAV2. Più importante, la neurturina non ha causato discinesie *off* in pazienti con malattia di Parkinson avanzata fino a 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Tuttavia, è necessario un più lungo periodo di osservazione per confermare questo punto cruciale. A differenza dei risultati di Kordower,² in questo studio non è stato riscontrato un aumento della ricaptazione di ¹⁸F-levodopa nello striato con dosi alte o basse di CERE-120 a 12 mesi. Anche se la descrizione dei benefici clinici per entrambe le dosi è incoraggiante, questi sorprendenti risultati sottolineano la necessità di valutare il potenziale beneficio della procedura attraverso un più ampio studio clinico controllato con placebo, che è in corso.

Stéphane Palfi

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Groupe Henri-Mondor Albert-Chenevier, Service de Neurochirurgie, Créteil, F-94010, France
stephane.palfi@hmn.aphp.fr

Publicato Online
il 2 aprile 2008
DOI:10.1016/S1474-4422(08)70066-8



Neurochirurgia stereotassica per la terapia genica della malattia di Parkinson

BSOP, Astier-Chru Lille/Science Photo Library

Riflessioni e reazioni

Sono consulente di Oxfordbiomedica (Regno Unito) e PI di uno studio clinico di fase I/II della terapia con il gene ProSavin per la malattia di Parkinson.

- 1 Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurology* 2006; **5**: 677-87.
- 2 Kordower JH, Emborg ME, Bloch J, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science* 2000; **290**: 767-73.
- 3 Marks WJ, Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputamin delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 400-08.
- 4 Bankiewicz KS, Forsayeth J, Eberling JL, et al. Long-term clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAVhAADC. *Mol Ther* 2006; **14**: 571-77.
- 5 Kirik D, Georgievska B, Burgeret C, et al. Reversal of motor impairments in parkinsonian rats by continuous intrastriatal delivery of L-dopa using rAAV-mediated gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 4708-13.
- 6 Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet* 2007; **369**: 2097-2105.
- 7 Azzouz M, Martin-Rendon E, Barber RD, et al. Multicistronic lentiviral vector-mediated striatal gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase, tyrosine hydroxylase, and GTP cyclohydrolase I induces sustained transgene expression, dopamine production, and functional improvement in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2002; **22**: 10302-12.
- 8 Jarraya B, Azzouz M, Miskin J, et al. Dopamine production mediated by a tricistronic lentiviral vector reverses motor deficits in a primate model of Parkinson's disease. Society for Neurosciences, San Diego, CA, USA, 2004.
- 9 Kordower JH, Herzog CD, Dass B, et al. Delivery of neurturin by AAV2 (CERE-120)-mediated gene transfer provides structural and functional neuroprotection and neurorestoration in MPTP-treated monkeys. *Ann Neurol* 2006; **60**: 706-15.

I dieci più richiesti

Gennaio 2008

- 1 **I mitocondri nella malattia di Parkinson (Rassegna, gennaio)**
Schapira AHV. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7: 97-109.
- 2 **Cefalea tensiva (Rassegna, gennaio)**
Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008; 7: 70-83.
- 3 **Neuroimmagini della β amiloide nella malattia di Alzheimer (Articoli, febbraio)**
Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with ^{18}F -BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008; 7: 129-35.
- 4 **La diagnosi della malattia di Alzheimer (Position Paper, agosto)**
Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
- 5 **Ricerca delle barriere cerebrali (Rassegna, gennaio)**
Neuwelt E, Abbott NJ, Abrey L, et al. Strategies to advance translational research into brain barriers. *Lancet Neurol* 2008; 7: 84-96.
- 6 **Neuroimmagini nella compromissione cognitiva (Rassegna, febbraio)**
Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, et al. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol* 2008; 7: 161-72.
- 7 **Encefalopatia di Wernicke (Rassegna, maggio)**
Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 442-55.
- 8 **Malattia di Alzheimer (2007 Round-Up, gennaio)**
Mayeux R, St George Hyslop P. Alzheimer's disease: advances in trafficking. *Lancet Neurol* 2008; 7: 2-3.
- 9 **Disturbi del movimento (2007 Round-Up, gennaio)**
Jankovic J. Parkinson's disease and movement disorders: moving forward. *Lancet Neurol* 2008; 7: 9-11.
- 10 **Studio AD2000 (Articoli, gennaio)**
disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 41-49.

I dieci articoli più richiesti di *Lancet Neurology* scaricati da ScienceDirect nel mese di gennaio, 2008.

Riflessioni

La neuropolitica sta impazzendo

L'evento del 2008 saranno probabilmente le elezioni presidenziali americane, che, dopo una lunga campagna elettorale, si terranno in novembre. Con le primarie per decidere i candidati democratici e repubblicani, i giornali hanno ecceduto in speculazioni su chi sarà il futuro inquilino dello Studio Ovale. Data l'inaffidabilità dei sondaggi, non sorprende che i neuroscienziati stiano salendo sul treno elettorale sostenendo che le tecniche di neuroimmagine e neurofisiologiche possono aiutare a rivelare ciò che il pubblico pensa inconsciamente di ogni candidato.

Purtroppo, influenti quotidiani degli Stati Uniti hanno dato credibilità alle società di neuromarketing, pubblicandone gli articoli. Il *New York Times* è stato attaccato nel novembre 2007 per aver consentito agli scienziati della FKF Applied Research di descrivere i risultati di un esperimento di RM funzionale che non era stato sottoposto a revisione tra pari e che sembrava scientificamente privo di significato. Un mese dopo, il *Los Angeles Times* ha fatto un errore simile dando spazio a Daniel G Amen, guru dell'autoaiuto, psichiatra e direttore dell'Amen Clinics; Amen ha proposto di sottoporre i cervelli dei candidati a una valutazione prima di essere nominati all'ufficio. "Abbiamo gli strumenti; perché non dovremmo guardare?".

Più di recente, Lucid Systems ha lavorato con la CNN per misurare le risposte di conduttanza cutanea e i movimenti del muscolo corrugatore del sopracciglio, che si contrae quando la fronte viene corrugata, in sei elettori indecisi tra Hilary Clinton e Barack Obama. Lucid Systems pretende di sostituire i feedback inaffidabili dei *focus group* e dei gruppi di auto-segnalazione con "dati scientifici insindacabili - che ci diranno non quello che la gente dice sui vostri prodotti, ma ciò che veramente pensa".

Queste esagerazioni non hanno fermato i media dal parlare di queste tecniche neuropolitiche, spesso senza analizzare se funzionino veramente. Se l'insula si è illuminata in una RM funzionale, ad esempio, non significa per forza che l'elettore sente disgusto per il candidato. Come sottolinea un editoriale di *Nature*, l'attività dell'insula è anche stata associata alla qualità dell'orgasmo e al gusto del cioccolato - per cui l'elettore potrebbe avere sensazioni positive nei confronti del candidato.

Benché oggi queste tecnologie offrano scarsissime informazioni sulle menti di elettori o politici, gli scienziati, in futuro, potrebbero essere davvero in grado di contribuire al dibattito politico, forse usando tecniche genetiche o tratte dalle neuroscienze. Intanto, gli esperti del cervello devono chiarire con i media i limiti delle loro tecnologie e screditare i colleghi neuroscienziati che abusano delle proprie conoscenze.

James Butcher
james@two-cultures.com

Per il *The New York Times* invited editorial and response from neuroscientists vedi http://www.nytimes.com/2007/11/11/opinion/11freedman.html?_r=3&oref=slogin&pagewanted=print&oref=slogin and http://www.nytimes.com/2007/11/14/opinion/web14brain.html?_r=1&pagewanted=print&oref=slogin

Per il *Los Angeles Times* invited editorial vedi <http://www.latimes.com/news/opinion/la-oe-amen5dec05,0,6407609.story?coll=la-opinion-center>

Per la *CNN news story* vedi <http://edition.cnn.com/video/#/video/politics/2008/02/05/kaye.reading.minds.cnn>

Per l'editoriale vedi *Nature* 2008; 450: 457

Riflessioni L'industrializzazione delle neuroscienze

Il Progetto Genoma Umano ha per molti aspetti stabilito l'ordine del giorno sulla ricerca biologica del XXI secolo. L'aumento della comunicazione e la condivisione dei dati hanno compiuto la transizione da piccoli progetti di ricerca a possibili collaborazioni mondiali, ma così ha fatto anche l'automazione.

Il 22 gennaio 2008 è stata annunciata la fase successiva del progetto di sequenziamento, il Progetto Genoma 1000. Si tratta di "un ambizioso sforzo che coinvolgerà il sequenziamento dei genomi di almeno un migliaio di persone di tutto il mondo per creare il quadro al momento più dettagliato e clinicamente utile delle variazioni genetiche umane". Sorprendentemente, il progetto costerà solo 30-50 milioni di US\$ e nel corso della sua fase di produzione, che durerà 2 anni, produrrà i dati di sequenza di un tasso medio di 8,2 miliardi di basi al giorno, l'equivalente di più di due genomi umani ogni 24 ore. Gil McVean, uno dei co-presidenti del gruppo di analisi del consorzio, stima che il Progetto Genoma 1000 "genererà in tre anni una mole di dati di sequenze 60 volte maggiore di quanti ne siano stati depositati nei database genetici negli ultimi 25 anni".

Anche le neuroscienze beneficiano dei progressi nelle tecnologie robotiche. Gran parte dei dati prodotti dall'Allen Institute for Brain Science è stata generata con tecniche automatizzate che forniscono serie di dati coerenti e riproducibili. Inoltre, molte società indipendenti offrono ora sistemi di screening o di colorazioni anatomiche automatizzate a un rendimento elevato a prezzi ragionevoli. I ricercatori del Blue Brain Project pagano le imprese per produrre alcuni dei dati che inseriscono nei propri computer per simulare il funzionamento della corteccia somatosensoriale di ratto; inoltre, nei propri laboratori usano tecnologie automatizzate. Ad esempio, hanno un impianto con motore robotico che raccoglie continuamente i dati degli esperimenti di *patch-clamp* su cellule ovariche di criceto cinese geneticamente modificate per esprimere diversi canali ionici. Il robot è in grado di registrare le risposte elettrofisiologiche dei canali ionici a vari agonisti e antagonisti. Un decennio fa, questo tipo di esperimento sarebbe stato fatto, in modo meno efficiente, da un esercito di dottorandi, postdoc e assistenti di ricerca. Le tecnologie automatizzate di questo tipo sono un segno del futuro che sta arrivando e ciò deve essere una cosa positiva: forse significherà che i giovani ricercatori avranno più tempo per pensare e imparare sul cervello umano piuttosto che trascorrere ore di fronte a un impianto di *patch-clamp*. Sono forse geloso dell'ultima generazione di neuroscienziati? Certo che lo sono!

James Butcher
james@two-cultures.com

Per il Progetto Genoma 1000 vedi
<http://www.1000genomes.org/>

I dieci più richiesti Febbraio 2008

- 1 Compromissione cognitiva vascolare (Rassegna, marzo)**
Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008; 7: 246-55.
- 2 Emorragia intracranica (Rassegna, marzo)**
Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* 2008; 7: 256-67.
- 3 Ambiente e SM (Rassegna, marzo)**
Ebers G. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 268-77.
- 4 Immunosoppressione intensiva per la SM in rapido peggioramento (Rassegna, febbraio)**
Boster A, Edan G, Frohman E, et al. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 2008; 7: 173-83.
- 5 Neuromielite ottica (Rassegna, settembre)**
Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
- 6 Neuroradiologia e compromissione cognitiva (Rassegna, febbraio)**
Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, et al. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol* 2008; 7: 161-72.
- 7 Diagnosi di malattia di Alzheimer (Position Paper, agosto)**
Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
- 8 Genetica dell'epilessia (Rassegna, marzo)**
Helbig I, Scheff er IE, Mulley JC, Berkovic SF. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 231-45.
- 9 Malattia di Parkinson (Leading Edge, marzo)**
Parkinson's disease: a European approach. *Lancet Neurol* 2008; 7: 191.
- 10 Sottanalisi dello studio SPACE (Articoli, marzo)**
Stingele R, Berger J, Alfk e K, et al. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 216-22.

I dieci articoli più richiesti di *Lancet Neurology* scaricati da ScienceDirect nel mese di febbraio 2008.

Mutazioni TARDBP nella sclerosi laterale amiotrofica con neuropatologia TDP-43: studio genetico e istopatologico



Vivianna M Van Deerlin, James B Leverenz, Lynn M Bekris, Thomas D Bird, Wuxing Yuan, Lauren B Elman, Dana Clay, Elisabeth McCarty Wood, Alice S Chen-Plotkin, Maria Martinez-Lage, Ellen Steinbart, Leo McCluskey, Murray Grossman, Manuela Neumann, I-Lin Wu, Wei-Shiung Yang, Robert Kalb, Douglas R Galasko, Thomas J Montine, John Q Trojanowski, Virginia M-Y Lee, Gerard D Schellenberg, Chang-En Yu

Riassunto

Premessa La TDP-43 è un'importante componente delle inclusioni ubiquitinate che caratterizzano la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e la degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) con inclusioni ubiquitinate (FTLD-U). La TDP-43 è una proteina legante l'RNA e il DNA, che ha molte funzioni ed è codificata dal gene *TARDBP* (*TAR DNA-binding protein*) sul cromosoma 1. Il nostro obiettivo è stato di verificare se *TARDBP* sia un gene candidato nella SLA familiare non associata a mutazioni nella superossido dismutasi 1 (*SOD1*).

Metodi Il gene *TARDBP* è stato sequenziato in 259 pazienti con SLA, FTLD o entrambe. Abbiamo utilizzato la genotipizzazione SNP basata su TaqMan per identificare le varianti in gruppi di controllo appaiati per età e origine etnica a persone affette di due famiglie. In queste due famiglie sono state eseguite ulteriori valutazioni cliniche, genetiche e patologiche.

Osservazioni Abbiamo identificato due varianti nel gene *TARDBP*, che codificano per le forme Gly290Ala e Gly298Ser di TDP-43, in due famiglie con SLA familiare. Le varianti sembrano essere patologiche perché sono cosegregate con la malattia in entrambe le famiglie, sono assenti nei controlli e sono associate al riscontro neuropatologico di TDP-43 in entrambi i membri di una di queste famiglie di cui era disponibile il tessuto cerebrale.

Interpretazione Le mutazioni Gly290Ala e Gly298Ser sono localizzate nel dominio ricco di glicina della TDP-43, che regola l'espressione genica e media le interazioni proteina-proteina come quelle con le ribonucleoproteine eterogenee. A causa delle molteplici e importanti funzioni cellulari della TDP-43, queste mutazioni potrebbero causare neurodegenerazione attraverso meccanismi sia di perdita sia di guadagno di funzione. La ricerca di mutazioni patologiche nel gene *TARDBP* implica che TDP-43 è un mediatore attivo di neurodegenerazione nelle proteinopatie da TDP-43, una classe di patologie che include la SLA e la FTLD-U.

Finanziamento National Institutes of Health (AG10124, AG17586, AG005136-22, PO1 AG14382), Department of Veterans Affairs, Friedrich-Baur Stiftung (0017/2007), US Public Health Service, ALS Association e Fundació "la Caixa".

Introduzione

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è la forma più comune di malattia del motoneurone ed è caratterizzata da degenerazione progressiva dei motoneuroni superiori e inferiori; ciò porta a progressiva ipostenia e, infine, al decesso entro 3-5 anni.¹ La maggior parte dei casi è sporadica, ma il 10% è familiare.¹ La SLA familiare è geneticamente eterogenea: il 20% circa dei casi è causato da mutazioni nella Cu/Zn superossido dismutasi 1 (*SOD1*), che causa generalmente una forma autosomica-dominante della malattia,² mentre in forme più rare di SLA sono mutati altri geni. Questi geni includono la senatassina (*SETX*), una DNA/RNA elicasi che causa una forma di SLA giovanile,³ l'alsina (*ALS2*),^{4,5} la dinactina (*DCTN1*),^{6,7} l'angiogenina (*ANG*)⁸ e la proteina di membrana B associata alla sinaptobrevina (*VAPB*).⁹ Le cause di SLA sporadica, che rappresenta più del 90% dei casi di SLA, sono più difficili da identificare dal punto di vista genetico.

Mutazioni in un locus sul cromosoma 9p21, il cui gene non è ancora stato identificato, sono responsabili di una forma di SLA con degenerazione lobare frontotemporale (FTLD).¹⁰⁻¹² La FTLD, un gruppo di malattie neurodegenerative caratterizzate da disturbi comportamentali e/o

del linguaggio, è ritenuta il più comune deficit non motorio nei pazienti con SLA.¹²⁻¹⁴ Si stanno accumulando evidenze che la disfunzione del lobo frontale nei pazienti con SLA raggiunge il 50%, con una percentuale che arriva al 20% tra coloro che soddisfano i criteri di Neary per la diagnosi clinica FTLD.¹⁵⁻¹⁷

Questa sovrapposizione clinica tra SLA e FTLD è particolarmente interessante perché sia la SLA sia il più comune sottotipo di FTLD, la FTLD con inclusioni ubiquitinate (FTLD-U), sono caratterizzate da inclusioni citoplasmatiche ubiquitina-positiva, tau-negative e α -sinucleina-negative nei neuroni e nella glia del SNC. La principale proteina patogena delle inclusioni nella SLA e nella FTLD-U è la proteina ubiquitinata TDP-43 (*TAR DNA-binding protein 43*).^{18,19} La TDP-43 non è stata identificata nella SLA familiare associata alla *SOD1*, suggerendo che dal punto di vista del meccanismo patogeno la SLA è eterogenea.²⁰ La TDP-43 è una proteina nucleare con 414 aminoacidi codificata dal gene *TARDBP* sul cromosoma 1p36.² Originariamente era stata identificata come repressore trascrizionale che si lega all'elemento TAR-DNA dell'HIV e che, per il suo peso molecolare di 43 kDa, è stata definita TDP-43.²¹ La TDP-43 è coinvolta nella regio-

Lancet Neurol 2008; 7: 409-16

Publicato Online

il 5 aprile 2008

DOI:10.1016/S1474-

4422(08)70071-1

Center for Neurodegenerative Disease Research, Department of Pathology and Laboratory Medicine (V M Van Deerlin MD, W Yuan MS, D Clay MS, E McCarty Wood MS, A S Chen-Plotkin MD, M Martinez-Lage MD, J Q Trojanowski MD, V M-Y Lee PhD), Department of Neurology (L B Elman MD, A S Chen-Plotkin, L McCluskey MD, M Grossman MD), e Institute on Aging (V M Van Deerlin, J Q Trojanowski, V M-Y Lee), University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA; Mental Illness and Parkinson's Disease Research Education and Clinical Centers (J B Leverenz MD) e Geriatric Research Education and Clinical Center (L M Bekris PhD, T D Bird MD, E Steinbart MA, G D Schellenberg PhD, C-E Yu PhD), Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle Division, WA, USA; Department of Medicine, Division of Gerontology and Geriatric Medicine (C-E Yu), Department of Neurology (J B Leverenz, T D Bird, G D Schellenberg), Department of Psychiatry and Behavioral Sciences (J B Leverenz), e Department of Pathology (T J Montine MD), University of Washington, Seattle, WA, USA; Center for Neuropathology and Prion Research, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany (M Neumann MD); Graduate Institute Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, and Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taiwan (I-L Wu MS, W-S Yang MD); Department of

Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA (R Kalb MD); e Department of Neurosciences, University of San Diego, La Jolla, CA, USA (D R Galasko MD)

Corrispondenza: Gerard D Schellenberg, Veterans Affairs Medical Center, 1660 South Columbian Way, Seattle, WA 98108, USA zachdad@u.washington.edu

lazione dell'espressione genica e nello splicing e fa parte di un complesso che determina lo splicing del gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR).²²⁻²⁴

Le inclusioni di TDP-43 nella SLA e nella FTL-D-U pongono queste due patologie all'interno di una classe di malattie neurodegenerative caratterizzate da un'aggregazione di proteine anomala.²⁵ Tali disturbi includono la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, le malattie da prioni, le tauopatie, le patologie da espansione della ripetizione trinucleotidica e altre rare amiloidosi cerebrali. In tutte queste patologie, mutazioni dominanti nel gene che codifica per la proteina depositata spiegano alcuni casi della malattia. Ad esempio, le mutazioni nel gene della proteina precursore dell'amiloide *APP*, che codifica per il peptide A β che si trova nelle placche amiloidi nella malattia di Alzheimer, sono una rara causa di questa malattia.²⁵ Analogamente, le mutazioni del gene che codifica per l' α -sinucleina (*SNCA*), la principale componente proteica dei corpi di Lewy nella malattia di Parkinson, sono una rara causa di questa malattia.²⁵ Mutazioni del gene *MAPT*, che codifica per la proteina tau, la componente proteica degli agglomerati neurofibrillari, causa alcuni casi di demenza frontotemporale senza depositi di TDP-43 ubiquitinata.²⁶ *TARDBP* è quindi un ovvio gene candidato della SLA familiare e di altre sindromi di demenza frontotemporale familiare non causate da mutazioni nel gene *MAPT* o in quello della progranulina. Non sorprende che diverse mutazioni nel gene *TARDBP* siano state individuate nella SLA mentre questo manoscritto era in preparazione, anche se precedenti studi^{27,28} non hanno riportato un'associazione con la neuropatologia. Tutte le mutazioni descritte in questi studi sono localizzate nell'esone 6 del gene *TARDBP*; due mutazioni (Ala315Thr e Met337Val) segregano con la malattia in due famiglie con SLA familiare e due (Gln331Lys e Gly294Ala) sono state identificate in pazienti con SLA sporadica. Tuttavia, altri due studi non hanno trovato alcuna mutazione del gene *TARDBP* in 214 pazienti con FTL-D,²⁹ in 173 pazienti con FTL-D³⁰ o in 237 pazienti con SLA sporadica.³⁰ Inoltre, non è stata osservata alcuna associazione genetica tra siti polimorfici di *TARDBP* e FTL-D o SLA,²⁹⁻³¹ benché in uno studio sia stata trovata un'associazione non significativa con due polimorfismi di singoli nucleotidi in pazienti con SLA e demenza frontotemporale.³¹ Il nostro obiettivo è stato di definire ulteriormente la gamma di mutazioni *TARDBP* mediante un'analisi di sequenza del DNA in pazienti con SLA, FTL-D o entrambe.

Metodi Partecipanti

Le mutazioni del gene *TARDBP* sono state ricercate in pazienti con diagnosi clinica di SLA o SLA con FTL-D e in tessuti autoptici di pazienti che avevano una patologia TDP-43 confermata e diagnosi neuropatologica di SLA, FTL-D-U o FTL-D con malattia del motoneurone

(Tabella 1). I pazienti erano eleggibili per l'inclusione se soddisfacevano i criteri clinici e neuropatologici predefiniti e il loro DNA era disponibile nei centri partecipanti all'inizio dello studio. I pazienti sono stati selezionati da ambulatori per le malattie neurodegenerative o da banche del cervello presso la University of Pennsylvania (PA, USA), la University of Washington (WA, USA), la University of San Diego (CA, USA) e il Center for Neuropathology and Prion Research (Monaco di Baviera, Germania). I pazienti sono stati sottoposti a screening per mutazioni della progranulina e sono stati esclusi coloro che presentavano mutazioni in tale gene. La maggior parte dei pazienti con SLA familiare è stata sottoposta a screening anche per le mutazioni del gene *SOD1*; i pazienti non sono stati sottoposti a screening per le mutazioni nel gene *MAPT* o nel gene *CHMP2B* (*chromatin-modifying protein 2B*) perché mutazioni del gene *MAPT* non sono state segnalate in pazienti con SLA e le mutazioni del gene *CHMP2* sono una causa molto rara di SLA.

Per valutare la patogenicità, abbiamo analizzato le varianti del gene *TARDBP* nei parenti di due individui che presentavano queste varianti. Abbiamo anche analizzato campioni di controllo da individui di età e origine etnica simili a queste due famiglie. I campioni di controllo sono stati ottenuti da individui non affetti da patologie neurologiche provenienti dal Coriell Institute (Camden, New Jersey, USA), dalla University of Washington e dalla National Taiwan University e da pazienti seguiti dall'Alzheimer Disease Center presso la University of Pennsylvania. I campioni autoptici cerebrali di controllo senza evidenza di malattie neurodegenerati-

	Valore (n=259)
Età media di esordio, anni (DS, range)*	57,2 (12,8, 8-82)
Età media di decesso, anni (DS, range)†	63,0 (11,8, 37-92)
Maschi	143 (55%)
Demenza rilevata	252 (97%)
Demenza presente‡	64 (25%)
Demenza assente	188 (73%)
Diagnosi autoptica	91 (35%)
Diagnosi di SLA	44 (48%)
Diagnosi di FTL-D-U o FTL-D-MND	47 (52%)
Origine etnica rilevata	246 (95%)
Bianchi	237 (96%)
Chamorro di Guam	5 (2%)
Asiatici	3 (1%)
Neri	1 (<1%)
Storia familiare disponibile	192 (74%)
SLA familiare	65 (34%)
SLA familiare senza demenza	39 (20%)§
DND oltre che SLA	41 (21%)
SLA sporadica	86 (45%)

I dati sono n (%) a meno che sia altrimenti indicato. Le percentuali dei numeri totali di pazienti in ciascuna categoria sono calcolate con 259 come denominatore; le altre percentuali sono il numero di persone per le quali erano disponibili i dati in ciascuna categoria. Le percentuali non arrivano sempre a 100% a causa dell'arrotondamento. DND=disturbo neurodegenerativo. *Per 149 pazienti sottoposti a screening in vita. †Per 88 pazienti sottoposti a screening dopo l'autopsia. ‡La demenza era prevalentemente di tipo frontotemporale. §Il 60% dei pazienti che aveva SLA familiare. MND=malattia del motoneurone.

Tabella 1: Caratteristiche demografiche, autoptiche e di storia familiare

ve sono stati ottenuti dalla University of Pennsylvania. Tutti i campioni sono stati raccolti con l'approvazione dei comitati etici di riferimento e da tutti i partecipanti è stato ottenuto un consenso informato. Gli alberi genealogici sono stati costruiti con Progeny Software (LLC, South Bend, IN, USA).

Procedure e analisi

Ove possibile, il DNA genomico è stato estratto dal sangue (pazienti) o dal tessuto cerebrale (autopsie) mediante metodi standard (Qiagen, Valencia, CA, USA). Per un campione, il DNA è stato ottenuto da tessuto non cerebrale conservato in paraffina, anche con reagenti Qiagen. È stata interamente sequenziata in entrambe le direzioni l'intera regione codificante il gene *TARDBP*, costituita dagli esoni 2-5, dai primi 531 nucleotidi dell'esone 6 e da una media di 100 nucleotidi delle regioni introniche 3L' e 5L' flanking di ciascun esone. Le varianti individuate sono state confermate ripetendo il sequenziamento dei nuovi ampliconi. I primer utilizzati per amplificare la totalità o parte di ciascun esone sono stati selezionati con il software Primer3 (Whitehead Institute, MA, USA) e le sequenze dei primer sono disponibili su richiesta presso l'autore principale.

Presso la University of Pennsylvania, le reazioni di amplificazione (50 μ l) sono state eseguite con 200 ng di DNA, AmpliTaq Gold DNA polimerasi (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) e 0,8 μ M (concentrazione finale) di ciascun primer. Il protocollo di amplificazione consisteva dei seguenti passaggi: incubazione a 95°C (10 min); 14 cicli a 95°C (30 sec), 60°C (30 sec), con una riduzione di 0,5°C per ciclo (esoni 4-6) o 58°C con una riduzione di 0,5°C per ciclo (esoni 2 e 3) e 72°C (1 min); 20 cicli a 95°C (30 sec), 53°C (30 sec) e 72°C (1 min) e un'estensione finale a 72°C (5 min). I prodotti di amplificazione sono stati purificati con AMPure (Agencourt Bioscience, Beverly, MA, USA), seguita da un singolo processo di sequenziamento bidirezionale Agencourt Bioscience o con un CEQ8000 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) con reagenti di sequenziamento Beckman Coulter. I risultati sono stati analizzati con il software Mutation Surveyor (SoftGenetics, PA, USA).

Presso la University of Washington e il Center for Neuropathology and Prion Research, le reazioni di amplificazione di 50 ng di DNA genomico includevano 20 pmol di primer e 10 μ l di HotStarTaq DNA polimerasi master mixture (Qiagen, Valencia, CA, USA) in un volume finale di 20 μ l. Le condizioni di amplificazione erano le seguenti: 1 ciclo a 95°C (15 min); 32 cicli a 98°C (20 sec), 60°C (30 sec) e 72°C (2 min) e un'estensione finale di 5 min a 72°C. Al termine dell'amplificazione, 1 μ l di ExoSAP-IT (USB Corp, Cleveland, OH, USA) è stato aggiunto ai prodotti della PCR e digerito per una notte a 37°C per rimuovere il residuo primer e i deossinucleotidi trifosfati. I prodotti della PCR trattati con ExoSAP (4 μ l) sono stati sequenziati (30 cicli) con il kit di sequenzia-

mento BigDye terminator cycle sequencing (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) in un volume finale di 10 μ l. I dati della sequenza sono stati raccolti e analizzati da 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) e le varianti nucleotidiche sono state rilevate mediante una sequenza di allineamento usando il software SEQUENCHER (Gene Codici Corp, Ann Arbor, MI, USA).

Abbiamo eseguito la genotipizzazione di campioni di controllo per le varianti del gene *TARDBP* NM_007375 869G \rightarrow C (Gly290Ala) e 892G \rightarrow A (Gly298Ser) con un test di discriminazione allelica su base chimica TaqMan, con sonde Assay by Design (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) e un sistema Applied Biosystem 7900 PCR, seguita dall'analisi di sequenza con il software Detection System 2.2.1 (Applied Biosystems). I campioni di DNA con le varianti identificate attraverso il sequenziamento del DNA sono serviti come controlli positivi per ogni test. Il limite superiore di confidenza (p) della frequenza di mutazione quando non viene osservata alcuna mutazione in una popolazione di controllo è stato calcolato come $(1 - p)^N = \alpha$, dove N è il numero di cromosomi testati e α è la significatività.

La valutazione neuropatologica post mortem e standard includeva la colorazione istologica con Luxol fast blu, acido periodico-Schiff ed ematossilina-eosina. È stata eseguita la colorazione immunoistochimica per la TDP-43 (anticorpi policlonali di coniglio anti-TDP-43, Protein Science, Chicago, IL, USA; 1:2000) e l' α -sinucleina (LB509, 1:200), come precedentemente descritto.^{31,32}

Ruolo della fonte di finanziamento

Lo sponsor dello studio non ha avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, nella raccolta, nell'analisi e nell'interpretazione dei dati, o nella stesura di questo lavoro. L'autore principale ha avuto pieno accesso a tutti i dati di questo studio e ha avuto la responsabilità finale della decisione di inviarlo per la pubblicazione.

Risultati

Le mutazioni del gene *TARDBP* sono state ricercate in 148 pazienti con SLA clinica senza FTLD, in 20 con SLA clinica e FTLD, nelle autopsie di 44 pazienti con patologia TDP-43 confermata e diagnosi neuropatologica di SLA e nelle autopsie di 47 pazienti con patologia TDP-43 confermata e FTLD-U o FTLD più malattia del motoneurone. La Tabella 1 mostra le caratteristiche dei pazienti.

Campioni di controllo sono stati ottenuti da 276 individui di razza bianca non affetti da patologie neurologiche del Coriell Institute, da 381 individui di razza bianca non affetti da patologie neurologiche (età media 76 anni) della University of Washington, da 48 controlli clinici di razza bianca (età media 76 anni) dell'Alzheimer Disease Center della University of Pennsylvania e da 42 campioni autoptici di tessuto cerebrale senza evidenza di malattie neurodegenerative (età media 69 anni) della University of Pennsylvania. Trecentottanta campioni di

Per Primer3 vedi <http://primer3.sourceforge.net>

controllo cinesi (età media 72 anni) sono stati ottenuti dalla National Taiwan University.

Abbiamo identificato due varianti eterozigoti missenso, NM_007375: 869G → C (Gly290Ala) e 892G → A (Gly298Ser), nell'esone 6 del gene *TARDBP* in due famiglie con SLA familiare apparentemente trasmessa con modalità autosomico-dominante (Figura 1). La famiglia ND654, in cui è stata trovata la mutazione 869G → C, è di razza bianca (ramo materno di origini polacche e ramo paterno di origine austriaca e ucraina); la famiglia QBB, in cui è stata rilevata una mutazione 892G → A, è cinese. Nessuna delle due mutazioni è stata identificata nei campioni di 747 controlli anziani di razza bianca (limite di confidenza superiore 95% 0,002). La mutazione 892G → A non è stata trovata in 380 controlli cinesi anziani (limite di confidenza superiore 95% 0,004); tali controlli non sono stati analizzati per 869G → C.

I due membri affetti della famiglia ND654 avevano la mutazione Gly290Ala; le caratteristiche cliniche di que-

sti individui sono riassunte nella Tabella 2. La probanda della famiglia ND654 (III:4; Figura 1A) aveva presentato un esordio con disartria e disfagia all'età di 51 anni e aveva ricevuto la diagnosi di SLA 8 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi. Nei 13 mesi successivi alla diagnosi aveva sviluppato rapidamente ipostenia agli arti e anartria, aveva richiesto un sondino nutrizionale e un sostegno mediante ventilazione non invasiva e successivamente era deceduta in una residenza socio-assistenziale. Non era stata sottoposta ad autopsia. Suo padre (II:14) aveva presentato ipostenia a un braccio all'età di 47 anni prima di una rapida progressione fino al decesso, avvenuto 16 mesi dopo l'esordio; era stata posta una diagnosi clinica di SLA. L'autopsia aveva mostrato una degenerazione delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, più evidente a livello del midollo cervicale, compatibile con SLA. Al momento di questa analisi genetica, il tessuto cerebrale del padre del caso III:4 non era disponibile (l'autopsia di II:14 era stata eseguita circa 40 anni prima), ma l'esame

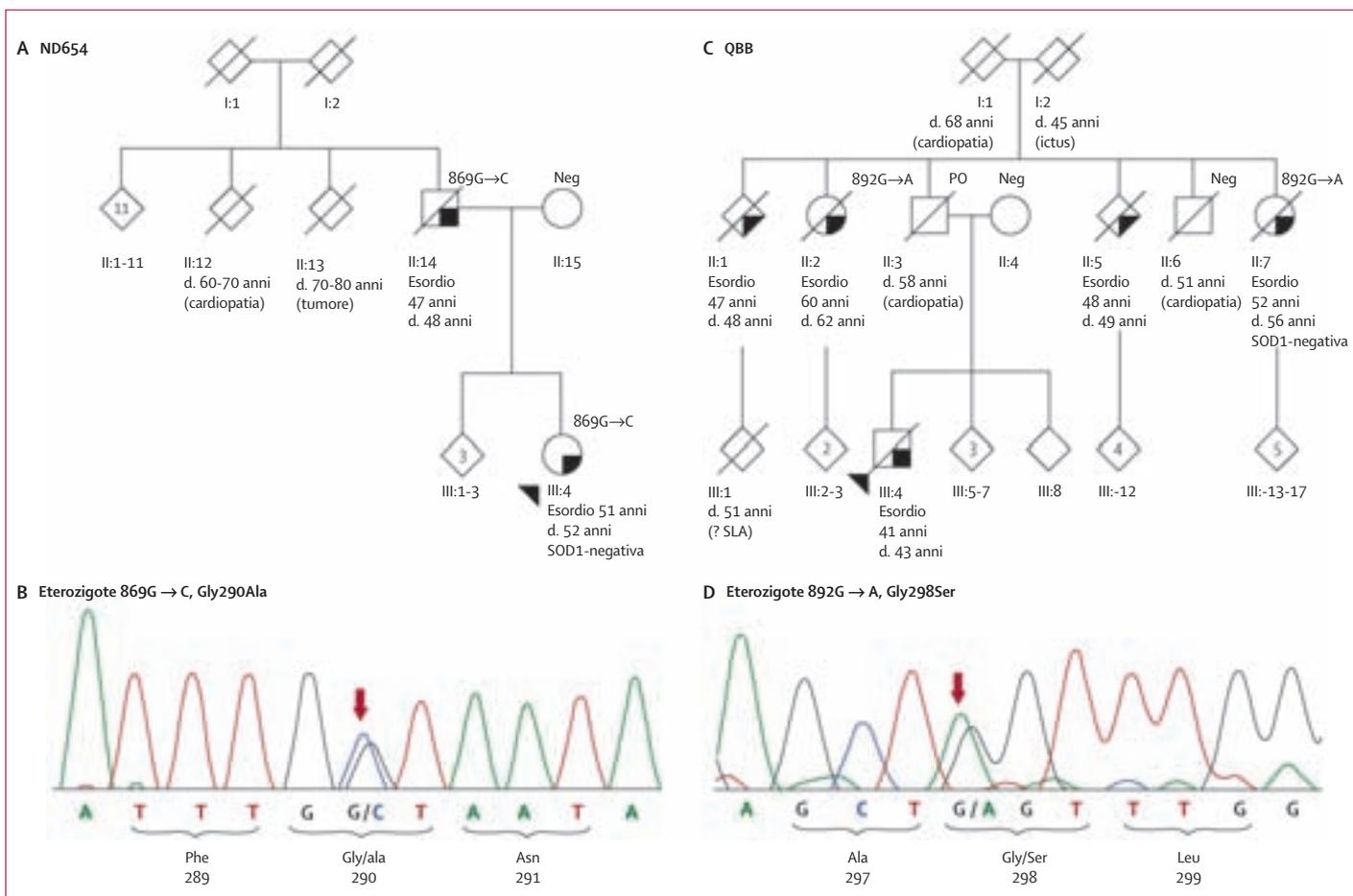


Figura 1: Alberi genealogici di SLA familiare ed elettroferogrammi di sequenza

(A, B) Famiglia ND654, con *TARDBP* 869G → C (Gly290Ala). (C, D) Famiglia QBB, con *TARDBP* 892G → A (Gly298Ser). Gli elettroferogrammi (B, D) mostrano picchi eterozigoti indicati con frecce rosse. Il probando in ciascuna famiglia è indicato con una punta di freccia. I segni a forma di diamante indicano individui per cui non viene rivelato il sesso, per proteggere la privacy, e la presenza di più figli è indicata da un numero all'interno del simbolo. L'ombreggiatura dell'angolo inferiore destro indica una diagnosi di SLA. I risultati dei test genetici per *TARDBP* sono indicati in alto a destra del simbolo come negativi (Neg) o con la mutazione. I dati sull'età e sulla causa di decesso non erano disponibili per I:1 e I:2 nella famiglia ND654. PO=portatore obbligato.

	ND654		QBB				
	II:14	III:4	II:1	II:2	II:5	II:7	III:4
Mutazione <i>TARDBP</i>	869G → C	869G → C	ND	892G → A	ND	892G → A	892G → A
Età di esordio, anni	47	51	47	60	48	52	41
Età di decesso, anni	48	52	48	62	49	56	43
Sede di esordio	Spinale	Bulbare	ND	Bulbare	ND	Spinale	Spinale
Demenza	ND	No	No	No	No	No	No
Segni UMN	↑ DTR, deambulazione spastica	↑ DTR	ND	↑ DTR, disartria spastica	ND	No	↑ DTR
Segni LMN	Fascicolazioni, ipostenia, atrofia	Fascicolazioni, ipostenia, atrofia	ND	Fascicolazioni, ipostenia, atrofia	ND	Fascicolazioni, ipostenia, atrofia	Fascicolazioni, ipostenia, atrofia
Elettrofisiologia	ND	Denervazione attiva	ND	Fibrillazioni, fascicolazioni, sharp wave positive	ND	Fibrillazioni, fascicolazioni, sharp wave positive	Fibrillazioni, fascicolazioni, sharp wave positive
Test di laboratorio e neuroimmagini	Mielografia normale	RM cerebrale e midollare normali	ND	Liquor normale, RM cerebrale normale	ND	RM cerebrale normale, mielografia normale	ND
Test genetici	ND	SOD1 negativa	ND	ND	ND	SOD1 negativa	ND

ND=dati non disponibili. UMN=motoneurone superiore. LMN=motoneurone inferiore. ↑DTR=aumento dei riflessi osteotendinei.

Tabella 2: Caratteristiche cliniche delle famiglie con mutazioni *TARDBP*

del DNA su tessuto non cerebrale conservato in paraffina ha confermato la presenza della mutazione Gly290Aa nel padre; la madre non era affetta (II:15) e non aveva la mutazione. Non era disponibile alcun altro individuo anziano affetto o non affetto. I fratelli (III:1-3), che hanno un'età simile alla probanda, non sono stati valutati clinicamente, ma sono vivi e sani.

Nella famiglia QBB, ci sono cinque casi di SLA rapidamente progressiva in due generazioni (Figura 1). Le caratteristiche cliniche dei cinque pazienti sono riassunte nella Tabella 2; per tre di questi soggetti erano disponibili dettagliate informazioni cliniche. I sintomi della malattia all'esordio consistevano in ipostenia della mano sinistra in III:4, ipostenia della gamba destra in II:7 e disartria in II:2. Gli studi elettrofisiologici in questi pazienti erano compatibili con la diagnosi di SLA. In tutti i casi, la malattia era rapidamente progredita in tetraparesi e compromissione della funzione respiratoria. La mutazione Gly298Ser era presente in tutti e tre gli individui affetti (II:2, II:7 e III:4) di cui era disponibile il DNA, ma era assente in due individui non affetti (II:6 e III:8). Questa mutazione era anche assente in II:4 (la madre del probando III:4), rendendo così il padre (II:3) un portatore obbligato. L'individuo III:1 era deceduto a 51 anni di età e, secondo quanto riferito dalla famiglia, non era affetto da SLA.

Le autopsie cerebrali sono state effettuate per i membri II:5, II:7 e III:4 della famiglia QBB e tutti e tre avevano alterazioni neuropatologiche compatibili con una diagnosi di SLA, che includevano perdita neuronale, gliosi, corpi di Bunina nelle corna anteriori del midollo spinale e pallore delle vie corticospinali. Il tessuto cerebrale proveniente da II:7 e III:4 era disponibile per ulteriori analisi e nella corteccia motoria di entrambi i pazienti è stata osservata una perdita delle cellule di Betz (Figura 2). Le sezioni del bulbo hanno rivelato pallore delle vie piramidali, ma solo il paziente III:4 presentava perdita

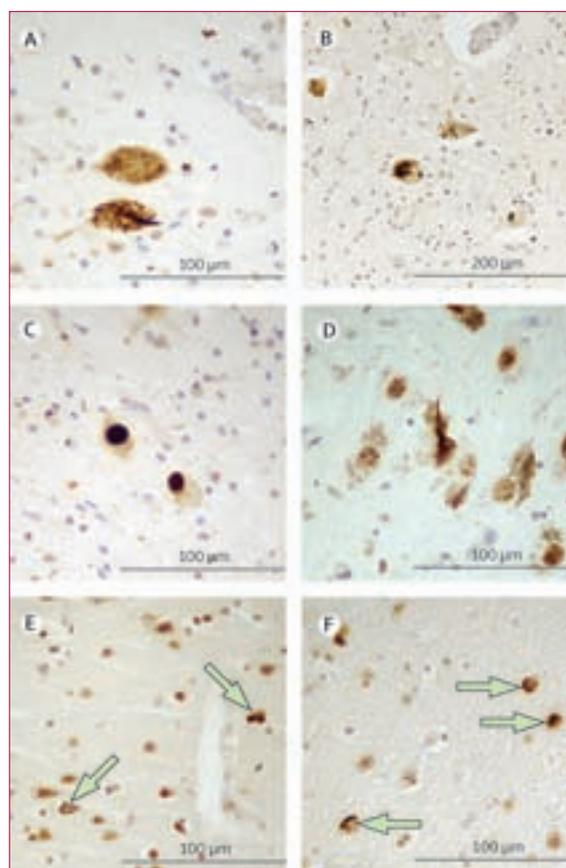


Figura 2: Individuazione immunoistochimica delle inclusioni TDP-43 nei membri della famiglia QBB con la mutazione Gly298Ser

L'immunoistochimica della TDP-43 viene mostrata per i membri II:7 (A, C, E) e III:4 (B, D, F). Le inclusioni immunopositive per la TDP-43 filamentose e rotondeggianti si osservano nelle cellule delle corna anteriori del midollo spinale di entrambi i pazienti (A, B, C) e nella sostanza nigra di III:4 (D). Ulteriori inclusioni TDP-43 sono state individuate nel giro cingolato di II:7 (E) e nell'amigdala di entrambi i pazienti (freccie in E, F).

di neuroni del nervo ipoglosso. L'analisi immunohistochemica ha rivelato la presenza di inclusioni di TDP-43 nei motoneuroni inferiori e superiori e anche in altre aree del SNC di entrambi i pazienti (Figura 3).^{18,32}

La colorazione immunohistochemica ha rivelato inclusioni filamentose e rotondegianti immunopositive per TDP-43 nelle cellule delle corna anteriori dei membri II:7 e III:4 della famiglia QBB (Figura 2A-C). In questi pazienti abbiamo anche visto una colorazione citoplasmatica granulosa diffusa con clearing nucleare dei rimanenti motoneuroni, che abbiamo indicato come pre-inclusioni. Le pre-inclusioni sono state viste anche nei nuclei del nervo ipoglosso in entrambi i soggetti (Figura 3D). Le inclusioni rotondegianti in II:7 non si coloravano con ematossilina-eosina o con gli anticorpi diretti contro l' α -sinucleina. Le inclusioni neuronali e neuritiche immunopositive per TDP-43, le pre-inclusioni e le inclusioni gliali sono state osservate anche in varia distribuzione e frequenza nella sostanza nera (III:4; Figure 2D e 3E), nel

giro dentato dell'ippocampo (III:4; Figura 3A), nel giro cingolato (II:7; Figura 2E), nella corteccia frontale (III:4), nell'amigdala (III:4 e II:7; Figure 2F e 3F) e nella corteccia frontale e temporale (III:4 e II:7; Figura 3B,C). Nel complesso, entrambi i pazienti avevano maggiori pre-inclusioni TDP-43-positive rispetto agli altri pazienti con SLA sporadica. La colorazione immunohistochemica per l' α -sinucleina del midollo spinale, del bulbo, della sostanza nera e dell'amigdala era negativa per lesioni neuronali, ma positiva per gliosi delle corna anteriori del midollo spinale.³³ Non abbiamo individuato inclusioni SOD1-positive in III:4 e II:7.

Discussione

Abbiamo riportato l'identificazione di due nuove varianti genetiche nella regione C-terminale del gene *TARDBP* che codifica per il dominio ricco di glicina di TDP-43. Abbiamo fornito prove che tali varianti hanno un ruolo patogenetico nella SLA e abbiamo mostrato mediante dati autoptici un legame diretto tra la presenza di mutazione del gene *TARDBP* con patologia TDP-43 e la SLA autosomica-dominante. Questa osservazione implica ulteriormente la proteina TDP-43 come partecipante attivo anziché spettatore innocente nelle proteinopatie TDP-43, una classe di patologie neurodegenerative che include la SLA e la FTLD-U.

Le mutazioni che abbiamo individuato erano assenti nei controlli e segregavano con la malattia nelle due famiglie descritte. Aggregati anormali di TDP-43 erano presenti nei due membri della famiglia QBB con la mutazione Gly298Ser per i quali erano disponibili campioni autoptici. I dati familiari e le evidenze patologiche sostengono un ruolo patogenetico più per la variante Gly298Ser che per quella Gly290Ala, ma l'identificazione della mutazione simile e vicina Gly290Ala nella famiglia ND654 sostiene la sua associazione patogena con la SLA familiare. Entrambe queste mutazioni sono nella stessa regione dell'esone 6, analogamente alle mutazioni *TARDBP* precedentemente identificate, in particolare la mutazione Gly294Ala; ciò sostiene ulteriormente la loro patogenicità.^{27,28} Benché nel nostro campione non siano stati ricercati tutti i geni coinvolti nella SLA e nella demenza frontotemporale, gli elementi di prova forniti in questa sede e in altri lavori^{27,28} mostrano che le varianti Gly298Ser e Gly290Ala sono mutazioni patogene nella SLA.

In quale modo queste varianti di *TARDBP* causano la malattia? La TDP-43 è una proteina espressa ubiquitariamente, altamente conservata con diversi domini funzionali. Questi domini includono un segnale di localizzazione nucleare (aminoacidi [aa] 82-98), due *RNA-recognition motifs* (RRM1 [all'incirca 106-175 aa] e RRM2 [all'incirca 191-262 aa]) e un dominio ricco di glicina C-terminale (all'incirca 274-413 aa). Questo dominio ricco di glicina, nel quale sono state trovate entrambe le nostre mutazioni, regola lo splicing alternativo di diversi geni, come il *CFTR*,^{22,34} che è alterato nella fibrosi cistica, e il gene dell'apolipoproteina IIa.³⁵ Il dominio C-terminale fun-

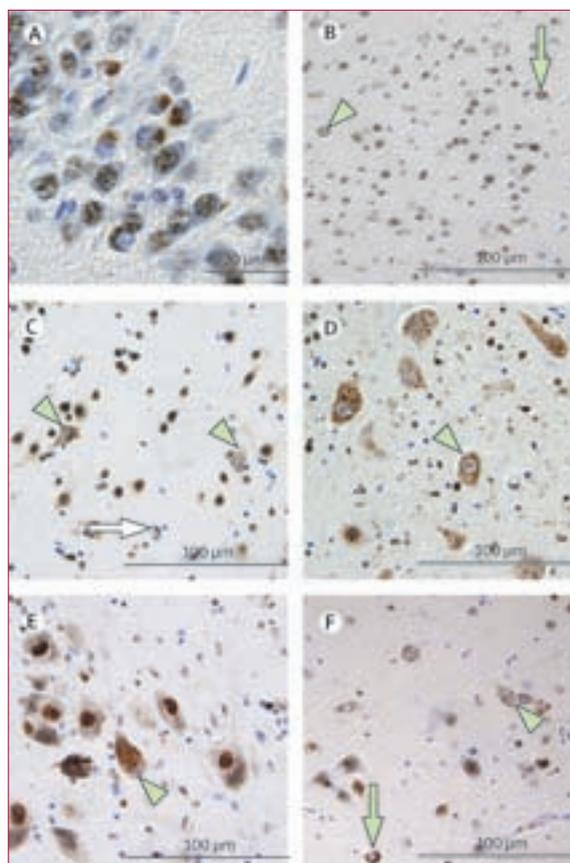


Figura 3: Altri esempi di patologia TDP-43

Altre lesioni TDP-43-positive comprendevano: inclusioni rotondegianti dense nel giro dentato dell'ippocampo (A); inclusioni citoplasmatiche dense ad anello (freccie verdi) e colorazione citoplasmatica diffusa con clearing nucleare (pre-inclusioni, punte di freccia) nella corteccia entorinale (B), nella corteccia temporale (C), nel nucleo dell'ipoglosso (D), nella sostanza nera (E) e nell'amigdala; inclusioni gliali nella corteccia temporale (freccia bianca, C). Tutte le immagini sono state ottenute da III:4, tranne C (da II:7).

zione anche come repressore trascrizionale e regola l'espressione tessuto-specifica del gene *SP-10* specifico del testicolo del topo.³⁶ Infine, il dominio ricco di glicina C-terminale lega diverse ribonucleoproteine nucleari coinvolte nella biogenesi dell'RNA messaggero.^{37,38} Pertanto, anche se le funzioni fisiologiche della TDP-43 non sono del tutto caratterizzate, la TDP-43, e in particolare il suo dominio C-terminale, ha una funzione nella regolazione dell'espressione genica.³⁴

Il fatto che sia le mutazioni Gly298Ser e Gly290Ala identificate in questo lavoro sia la mutazione *TARDBP* Gly294Ala descritta in precedenza^{27,28} coinvolgono residui di glicina entro dieci aminoacidi l'una dall'altra nel dominio C-terminale della TDP-43 indica che tutte e tre le mutazioni causano la malattia attraverso meccanismi simili. In particolare, ipotizziamo che tali mutazioni alterino il normale funzionamento di questo dominio nella regolazione dell'espressione genica.

Le mutazioni *TARDBP* qui riportate sono state osservate nell'1% circa (2/188) dei pazienti con SLA senza demenza e in meno dell'1% (2/259) di tutti i pazienti che abbiamo studiato, ma questa osservazione non è priva di precedenti perché le mutazioni nel gene *SNCA* sono una rara causa di malattia di Parkinson familiare. Tuttavia, solo il 15% degli individui che abbiamo studiato aveva una SLA familiare senza demenza (Tabella 1); pertanto, sono state identificate mutazioni nel 5% (2/39) dei pazienti con SLA familiare senza demenza e nel 3% (2/65) dei pazienti con SLA familiare valutati, compresi quelli con FTL-D-U. Questa percentuale è simile ai risultati di Gitcho e colleghi,²⁷ che hanno identificato la mutazione Ala315Thr nel 3% circa dei partecipanti con SLA familiare, con FTL-D e malattia del motoneurone o con FTL-D-U. Tuttavia, tale percentuale è più elevata del tasso riferito da Sreedharan e colleghi,²⁸ che hanno identificato mutazioni *TARDBP* in 1 partecipante su 154 con SLA familiare e in 2 partecipanti su 372 con SLA sporadica.

Oltre ad aver correlato le variazioni nel gene *TARDBP* alla SLA familiare clinica, abbiamo dimostrato la presenza di neuropatologia TDP-43 nei membri di una famiglia con mutazioni *TARDBP*. In particolare, i pazienti con mutazione Gly298Ser nel gene *TARDBP* avevano inclusioni TDP-43-positivo in molte aree del SNC, comprese le cellule residue delle corna anteriori del midollo spinale. La nostra osservazione che le pre-inclusioni sono più comuni nei pazienti con SLA con mutazioni *TARDBP* che in quelli senza tali mutazioni potrebbe riflettere un modello caratteristico unico di neuropatologia delle mutazioni Gly298Ser e Gly290Ala di *TARDBP*, anche se sarà necessario analizzare ulteriori pazienti per confermare questa ipotesi.

L'individuazione di tre distinte mutazioni del gene *TARDBP* associate alla SLA familiare, con patologia TDP-43-positiva confermata in almeno una famiglia con tali mutazioni, fornisce un legame diretto tra la sostituzione di aminoacidi nella TDP-43, la neuropatologia TDP-43 e la neurodegenerazione nella SLA. Ulteriori studi con-

tribuiranno a chiarire i meccanismi patologici che sono alla base di malattie caratterizzate da proteinopatia TDP-43, come la SLA e la FTL-D-U.

Contributi degli autori

VMVD ha scritto il manoscritto con l'assistenza di JBL, TDB, LBE, DC, EMW, ASCP, MML, MN, JQT, VMYL, GDS e CY. VMVD, LMB, WY, DC, EMW, ES, GDS e CY hanno contribuito all'analisi genetica, all'analisi della coorte e alla valutazione degli altri dati. Gli studi neuropatologici e le risorse sono stati forniti da JBL, MML, TJM, JQT e VMYL. LBE, DC, EMW, ASCP, ES, LM, MG, MN, RK e DRG hanno identificato i pazienti con SLA e sono stati responsabili dei dati di questi pazienti; DC, EMW, ES, ILW e WSY hanno identificato i controlli e sono stati responsabili dei dati di questi partecipanti. Tutti gli autori hanno partecipato alla revisione del manoscritto e hanno approvato il testo definitivo.

Conflitti di interesse

Non abbiamo conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Ringraziamo Hillary Lipe per l'assistenza clinica ed estendiamo il nostro apprezzamento ai pazienti e alle famiglie che hanno reso possibile questa ricerca. Questo lavoro è stato finanziato dai National Institutes of Health (AG10124, AG17586, AG005136, AG14382), dal Department of Veterans Affairs, dalla Friedrich-Baur Stiftung (0017/2007), dall'US Public Health Service, dall'ALS Association e da una borsa di studio della Fundació "la Caixa", Spagna.

Bibliografia

- Boillee S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006; **52**: 39–59.
- Gros-Louis F, Gaspar C, Rouleau GA. Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1762**: 956–72.
- Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM, et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 1128–35.
- Hadano S, Hand CK, Osuga H, et al. A gene encoding a putative GTPase regulator is mutated in familial amyotrophic lateral sclerosis 2. *Nat Genet* 2001; **29**: 166–73.
- Yang Y, Hentati A, Deng HX, et al. The gene encoding alsin, a protein with three guanine-nucleotide exchange factor domains, is mutated in a form of recessive amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2001; **29**: 160–65.
- Munch C, Sedlmeier R, Meyer T, et al. Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology* 2004; **63**: 724–26.
- Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003; **33**: 455–56.
- Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, et al. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2006; **38**: 411–13.
- Nishimura AL, Mitne-Neto M, Silva HC, et al. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet* 2004; **75**: 822–31.
- Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; **66**: 839–44.
- Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain* 2006; **129**: 868–76.
- Valdmanis PN, Dupre N, Bouchard JP, et al. Three families with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia with evidence of linkage to chromosome 9p. *Arch Neurol* 2007; **64**: 240–45.
- Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Frontotemporal lobar degeneration: current concepts in the light of recent advances. *Brain Pathol* 2007; **17**: 104–14.
- Elman LB, McCluskey L, Grossman M. Motor neuron disease and frontotemporal lobar degeneration: a tale of two disorders linked to TDP-43. *Neurosignals* 2008; **16**: 85–90.

- 15 Murphy JM, Henry RG, Langmore S, et al. Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2007; **64**: 530–34.
- 16 Murphy J, Henry R, Lomen-Hoerth C. Establishing subtypes of the continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2007; **64**: 330–34.
- 17 Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, et al. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; **60**: 1094–97.
- 18 Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; **14**: 130–33.
- 19 Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; **351**: 602–11.
- 20 Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2007; **61**: 427–34.
- 21 Ou SH, Wu F, Harrich D, et al. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol* 1995; **69**: 3584–96.
- 22 Ayala YM, Pantano S, D'Ambrogio A, et al. Human, *Drosophila*, and *C. elegans* TDP43: nucleic acid binding properties and splicing regulatory function. *J Mol Biol* 2005; **348**: 575–88.
- 23 Buratti E, Brindisi A, Pagani F, Baralle FE. Nuclear factor TDP-43 binds to the polymorphic TG repeats in CFTR intron 8 and causes skipping of exon 9: a functional link with disease penetrance. *Am J Hum Genet* 2004; **74**: 1322–25.
- 24 Buratti E, Dork T, Zuccato E, et al. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. *Embo J* 2001; **20**: 1774–84.
- 25 Trojanowski JQ, Lee VM. "Fatal attractions" of proteins. A comprehensive hypothetical mechanism underlying Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Ann NY Acad Sci* 2000; **924**: 62–67.
- 26 Neumann M, Kwong LK, Sampathu DM, et al. TDP-43 proteinopathy in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis: protein misfolding diseases without amyloidosis. *Arch Neurol* 2007; **64**: 1388–94.
- 27 Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S, et al. TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol* 2008; published online Feb 20. DOI:10.1002/ana.21344.
- 28 Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008; published online Feb 28. DOI:10.1126/science.1154584.
- 29 Rollinson S, Snowden JS, Neary D, et al. TDP-43 gene analysis in frontotemporal lobar degeneration. *Neurosci Lett* 2007; **419**: 1–4.
- 30 Gijssels I, Sleegers K, Engelborghs S, et al. Neuronal inclusion protein TDP-43 has no primary genetic role in FTD and ALS. *Neurobiol Aging* 2008; published online Jan 10. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.002.
- 31 Leverenz JB, Fishel MA, Peskind ER, et al. Lewy body pathology in familial Alzheimer disease: evidence for disease- and mutation-specific pathologic phenotype. *Arch Neurol* 2006; **63**: 370–76.
- 32 Leverenz JB, Yu CE, Montine TJ, et al. A novel progranulin mutation associated with variable clinical presentation and tau, TDP43 and alpha-synuclein pathology. *Brain* 2007; **130**: 1360–74.
- 33 Doherty MJ, Bird TD, Leverenz JB. Alpha-synuclein in motor neuron disease: an immunohistologic study. *Acta Neuropathol* 2004; **107**: 169–75.
- 34 Buratti E, Baralle FE. Multiple roles of TDP-43 in gene expression, splicing regulation, and human disease. *Front Biosci* 2008; **13**: 867–78.
- 35 Mercado PA, Ayala YM, Romano M, et al. Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene. *Nucleic Acids Res* 2005; **33**: 6000–10.
- 36 Abhyankar MM, Urekar C, Reddi PP. A Novel CpG-free Vertebrate insulator silences the testis-specific sp-10 gene in somatic tissues: role for TDP-43 in insulator function. *J Biol Chem* 2007; **282**: 36143–54.
- 37 Buratti E, Brindisi A, Giombi M, et al. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing. *J Biol Chem* 2005; **280**: 37572–84.
- 38 Wang HY, Wang IF, Bose J, Shen CK. Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. *Genomics* 2004; **83**: 130–39.

Specificità e sensibilità dell'ecografia transcranica nella diagnosi differenziale della malattia di Parkinson: studio prospettico in cieco

Alexandra Gaenslen, Barbara Unmuth, Jana Godau, Inga Liepelt, Adriana Di Santo, Katherine Johanna Schweitzer, Thomas Gasser, Hans-Jürgen Machulla, Matthias Reimold, Kenneth Marek, Daniela Berg

Riassunto

Premessa L'aumento dell'ecogenicità della sostanza nera (SN), secondo quanto stabilito dall'ecografia transcranica (TCS), è caratteristico della malattia di Parkinson idiopatica (MPi). I risultati degli studi retrospettivi meno recenti indicano che questo segno ecografico è specifico per la MPi e può aiutare a differenziare tale patologia dalle sindromi parkinsoniane atipiche (SPa); tuttavia, questi primi studi sono stati condotti su pazienti in fase tardiva di malattia e con diagnosi clinica nota. Il nostro obiettivo è stato di stabilire il valore diagnostico della TCS nelle prime fasi di malattia delle sindromi parkinsoniane, quando i sintomi clinici spesso non consentono di porre una diagnosi precisa.

Metodi In questo studio prospettico in cieco 60 pazienti con un esordio clinico caratterizzato da sintomi parkinsoniani, ancora poco chiari, sono stati sottoposti a TCS. I ricercatori non erano a conoscenza dei risultati delle indagini cliniche, dei risultati dell'ecografia e della diagnosi al momento dello studio. I pazienti sono stati valutati clinicamente ogni 3 mesi per un anno. I pazienti in cui non è stato possibile effettuare una diagnosi clinica di certezza sono stati sottoposti a studio PET (tomografia a emissione di positroni) con raclopride o a studio SPECT (tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni) per il trasportatore della dopamina oppure a entrambi.

Risultati In 38 pazienti non è stato possibile stabilire una diagnosi clinica di parkinsonismo al momento dell'ingresso nello studio. A 12 mesi, 39 pazienti sono stati classificati clinicamente come MPi. Rispetto all'endpoint diagnostico, la sensibilità della TCS al momento basale era del 90,7% e la specificità dell'82,4%; il valore predittivo positivo della TCS per l'MPi era del 92,9% e l'accuratezza della classificazione dell'88,3%.

Interpretazione La TCS è una tecnica facile da eseguire, non invasiva, poco costosa, che potrebbe essere di aiuto nella diagnosi differenziale precoce delle sindromi parkinsoniane. L'uso sistematico della TCS nella pratica clinica potrebbe consentire di iniziare precocemente una terapia specifica.

Finanziamento Michael J Fox Foundation for Parkinson's Research.

Introduzione

La diagnosi di malattia di Parkinson (MP) in fase precoce e la differenziazione della malattia di Parkinson idiopatica (MPi) dalle sindromi parkinsoniane atipiche (SPa) rappresentano ancora oggi una grande sfida. L'incertezza della diagnosi in base all'esame clinico è stata evidenziata in molti studi. In un studio condotto nel Regno Unito, solo il 74% dei pazienti (298 su 402) che avevano ricevuto farmaci antiparkinsoniani soddisfaceva i criteri clinici diagnostici per la MPi della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank: solo il 53% dei pazienti aveva una diagnosi di MPi probabile¹ e nel 21% dei casi la diagnosi era di MPi possibile. Negli 800 pazienti con MPi che hanno preso parte allo studio DATATOP (deprenyl and tocopherol antioxidative therapy for Parkinson's disease) è stato necessario correggere la diagnosi nell'8% dei casi (65 pazienti) dopo una media di 6 anni (DS 1,4) di follow-up. Le ragioni che avevano indotto a modificare la diagnosi erano state la comparsa di manifestazioni cliniche aggiuntive che avevano suggerito una SPa, la presenza di reperti atipici agli studi di neuroimmagine o i reperti autoptici.² Analogamente, in uno studio autopti-

co su 100 pazienti con diagnosi clinica di MPi, le caratteristiche istopatologiche tipiche della MPi (cioè, i corpi di Lewy) sono state trovate solo nel 76% dei casi.

I metodi di neuroimmagine funzionale, tra cui la tomografia a emissione di positroni (PET) con ¹¹C-raclopride (RAC) e la tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (SPECT) con ¹²³I-iodobenzamide,^{3,4} sono utili per la diagnosi differenziale tra MP e le diverse SPa. Tuttavia, le neuroimmagini funzionali non consentono di formulare una diagnosi corretta in tutti i pazienti.⁵ Inoltre, la diffusa applicazione di queste tecniche di immagine a tutti i pazienti, anche a quelli nelle fasi iniziali di malattia, è limitata dalla disponibilità, dai costi e dai rischi correlati alla somministrazione di traccianti radioattivi. Pertanto, è necessario disporre di una metodica che fornisca un marcatore morfologico con elevato valore predittivo e che possa essere applicata senza effetti collaterali in un gran numero di pazienti per migliorare la capacità di formulare una diagnosi differenziale rapida e sicura. I risultati di diversi studi su vari gruppi di pazienti suggeriscono che l'ecografia B-mode transcranica (TCS) potrebbe rappresentare tale metodica. La



ECMCONSULT

Articolo accreditato per corso di formazione a distanza (FAD)
6 crediti (totali per 4 articoli)

Lancet Neurol 2008; 7: 417-24

Publicato Online

il 3 aprile 2008

DOI:10.1016/S1474-

4422(08)70067-X

Center of Neurology,

Department of

Neurodegeneration and Hertie

Institute of Clinical Brain

Research (A Gaenslen MD,

B Unmuth, J Godau MD,

I Liepelt PhD, A Di Santo MD,

K J Schweitzer MD, T Gasser MD,

D Berg MD); Department of

Radiopharmacy and PET Center

(H-J Machulla PhD) and

Department of Nuclear

Medicine and PET Center

(M Reimold MD), University of

Tübingen, Germany; e

Institute for

Neurodegenerative Disorders,

Yale University Hospital,

New Haven, CT, USA

(K Marek MD)

Corrispondenza:

Daniela Berg, Hertie Institute of

Clinical Brain Research, Hoppe-

Seyler-Strasse 3, D-72076,

Tübingen, Germany

daniela.berg@uni-tuebingen.de

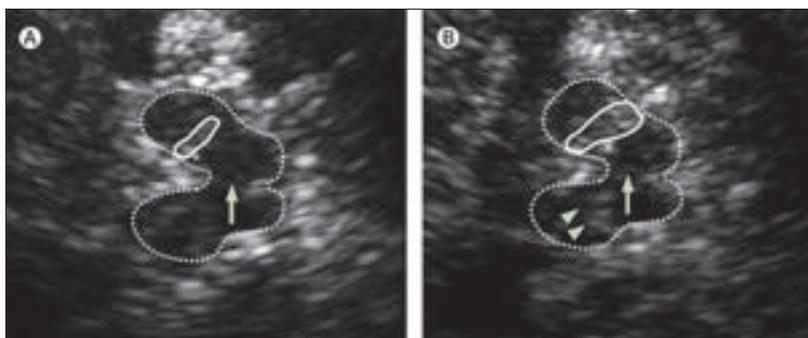


Figura 1: Mesencefalo a forma di farfalla

L'area di iperecogenicità nella sede anatomica della SN in un paziente di controllo (A) e in un paziente con MP (B) è contrassegnata con un cerchio, ipsilaterale alla sonda ultrasonica, per la misurazione planimetrica. Un'area molto più ampia di iperecogenicità si osserva nei pazienti con MP. L'area di ecogenicità della SN, controlaterale alla sonda, è contrassegnata con punte di freccia nel paziente con MP, mentre nel controllo è difficile vedere un'ecogenicità in questa sede. * = nucleo rosso. Freccia = rafe mediale.

TCS viene usata da oltre 10 anni per la diagnosi di disturbi del movimento come la MP,⁶⁻⁸ la distonia,⁹ la malattia di Huntington,¹⁰ la malattia di Wilson¹¹ e le atassie spinocerebellari.¹²

Il caratteristico reperto ecografico che si trova nei pazienti con MP è un ampliamento dell'area di ecogenicità nella zona corrispondente alla sostanza nera (SN), che si ritiene sia associato a un aumento delle concentrazioni di ferro.^{13,14} Questo aspetto ecografico (Figura 1) viene rilevato con elevata sensibilità e specificità¹⁵ in oltre il 90% dei pazienti con MP.^{6,8,16} Inoltre, l'iperecogenicità della SN è un marcatore stabile perché in uno studio l'area di ecogenicità non è risultata correlata alla fase della malattia e non tendeva a cambiare nel corso della progressione della malattia in un periodo di 5 anni di follow-up.¹⁷

In studi retrospettivi, l'uso della TCS ha consentito di differenziare con alta sensibilità e specificità negli stadi tardivi i casi di MPi da quelli di SPa, come l'atrofia multisistemica (AMS) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP).¹⁸⁻²¹ L'accuratezza della diagnosi differenziale può essere rafforzata da ulteriori valutazioni dell'ecogenicità dei gangli della base (GB); l'iperecogenicità del nucleo lenticolare è di comune osservazione nei pazienti con SPa, come l'AMS e la PSP, mentre i pazienti con MPi presentano solo raramente questa caratteristica ecogena (Figura 2).^{20,22} Tuttavia, finora non disponiamo di dati prospettici sul potenziale della TCS per eseguire una diagnosi differenziale precoce di MP; pertanto, abbiamo stabilito di determinare prospetticamente, in uno studio in cieco, il valore predittivo della TCS per la diagnosi differenziale precoce di MP rispetto alle SPa in pazienti per i quali i primi lievi segni di parkinsonismo avevano portato a consultare il nostro ambulatorio per la MP.

Metodi

Partecipanti

Sono stati studiati prospetticamente i pazienti che si sono presentati per la prima volta presso l'ambulatorio per la

MP dell'Università di Tubinga, in Germania, tra il settembre 2005 e l'agosto 2006, nei quali i sintomi precoci erano per lo più rappresentati da parkinsonismo acinetico-rigido. I pazienti che si sono presentati con tremore a riposo non sono stati inclusi, per evitare qualsiasi distorsione dovuta a questo sintomo clinico non dissimulabile. Sono stati inclusi solo pazienti con finestra acustica nell'osso temporale che consentiva l'identificazione delle strutture all'interno del mesencefalo. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale e i pazienti hanno firmato un consenso informato scritto.

Procedure

Il gold standard per la diagnosi o la diagnosi differenziale di MP è l'istopatologia. Poiché nei nostri pazienti non è stato sempre possibile ottenere questa valutazione, per porre una diagnosi nei casi non chiari sono state utilizzate le valutazioni di follow-up clinico e le neuroimmagini funzionali (il gold standard clinico).²³⁻²⁶ La valutazione è stata fatta da due ricercatori specialisti nei disturbi del movimento e nell'ecografia transcranica. Ciascun ricercatore era in cieco dei risultati dell'altro.

Il primo ricercatore ha raccolto un'approfondita anamnesi e ha eseguito un accurato esame obiettivo e neurologico. Le indagini cliniche sono state eseguite al momento dell'ingresso nello studio e a 3, 6 e 12 mesi. Queste includevano un'anamnesi medica completa dei pazienti e delle loro famiglie ed esami clinici e neurologici approfonditi, comprese la valutazione dei sintomi motori con la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)²⁷ e la valutazione di eventuali ulteriori alterazioni neurologiche indicative di SPa. È stato eseguito il Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁸ per valutare le prestazioni cognitive. Il Beck Depression Inventory (BDI)²⁹ è stato utilizzato per controllare la depressione come probabile causa di lievi sintomi acinetico-rigidi. In accordo con le linee guida cliniche,²² i pazienti sono stati sottoposti a RM strutturale per escludere cause sintomatiche di parkinsonismo. Tutti i sintomi indicativi di MPi o di SPa sono stati documentati su una scheda standardizzata.

Il secondo ricercatore ha eseguito la TCS basale attraverso la finestra temporale ossea del cranio intatto con un trasduttore phased array di 2,5 MHz (Siemens, Erlangen, Germania), come precedentemente descritto.⁹ Sul piano mesencefalico, il tronco cerebrale viene visualizzato come una struttura a forma di farfalla con bassa ecogenicità, circondata da cisterne della base iperecogene (Figura 1). La quantificazione planimetrica delle aree di aumentata ecogenicità è stata eseguita su entrambi i lati della SN indipendentemente. In accordo con i valori soglia precedentemente riportati,³⁰ aree di ecogenicità $\leq 0,19$ cm² sono state classificate come normali (SN-) e aree di ecogenicità $\geq 0,20$ cm² sono state classificate come iperecogene (SN+).³⁰ L'ecogenicità dei GB è stata valutata nel piano del terzo ventricolo, sul lato controlaterale alla sonda a ultrasuoni (Figura 2), con particolare attenzione al nucleo lenticolare. L'ecogenicità è stata classifi-

cata semiquantitativamente come normale (GB-) se non era possibile delineare strutture ecogene rispetto al parenchima cerebrale circostante e come iperecogena (GB+) se si poteva vedere una struttura di ecogenicità moderatamente o notevolmente aumentata. Se uno o entrambi i lati della SN o dei GB erano iperecogeni, la struttura è stata classificata come iperecogena.

Le diagnosi, al momento iniziale dello studio e al momento finale a 12 mesi, sono state classificate da un valutatore indipendente che era in cieco dei risultati della TCS. La classificazione si è basata sulla documentazione clinica applicando gli attuali criteri diagnostici clinici per la MPi e le SPa. La diagnosi di MPi è stata posta utilizzando i criteri diagnostici clinici della UK Parkinson's Disease Society Brain Bank; se la valutazione con questi criteri non risultava conclusiva, il valutatore applicava i criteri diagnostici clinici stabiliti da Gelb e colleghi.^{31,32} Per la PSP sono stati usati i criteri clinici secondo il National Institute of Neurological Disorders and Stroke e la Society for Progressive Supranuclear Palsy (NIND-SPSP); per l'AMS sono stati utilizzati i criteri di Quinn; per la demenza a corpi di Lewy sono stati adottati i criteri per la diagnosi clinica della demenza a corpi di Lewy; per la degenerazione corticobasale sono stati applicati i criteri proposti dal Litvan e colleghi.³¹ La diagnosi fatta dai valutatori indipendenti aveva l'obiettivo di usare esclusivamente i criteri diagnostici clinici come uno standard che fosse indipendente dall'impressione clinica, il che potrebbe determinare distorsioni nella certezza diagnostica, in particolare nelle fasi iniziali della malattia.

Una diagnosi chiara è stata posta quando erano soddisfatti i criteri per la diagnosi clinicamente definita di MPi o i criteri per la diagnosi di SPa clinicamente probabile. I pazienti con una diagnosi clinica incerta secondo i protocolli standardizzati clinici al follow-up a 12 mesi sono stati sottoposti a esami di neuroimmagine funzionale presso il locale Dipartimento di Medicina Nucleare. Le neuroimmagini funzionali includevano una SPECT con tracciante del trasportatore della dopamina (DATscan) ¹²³I-2β-carbometoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)-nortropane oppure con RAC PET o entrambi, secondo quanto raccomandato dalle linee guida pratiche locali. Nelle prime fasi del parkinsonismo, una marcata riduzione unilaterale nella captazione del tracciante identificata con la SPECT DATscan è conclusiva per MPi.³³ Analogamente, una netta riduzione di captazione postsinaptica del tracciante identificata alla RAC PET è indicativa di una diagnosi di SPa.³ La diagnosi più probabile dopo l'esecuzione delle neuroimmagini funzionali è stata accettata come diagnosi definitiva se era in accordo con la diagnosi sospettata clinicamente.

Nei pazienti per i quali la diagnosi non era ancora chiara in base a criteri clinici stabiliti internazionalmente e alle neuroimmagini funzionali a 12 mesi, la diagnosi più probabile sulla base di tutte le opzioni disponibili cliniche e di neuroimmagine funzionale è stata assunta come diagnosi concordata dai due esperti indipendenti (KM,

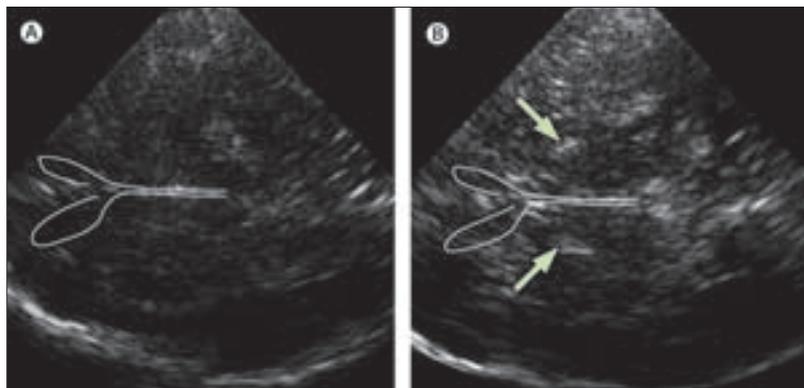


Figura 2: Piano di scansione del terzo ventricolo di un paziente con MP

Paziente con MP (A) e paziente con AMS (B). Il terzo ventricolo e i corni anteriori dei ventricoli laterali sono contrassegnati da un cerchio. Nel paziente con AMS possono essere individuate nei GB aree di iperecogenicità (freccie); le aree di iperecogenicità non sono visibili nel paziente con MP.

PB) che erano in cieco della diagnosi reciproca e dei risultati della TCS. Quando non era possibile raggiungere una diagnosi concordata, è stata formulata una diagnosi di maggioranza chiedendo l'opinione a un terzo esperto (TG).

Analisi statistiche

La presentazione delle statistiche descrittive è basata sul software SPSS 14.0 per Windows (Chicago, IL, USA). L'analisi dei dati clinici è stata fatta per tutti i pazienti al momento basale e alle visite di endpoint. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo e accuratezza della classificazione della TCS sono stati determinati considerando l'iperecogenicità della SN come marcatore diagnostico di MPi; gli stessi calcoli sono stati eseguiti per l'iperecogenicità della SN e l'iperecogenicità dei GB come marcatori per la diagnosi differenziale tra MPi e SPa. L'analisi per la diagnosi di MPi è stata fatta per tutti i pazienti e ripetuta escludendo i pazienti che avevano una diagnosi imposta dal consenso degli esperti, mentre l'analisi per la differenziazione tra MPi e SPa includeva solo i pazienti con diagnosi chiara di MPi o SPa. Nelle analisi per sottogruppo (pazienti con SPa, pazienti che disponevano di neuroimmagini funzionali e pazienti che avevano ricevuto la diagnosi dagli esperti) l'accuratezza della classificazione dell'iperecogenicità della SN è stata valutata per la diagnosi differenziale della SPa, che comprende AMS, PSP, degenerazione corticobasale e malattia a corpi di Lewy diffusi. Abbiamo determinato quanto i risultati della TCS concordavano con la classificazione basata sulle neuroimmagini funzionali e con la diagnosi concordata dagli esperti nei pazienti con una diagnosi di endpoint non chiara.

Ruolo della fonte di finanziamento

Questo studio è stato sostenuto finanziariamente dalla Michael J Fox Foundation. Lo sponsor dello studio non ha avuto alcun ruolo nell'interpretare i dati o nello scri-

vere o modificare il manoscritto. Tutti gli autori hanno avuto pieno accesso ai dati.

Risultati

La Figura 3 mostra il profilo dello studio. Sessanta pazienti (31 uomini e 29 donne) di età media di 65 anni (IQR 36-81 anni) che avevano i primi segni di rallentamento motorio e rigidità indicativi di una sindrome parkinsoniana sono stati arruolati in base alla stima che tra un sesto e un quarto di essi avrebbe sviluppato un quadro clinico di SPa e il resto avrebbe sviluppato MP. Tutti i pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione durante il periodo dello studio sono stati arruolati. Il tempo mediano dai primi segni di rallentamento motorio o rigidità era di 15,5 mesi (IQR 2-55 mesi). L'età media all'esordio dei primi sintomi era di 60 anni (DS 10 anni).

In 22 pazienti è stata posta una diagnosi clinica al momento dell'ingresso nello studio (Tabella 1). In 38 pazienti non è stato possibile formulare una diagnosi in base ai criteri diagnostici clinici perché i loro sintomi si erano manifestati solo in parte o erano troppo lievi o di breve durata oppure avevano avuto una risposta non chiara al trattamento con dopamina o una combinazione di questi fattori. Quando sono stati presi in considerazione tutti i dati clinici (cioè, i risultati dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e neurologico e delle neuroimmagini strutturali e funzionali), la MPi è stata sospettata in 24 pazienti e la SPa è stata sospettata in 14.

Dopo 12 mesi di follow-up clinico e l'esecuzione delle neuroimmagini funzionali in 19 pazienti (Tabelle 1 e 2),

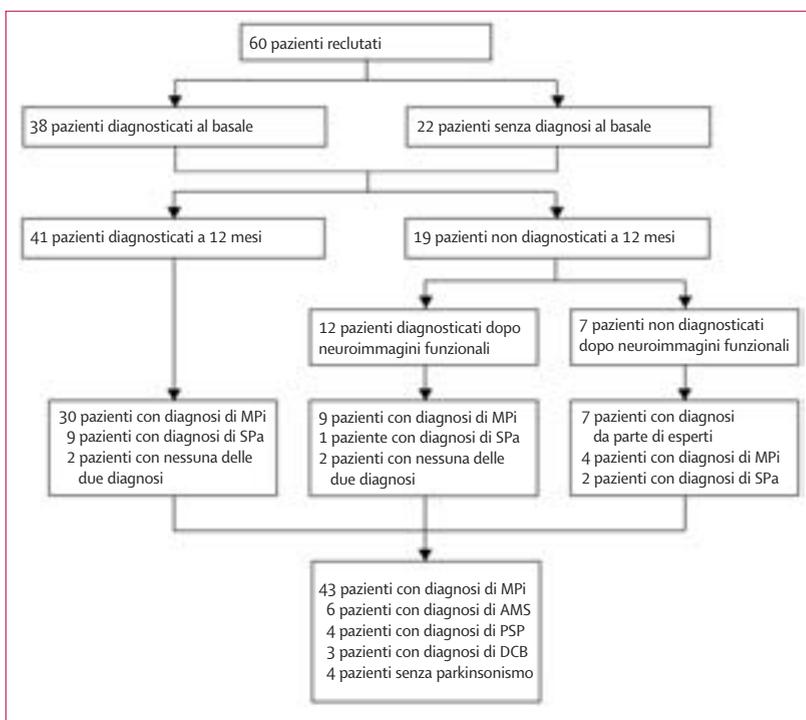


Figura 3: Profilo dello studio

	Basale	Follow-up
Malattia di Parkinson idiopatica		
Definita	–	30*
Probabile	7	6†
Possibile	4	3†
Sindrome parkinsoniana atipica		
Probabile	3	9*
Possibile	8	6†
Altri disturbi		
Definiti	–	2*
Probabili	–	2†
Possibili	–	–
Non chiaro (non corrisponde ad alcuna categoria)	38	2†

*Pazienti per cui la diagnosi di follow-up è stata considerata come diagnosi all'endpoint a causa della certezza diagnostica clinica. †Pazienti che avevano una diagnosi incerta a 12 mesi e sottoposti a neuroimmagini funzionali.

Tabella 1: Diagnosi al basale e dopo un follow-up di 12 mesi in accordo con i criteri diagnostici

una diagnosi è stata posta in 53 pazienti (88%), 39 dei quali sono stati classificati come affetti da MPi, 10 da SPa e 4 né da MPi né da SPa. In tutti e quattro i pazienti è stata diagnosticata una depressione maggiore e in uno anche un tremore essenziale. Dei dieci pazienti con SPa, in quattro è stata diagnosticata AMS, in quattro PSP e in due degenerazione corticobasale. Per i sette pazienti non diagnosticati è stata formulata una diagnosi basata sul consenso degli esperti per consentire ulteriori analisi statistiche (Tabella 3).

Al momento dell'ingresso nello studio, l'accordo tra l'esaminatore clinico e il valutatore è stato solo del 72,6% nei pazienti con una diagnosi stabilita. All'endpoint, l'accordo interesaminatore era del 98,1%, escludendo i pazienti che avevano avuto una diagnosi imposta dagli esperti. In totale, la diagnosi di SPa al basale è stata modificata in 13 pazienti su 25 e la diagnosi di MPi al momento basale è stata modificata in cinque pazienti su 35. Nel complesso, l'accuratezza della classificazione della diagnosi clinica al momento basale rispetto alla diagnosi definitiva, indipendentemente dal grado di certezza diagnostica, era del 70% per la differenziazione tra MPi e SPa nei pazienti che avevano solo sintomi motori di lieve entità.

Risultati delle neuroimmagini		Diagnosi all'endpoint	N
MPi	MPi	MPi	9*
SPa	SPa	SPa	1*
	MPi	Non chiaro	4†
	Normale	Non chiaro	1†
Altri disturbi	Normale	Altro	2*
Non chiaro	SPa	Non chiaro	1†
	Normale	Non chiaro	1†

*Le neuroimmagini funzionali hanno sostenuto la diagnosi clinica sospetta, che era considerata come diagnosi all'endpoint. †Pazienti con diagnosi incerta a 12 mesi dopo neuroimmagini funzionali; questi pazienti hanno ricevuto una diagnosi forzata basata sul consenso di esperti.

Tabella 2: Risultati delle neuroimmagini funzionali

	Sesso	Età (anni)	Durata dei sintomi al basale (mesi)	MP		PSP		AMS		DCB		Neuroimmagini*	Diagnosi da parte di esperti	TCS
				Possibile	Probabile	Possibile	Probabile	Possibile	Probabile	Possibile	Probabile			
1	M	67	2	+	-	+	-	-	-	-	-	MPi	MPi	SN-/GB+
2	F	68	14	+	-	+	-	+	-	-	-	MPi	MPi	SN-/GB+
3	F	50	19	+	-	-	+	+	-	-	-	MPi	MPi	SN+/GB-
4	F	50	24	+	-	+	-	-	-	-	-	MPi	MPi	SN+/GB+
5	F	67	11	+	-	-	-	+	-	-	-	SPa	SPa (AMS)	SN-/GB+
6	F	67	9	+	-	+	-	+	-	-	-	Sano	SPa (AMS)	SN-/GB+
7	M	69	12	+	-	-	-	-	-	+	-	Sano	SPa (DCB)	SN+/GB+

I criteri clinici per MP, PSP, AMS e DCB sono stati valutati per tutti i pazienti. MP=malattia di Parkinson. PSP=paralisi sopranucleare progressiva. AMS=atrofia multisistemica. DCB=degenerazione corticobasale. SN-/GB-=normale SN/GB. SN+/GB+=iperecogenicità del SN/GB. *PET o SPECT.

Tabella 3: Pazienti con diagnosi imposta basata sul consenso di esperti

Tutti i pazienti avevano una valutazione TCS della SN ed è stato possibile valutare in modo adeguato i GB in 54 pazienti (Figura web). L'area media di ecogenicità della SN dei pazienti che sono stati diagnosticati come MPi era di 0,24 (DS 0,04) cm², l'area media di ecogenicità nei pazienti diagnosticati come SPa era di 0,14 (0,05) cm² e l'area media di ecogenicità nei pazienti in cui è stato escluso il parkinsonismo era di 0,19 (0,04) cm², indipendentemente dal lato della testa in cui è stata effettuata la misurazione. L'iperecogenicità dei GB è stata osservata nel 36% dei pazienti in cui è stata infine posta una diagnosi di MPi, nel 75% dei pazienti in cui è stata infine posta una diagnosi di SPa e nel 25% dei pazienti senza parkinsonismo (Tabella 4).

Per stimare il valore predittivo dell'ecogenicità della SN per la diagnosi precoce di MPi in pazienti con solo lievi sintomi motori, tutti i pazienti sono stati inclusi nelle analisi (Tabella 4). La sensibilità dell'iperecogenicità della SN per la MPi era del 90,7%, la specificità dell'82,4%, il valore predittivo positivo del 92,9% e il valore predittivo negativo del 77,8%.

L'accuratezza della classificazione dell'ecogenicità della SN al basale rispetto alla diagnosi all'endpoint è stata dell'88,3%. Tuttavia, in sette pazienti in questo gruppo la classificazione delle malattia non era chiara in base ai criteri clinici ed è stata imposta una diagnosi concordata dagli esperti. L'esclusione di questi pazienti dall'analisi ha migliorato la sensibilità (94,9%), la specificità (85,7%), il valore predittivo positivo (94,9%) e il valore predittivo negativo (85,7%) dell'ecogenicità della SN per la diagnosi precoce di MPi; l'accuratezza della classificazione era del 92,4%.

	Sostanza nera		Gangli della base	
	SN-	SN+	GB-	GB+
MPi	4 (2)	39 (37)	25 (24)	14 (11)
SPa	11 (9)	2 (1)	3 (3)	9 (6)
Altri	3	1	2	1

Dati ecografici originali. I numeri fra parentesi sono i dati dopo esclusione dei soggetti che avevano una diagnosi imposta da parte di esperti.

Tabella 4: Diagnosi ed ecografia transcranica all'endpoint

Per valutare il potenziale della TCS per la diagnosi differenziale precoce di MPi o SPa in pazienti con parkinsonismo lieve abbiamo incluso nell'analisi solo i pazienti con una diagnosi chiara di una delle forme; sono stati esclusi i sette pazienti con una diagnosi poco chiara e i quattro pazienti senza parkinsonismo (Tabella 2). La sensibilità dell'iperecogenicità della SN per MPi rispetto a SPa era del 94,8% e la specificità del 90%; il valore predittivo positivo era del 97,4% e il valore predittivo negativo dell'81,8%. L'accuratezza della classificazione dell'ecogenicità della SN al basale rispetto alla diagnosi finale era del 93,9%. La sensibilità dell'iperecogenicità dei GB per SPa era del 66,7% e la specificità del 68,6%; il valore predittivo positivo del 35,3% e il valore predittivo negativo dell'88,9%. L'accuratezza della classificazione al basale rispetto alla diagnosi finale era del 68,2%.

La valutazione ecografica dei GB non è stata possibile in cinque pazienti a causa di finestre ossee temporali insufficienti e la combinazione di ecogenicità della SN ed ecogenicità dei GB non migliorava l'accuratezza della classificazione in questi pazienti rispetto all'ecogenicità della SN.

Anche la demenza a corpi di Lewy e la degenerazione corticobasale sono associate a iperecogenicità della SN. Nessun paziente è stato diagnosticato come affetto da demenza a corpi di Lewy, ma in tre è stata diagnosticata una degenerazione corticobasale; due di essi sono stati classificati correttamente con la TCS. Nessun paziente con AMS o PSP aveva iperecogenicità alla SN, per un totale di 12 pazienti su 13 con una classificazione corretta. Dei quattro pazienti in cui il parkinsonismo è stato infine escluso, tre avevano un'ecogenicità normale della SN, il che corrispondeva a una corretta classificazione nel 75% di questi casi. Per quanto riguarda tutti i pazienti sottoposti a neuroimmagini funzionali, i risultati della TCS concordavano con i risultati PET o SPECT in 16 pazienti su 19.

Nel complesso, sette pazienti non avevano alcuna chiara diagnosi dopo un follow-up clinico e di neuroimmagine funzionale. In questi pazienti, la diagnosi finale basata sul consenso degli esperti era in accordo con i risultati della TCS in cinque casi su sette (71,4%).

Per la Figura web vedi Online

Discussione

I risultati di studi precedenti indicano che la TCS ha un notevole potenziale nella diagnosi di MPi e nella sua differenziazione rispetto alle SPa negli stadi tardivi di malattia.^{16,18-22} In questo studio prospettico di follow-up abbiamo dimostrato che la TCS è valida anche per la diagnosi e la diagnosi differenziale della MPi nelle fasi iniziali di malattia. La non invasività, l'ampia disponibilità e il basso costo della TCS potrebbero rappresentare un vantaggio rispetto agli altri metodi di neuroimmagine in grado di diagnosticare la MPi o di differenziarla dalle SPa con valori predittivi comparabili. Tuttavia, come tutti gli altri approcci di neuroimmagine, la TCS non è del tutto accurata per la differenziazione di una SPa.

Lo studio prospettico di 60 pazienti con segni lievi e poco chiari di parkinsonismo ha portato a una diagnosi clinica di MPi in 43 pazienti, di SPa in 13 pazienti, mentre in quattro pazienti il parkinsonismo è stato escluso. In alcuni pazienti, la diagnosi clinica è stata confermata dalle neuroimmagini funzionali. La TCS potrebbe predire questa diagnosi al momento basale con elevata precisione diagnostica, il che corrisponde ai risultati di studi clinici retrospettivi^{20,21,34} e di uno studio in cieco che ha confrontato i risultati della TCS nei pazienti con MP e in controlli sani.¹⁶ Pertanto, questo studio dimostra che l'iperecogenicità della SN è un valido marcatore biologico per la MPi in fase precoce.

Nella maggior parte dei casi in cui è stato necessario cambiare la diagnosi clinica (da MPi a SPa o da SPa a MPi), l'individuazione al basale dell'ecogenicità della SN era in accordo con la diagnosi finale e con le conclusioni delle neuroimmagini funzionali. Ciò dimostra la maggiore utilità della TCS nella diagnosi differenziale nelle fasi iniziali rispetto alla sola diagnosi clinica.

Oltre alla MPi, la degenerazione corticobasale e la demenza a corpi di Lewy sono associate a iperecogenicità della SN.^{18,19} Queste due patologie costituiscono varianti di SPa e, poiché sono entrambe associate a iperecogenicità della SN, riducono il valore della TCS come marcatore unico per la MPi; tuttavia, la demenza a corpi di Lewy è considerata una specifica variante di MPi. La degenerazione corticobasale è una rara malattia che di solito si differenzia dalla MPi per la sua presentazione clinica ed è associata a patologia tau piuttosto che ad α -sinucleina. Numerosi studi hanno dimostrato la possibile utilità della TCS per la diagnosi differenziale delle SPa^{18,19} e le analisi per sottogruppo dei nostri dati sostengono tali risultati in un gruppo di pazienti con parkinsonismo precoce.

Poiché l'iperecogenicità della SN non è presente in tutti i pazienti con MPi, la TCS, nonostante il suo eccellente valore predittivo positivo, non deve essere usata come un unico metodo diagnostico, ma in combinazione con un approfondito esame clinico. Ad esempio, nelle SPa l'iperecogenicità della SN potrebbe sostenere la diagnosi di degenerazione corticobasale rispetto alla diagnosi di PSP, che clinicamente potrebbero sembrare molto simili.

L'origine dell'iperecogenicità della SN è ancora poco chiara. Studi post mortem e su animali hanno dimostrato un'associazione tra iperecogenicità della SN e aumento delle concentrazioni di ferro e di ferritina nel tessuto e una relazione inversa rispetto alle concentrazioni di neuromelanina.^{13,14,35} Tuttavia, è probabile che altri fattori contribuiscano a questa caratteristica ecografica perché altre aree ricche di ferro, come il pallido, non sono normalmente iperecogene. Inoltre, l'aumento regionale delle concentrazioni di ferro nella SN segnalato in pazienti con SPa³⁶ non è associato a iperecogenicità della SN.

L'ecogenicità dei GB è stata discussa in precedenza come un altro marcatore per migliorare la certezza diagnostica.^{34,37} In questo lavoro abbiamo mostrato che l'iperecogenicità dei GB ha un basso valore predittivo positivo per la diagnosi di SPa; ciò potrebbe essere dovuto al fatto che l'iperecogenicità dei GB può avere diverse cause. La causa più comune è la calcificazione dei GB, che si riscontra spesso nei pazienti con MPi.³⁸ Tuttavia, l'iperecogenicità dei GB è un valido marcatore diagnostico per la diagnosi differenziale tra SPa e MPi perché l'elevato valore predittivo negativo consente l'esclusione della SPa in un paziente con parkinsonismo quando l'ecogenicità dei GB è normale.

Inoltre, il potenziale diagnostico dell'iperecogenicità dei GB è limitato dal fatto che in una percentuale che arriva al 10% dei pazienti l'ecogenicità dei GB non può essere valutata a causa di finestre temporali ossee insufficienti in uno o entrambi i lati, fatto che potrebbe non consentire una chiara rappresentazione dell'area dei gangli della base, anche quando è possibile una chiara differenziazione della SN. La qualità della finestra ossea dipende dai cambiamenti delle strutture correlati all'età e non è legata a nessuna delle malattie neurodegenerative qui esaminate; pertanto si può escludere ogni distorsione relativa alla diagnosi differenziale. Crediamo che, come per il Doppler transcranico e l'ecografia duplex, questo limite dovrebbe essere apertamente dichiarato, ma non riduce il valore diagnostico nella maggior parte dei pazienti in cui la tecnica può essere applicata.

L'esclusione dei pazienti con finestra ossea temporale acustica insufficiente e di quelli con tremore a riposo predominante potrebbe compromettere la generalizzazione dei risultati. Per quanto riguarda l'esclusione dei pazienti che avevano un predominante tremore a riposo, i risultati dei precedenti studi non hanno evidenziato alcuna differenza tra i risultati della TCS nei sottotipi con predominante tremore o quadro acinetico-rigido.⁶ L'esclusione di questi pazienti era volta a mantenere in cieco l'esaminatore ecografista; pertanto, riteniamo che tale esclusione abbia migliorato l'affidabilità dei risultati e non ne abbia ridotto la generalizzabilità. In ambito clinico, l'accuratezza diagnostica della diagnosi differenziale di MPi rispetto a SPa nei pazienti con sintomi lievi o iniziali potrebbe essere limitata dal fatto che sono stati esaminati pazienti che non hanno alcuna delle due condizioni.

Una fondamentale fonte di distorsione in questo studio potrebbe essere stata l'incapacità di stabilire una chiara diagnosi clinica. In sette pazienti, non è stato possibile definire alcuna diagnosi clinica nel corso di un anno, nonostante l'esecuzione di un ulteriore studio di neuroimmagine funzionale. La difficoltà di fare una diagnosi clinica sicura di MPi e di altre sindromi parkinsoniane è segnalata in numerosi studi clinici prospettici² e istopatologici^{39,40} e ha richiesto la correzione della diagnosi clinica iniziale nell'8,1-32,0% dei pazienti.^{2,39,40}

Per migliorare la certezza diagnostica sarebbe stato utile eseguire studi di neuroimmagine con PET o SPECT in tutti i pazienti. Secondo alcune indicazioni, le neuroimmagini funzionali potrebbero essere utili per la diagnosi precoce di MPi nei pazienti con sintomi parkinsoniani poco chiari²³ e anche per la diagnosi differenziale delle SPA.³ Tuttavia, i risultati di altri studi funzionali dimostrano che potrebbe esservi una sostanziale sovrapposizione dei valori di captazione del tracciante radioattivo tra i gruppi,³³ cosa che impedisce una chiara diagnosi in tutti i casi.⁵ In questo studio, abbiamo eseguito la PET o la SPECT solo nei pazienti con diagnosi non chiara dopo un periodo di follow-up clinico di 12 mesi; dopo questo periodo di tempo, la diagnosi clinica dovrebbe essere chiara nella maggior parte dei pazienti e l'esecuzione di studi di neuroimmagine potrebbe essere limitata a coloro in cui vi è ancora un margine di incertezza. L'unico modo per porre una diagnosi definitiva è di ottenere dati istopatologici; pertanto, non possiamo escludere che in alcuni pazienti la nostra diagnosi clinica potrebbe cambiare nel corso degli anni. Per la conferma finale della diagnosi sono necessari esami di follow-up a lungo termine e l'esame istopatologico in tutti i pazienti.

Per iniziare il trattamento corretto e fornire una prognosi adeguata per i pazienti e i caregiver, si deve formulare una diagnosi il più precoce possibile nel corso della malattia utilizzando le migliori conoscenze disponibili al momento. In funzione dei risultati di questo studio, la TCS è utile a questo proposito; tuttavia, come tutte le tecniche con ultrasuoni, sono necessari operatori esperti per eseguire l'analisi e interpretare i risultati. Poiché la TCS può diagnosticare correttamente oltre il 90% dei pazienti e, a differenza delle neuroimmagini funzionali, è una procedura veloce, non invasiva, diffusamente disponibile e a basso costo, può essere raccomandata senza limitazioni come ulteriore strumento diagnostico per valutare routinariamente i pazienti che presentano un sospetto parkinsonismo.

Contributi degli autori

PB, KJS, AG, GC e IL hanno progettato lo studio. AG ha eseguito la TCS in tutti i pazienti e ha elaborato il manoscritto. BU, AdS e KJS hanno esaminato tutti i pazienti clinicamente nei follow-up trimestrali per un anno. JG ha stabilito la diagnosi dopo un anno come valutatore indipendente. AG e IL hanno eseguito l'analisi statistica. MR ha eseguito e interpretato gli studi di neuroimmagine funzionale. I traccianti radioattivi sono stati forniti da H-JM. KM e TG hanno

svolto il compito di specialisti per le diagnosi forzate. KM è stato anche coinvolto nella progettazione del manoscritto. Tutti gli autori sono stati coinvolti nella correzione del manoscritto. DB ha eseguito la supervisione dello studio, ha svolto il compito di specialista indipendente e ha ultimato il manoscritto.

Conflitti di interesse

Non abbiamo conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare tutti i pazienti che hanno preso parte allo studio. Ringraziamo la Michael J Fox Foundation per il sostegno economico.

Bibliografia

- Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999; **28**: 99-102.
- Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP; for the Parkinson Study Group. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000; **57**: 369-72.
- Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997; **120**: 2187-95.
- Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; **19**: 1438-45.
- Brooks DJ. Morphological and functional imaging studies on the diagnosis and progression of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; **247** (suppl 2): 11-18.
- Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; **248**: 684-89.
- Ressner P, Skoloudik D, Hlustik P, Kanovsky P. Hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neuroimaging* 2007; **17**: 164-67.
- Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; **109**: 191-96.
- Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; **16**: 23-32.
- Postert T, Lack B, Kuhn W, et al. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 457-62.
- Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, et al. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005; **64**: 1726-32.
- Postert T, Eyding J, Berg D, et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neural Transm Suppl* 2004; **68**: 123-33.
- Berg D, Roggendorf W, Schroder U, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; **59**: 999-1005.
- Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1999; **25**: 901-04.
- Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, et al. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; **21**: 1763-65.
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; **45**: 182-84.
- Berg D, Merz B, Reiners K, et al. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; **20**: 383-85.
- Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Sonographic discrimination

- of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; **63**: 504–09.
- 19 Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; **253**: 448–54.
 - 20 Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 423–25.
 - 21 Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med* 2007; **46**: 1527–31.
 - 22 Walter U, Niehaus L, Probst T, et al. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; **60**: 74–77.
 - 23 Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, et al. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1224–29.
 - 24 Piccini P, Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 284–90.
 - 25 Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005; **64**: 208–15.
 - 26 Berg D. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J Neural Transm Suppl* 2006; **71**: 123–32.
 - 27 Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, et al. Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994; **9**: 76–83.
 - 28 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–98.
 - 29 Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 1401–04.
 - 30 Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; **53**: 1026–31.
 - 31 Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; **18**: 467–86.
 - 32 Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; **56**: 33–39.
 - 33 Stoffers D, Booij J, Bosscher L, et al. Early-stage [123I]beta-CIT SPECT and long-term clinical follow-up in patients with an initial diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; **32**: 689–95.
 - 34 Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2006; **70**: 249–54.
 - 35 Zecca L, Berg D, Arzberger T, et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; **20**: 1278–85.
 - 36 Dexter DT, Jenner P, Schapira AH, Marsden CD. Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 1992; **32** (suppl): S94–100.
 - 37 Walter U, Klein C, Hilker R, et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; **19**: 1445–49.
 - 38 Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; **22**: 48–54.
 - 39 Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; **125**: 861–70.
 - 40 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 181–84.

Deterioramento cognitivo vascolare: attuali concetti e sviluppi clinici

Paige Moorhouse, Kenneth Rockwood

Il deterioramento cognitivo vascolare (VCI) comprende molteplici disturbi cognitivi correlati alla malattia cerebrovascolare e ha comunemente sostituito il termine demenza multifartuale. Nonostante l'eterogeneità del concetto di VCI, possono essere individuati alcuni modelli clinici che permettono il riconoscimento di sottotipi di VCI, come la demenza mista e il VCI senza demenza. La complessità del concetto di VCI non è completamente espressa all'interno dei criteri diagnostici per la demenza vascolare e i ricercatori clinici ora riconoscono la necessità di standard armonizzati per studiare le molteplici manifestazioni del VCI che si osservano nella pratica quotidiana e dello sviluppo di criteri diagnostici. Benché si riconosca che la disfunzione esecutiva è una caratteristica del VCI, alcuni dati suggeriscono un suo ruolo meno esclusivo di quanto precedentemente proposto. Il VCI potrebbe essere prevenuto, sebbene le prove a questo proposito non siano così complete come per la prevenzione dell'ictus. I futuri studi sulle specifiche terapie per il VCI dovranno considerare attentamente le caratteristiche cliniche e gli esiti di tale disturbo cognitivo.

Lancet Neurol 2008; 7: 246-55
Division of Geriatric Medicine,
Halifax, Nova Scotia, Canada
(P Moorhouse MD,
K Rockwood MD)

Corrispondenza:
Kenneth Rockwood, Division of
Geriatric Medicine, Dalhousie
University, Halifax, NS B3H 2Y9,
Canada
Kenneth.Rockwood@dal.ca

Introduzione

Il deterioramento cognitivo vascolare (VCI) è un gruppo eterogeneo di disturbi cognitivi che condividono una presunta causa vascolare. Nel 2003, O'Brien e colleghi¹ hanno sostenuto che le persone con VCI hanno uno specifico profilo cognitivo in cui la memoria è conservata e la funzione esecutiva è compromessa, che sono imminenti nuovi criteri diagnostici e che sono necessari studi clinici. Il VCI resta di interesse per medici e ricercatori perché è comune, costoso e, forse, prevenibile. Circa un terzo dei casi di demenza vascolare mostra una sostanziale patologia vascolare all'autopsia^{2,3} e, in base alla nostra conoscenza dei meccanismi cerebrovascolari, il VCI può essere considerato la forma più comune di deterioramento cognitivo.⁴ Sebbene la novità e l'eterogeneità del concetto di VCI creino sfide per l'epidemiologia descrittiva, stime indicano che il 5% circa delle persone di oltre 65 anni di età è affetto da VCI.⁵ Tuttavia, a differenza di molti altri disturbi cognitivi, il VCI può potenzialmente essere prevenuto o il decorso del declino cognitivo può essere migliorato. Questa Rassegna aggiorna le attuali conoscenze sul VCI, ponendo l'accento sull'approccio clinico-radiologico, sintetizza la valutazione di standard di armonizzazione, fornisce un aggiornamento sui biomarcatori, inclusa la difficoltà nell'interpretare le lesioni della sostanza bianca rilevate alla RM, e richiama l'attenzione sulla possibilità di un ruolo meno esclusivo della disfunzione esecutiva nel VCI rispetto a quanto è stato proposto da O'Brien e colleghi.

Origini e implicazioni della terminologia

Il concetto di VCI ha avuto origine dall'insoddisfazione per il termine demenza multifartuale,⁶ che aveva sostituito il termine demenza senile dovuta alla sclerosi della parete arteriosa.⁷ La demenza multifartuale è stata inizialmente definita mediante test neuropsicologici in base al paradigma della malattia di Alzheimer e (inizialmente) senza considerare o includendo solo dati ele-

mentari di neuroimmagine. È stato riportato che la demenza multifartuale rappresenta il 15% delle demenze (Figura 1)^{8,9} e che talvolta tale termine è stato scorrettamente usato in modo intercambiabile con il concetto più ampio di demenza vascolare. Il concetto di demenza vascolare permette una maggiore flessibilità nelle dimensioni e nella distribuzione delle alterazioni neuroradiologiche (a partire da un unico infarto strategico fino alla leucoaraiosi) in relazione alla diagnosi.^{10,11} Tuttavia, la definizione di demenza vascolare non prendeva in considerazione le evidenze neuropatologiche sempre crescenti che la maggior parte delle demenze ha caratteristiche sia neurodegenerative sia vascolari,² che sembrano agire sinergicamente.^{12,13} Inoltre, benché siano stati proposti più criteri diagnostici, tutti richiedevano la presenza della compromissione della memoria per poter fare una diagnosi di demenza vascolare.^{10,11,14,15} Infine, i criteri per la diagnosi di demenza vascolare non erano sensibili al fenotipo clinico del danno cognitivo da presunta causa vascolare che non è sufficientemente grave da soddisfare i criteri per la demenza, come il VCI senza demenza.

Pertanto, VCI è un termine ombrello che comprende il VCI senza demenza, la demenza vascolare e il deterioramento cognitivo di origine mista (malattia di Alzheimer e demenza vascolare) (Figura 1).¹ L'accuratezza dei differenti concetti è ancora dibattuta^{4,16} a causa dell'incertezza iniziale nell'uso dei termini e della somiglianza tra i termini VCI e deterioramento cognitivo lieve (MCI). La condizione equivalente al MCI, nell'ambito del concetto di VCI, è il VCI senza demenza. Il concetto di MCI è stato modificato nel tempo per distinguere la MCI amnestica da quella non amnestica e la compromissione di singoli domini dalla compromissione di più domini.¹⁷ La MCI non amnestica può, in alcuni casi, essere di origine vascolare e altri sottotipi di MCI possono progredire a VCI.^{18,19} Il termine predemenza vascolare-MCI viene talvolta usato al posto di VCI senza demenza.²⁰

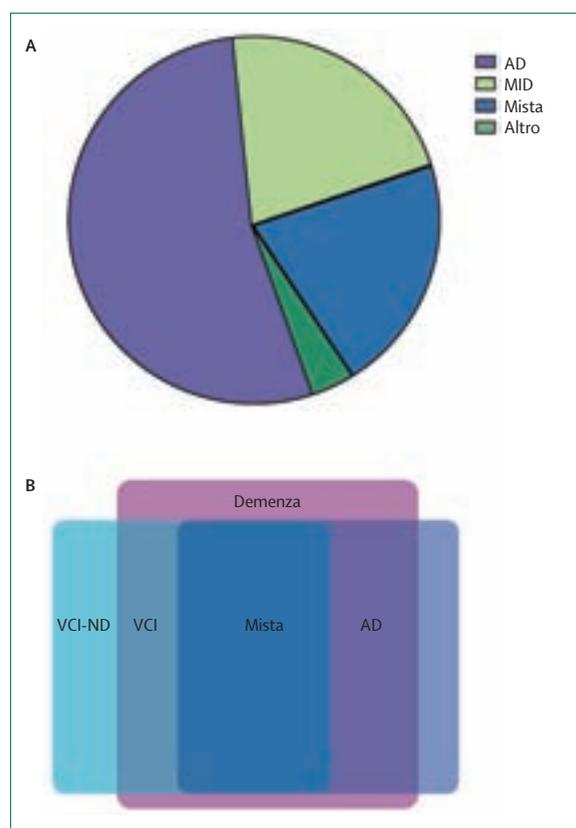


Figura 1: Modificazioni nella rappresentazione della relazione tra deterioramento cognitivo e malattia cerebrovascolare
(A) Grafico a torta che mostra una precedente rappresentazione della distribuzione delle sindromi demenziali.⁹ AD=demenza di Alzheimer. MID=demenza multifattoriale. Mista=demenza mista vascolare e neurodegenerativa. (B) Rappresentazione più recente della sovrapposizione e della distribuzione relativa delle sindromi demenziali. VCI=deterioramento cognitivo vascolare. VCI-ND=deterioramento cognitivo vascolare senza demenza.

Il concetto di VCI tiene conto del fatto che, oltre a singoli infarti strategici, infarti multipli e leucoaraiosi, vi sono altri meccanismi alla base delle malattie cerebrovascolari, come l'ipoperfusione cronica, che potrebbero essere la causa dei deficit cognitivi associati alla demenza vascolare. Il concetto di VCI permette inoltre di prestare maggiore attenzione alle opportunità di prevenzione e di intervento precoce²¹ e alla coesistenza della malattia di Alzheimer.

Sottotipi di VCI

Poiché si tratta di un ampio gruppo eterogeneo di disordini, il VCI viene suddiviso a scopi clinici¹ e i suoi sottogruppi possono essere caratterizzati per i fattori di rischio, i meccanismi, la patologia, le caratteristiche cliniche o la risposta al trattamento.²² I sottotipi di VCI sono comunemente basati sul quadro clinico e sostenuti dai risultati di studi di neuroimmagine. Ad esempio, i sottotipi di VCI possono includere il VCI senza demenza, la demenza vascolare e la demenza neurodegenerativa pri-

maria mista (di solito AD) con demenza vascolare. Il sottotipo demenza vascolare comprende disturbi che sono inclusi nel concetto originale di demenza vascolare, come la demenza post-ictus, la demenza multifattoriale, la demenza sottocorticale e la leucoaraiosi. Il VCI senza demenza descrive gli individui i cui sintomi non sono associati a sostanziale compromissione funzionale, tra cui un'elevata percentuale di soggetti con ischemia sottocorticale con deterioramento cognitivo da presunta causa vascolare. I pazienti con VCI senza demenza hanno un elevato rischio di progressione verso la demenza, la demenza neurodegenerativa primaria mista con demenza vascolare o la demenza vascolare,^{23,24} in particolare se hanno ictus ricorrenti.²⁵

La demenza mista descrive il quadro clinico degli individui con caratteristiche cliniche e di solito anche neuropatologiche della malattia di Alzheimer e della demenza vascolare. Non è del tutto chiaro il modo in cui la malattia di Alzheimer sia correlata al VCI, ma la loro coesistenza è ben riconosciuta.²⁶ Nel suo paziente originale, Alzheimer aveva descritto la presenza di aterosclerosi, proliferazione endoteliale e neovascolarizzazione.²⁷ Per la maggior parte del XX secolo, la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare sono state concettualmente distinte in gran parte in base ai fattori di rischio vascolare, alle neuroimmagini e alle caratteristiche cliniche, quali l'esordio acuto, la progressione graduale e la lability emotiva.^{6,28} Tuttavia, la prevalenza di VCI è stata sottovalutata a causa del ridotto riconoscimento dell'importanza della demenza mista e poiché gli individui senza deficit di memoria non soddisfacevano i criteri per la demenza vascolare.²⁷

È stato proposto che la demenza post-ictus sia separata dal VCI senza demenza, dalla demenza vascolare e dalla demenza mista.¹⁶ Sebbene questa classificazione abbia il pregio di identificare un gruppo clinicamente riconoscibile, essa comporta nuovi problemi; ad esempio, come ci si dovrebbe comportare con il VCI post-ictus senza demenza, anch'esso assai comune?^{29,30} Come dovremmo classificare i pazienti con demenza il cui infarto viene scoperto solo attraverso le neuroimmagini? È necessario un approccio che inizi con i sottotipi clinici che i medici vedono nella pratica clinica – VCI senza demenza, demenza vascolare, demenza mista – e che poi utilizzi le neuroimmagini per visualizzare le lesioni cerebrali.²² Un altro sottogruppo di VCI ha una categoria distinta per l'arteriopatia cerebrale autosomica-dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL).³¹ Benché il CADASIL sia sottodiagnostico,³² in pratica rappresenta una percentuale di casi così piccola che la sua inclusione non può che costituire una nota in calce rispetto agli altri sottotipi.

Fisiopatologia del VCI

La fisiopatologia del VCI continua a essere studiata. Un approccio meccanicistico separa il VCI associato a malattia dei grandi vasi da quella associata a malattia dei pic-

coli vasi, comprese la vasculopatia ischemica sottocorticale e le alterazioni ischemiche non infartuali.

Malattia dei grandi vasi

L'archetipo clinico della malattia dei grandi vasi è la demenza post-ictus – rilevante deterioramento cognitivo che segue l'ictus (di solito entro 3 mesi). La demenza post-ictus ha una prevalenza che varia dal 14% al 32% e un'incidenza compresa tra il 20% a 3 mesi e il 33% a 5 anni.^{33,34} Nello studio di Framingham, il tasso di demenza riportato in persone con una storia di ictus è circa il doppio di quello dei pazienti senza storia di ictus³⁵ e il declino cognitivo post-ictus potrebbe essere ancora più comune.^{34,36}

I fattori di rischio della demenza post-ictus comprendono l'età e un basso livello di istruzione; tuttavia, l'associazione di fattori di rischio vascolare, come ipertensione, diabete, iperlipidemia e fumo, e gravità dell'ictus è risultata inconsistente.^{37,38} Va notato che il numero di fattori di rischio vascolare potrebbe essere più importante nel predire il danno cognitivo di ciascun fattore preso isolatamente.³⁷ La demenza post-ictus è più comune nelle persone che hanno avuto ictus e hanno una demenza neurodegenerativa preesistente.^{38,39}

La demenza post-ictus può seguire un singolo infarto strategico nel talamo, nel giro angolare, nel caudato, nel globo pallido, nel proencefalo basale o nell'ippocampo. Tali ictus producono comunemente caratteristiche sindromi cognitive; ad esempio, alcune descrizioni di casi clinici indicano che l'infarto del giro angolare è associato a una manifestazione acuta di disfasia fluente, disorientamento visuo-spaziale, agrafia e perdita di memoria che può essere scambiata per la malattia di Alzheimer.⁴⁰ La demenza può anche essere la conseguenza di effetti cumulativi di diversi infarti corticali di varia dimensione e numero, che è la base della demenza multininfartuale corticale descritta da Hachinski.⁶ La demenza multininfartuale può derivare da malattie tromboemboliche o, meno comunemente, da vasculite cerebrale.

Sebbene il danno cognitivo causato dalla malattia dei grandi vasi sia clinicamente importante, raramente si trova isolato. Nei pazienti anziani, la malattia dei piccoli vasi (palese od occulta) è ubiquitaria e può accelerare la progressione clinica della malattia di Alzheimer.¹³ La malattia dei piccoli vasi comprende leucoaraiosi, infarti sottocorticali e infarto incompleto associato a danno cognitivo e potrebbe essere la più comune causa di VCI.^{41,42} Quando sono presenti sia la malattia dei grandi vasi sia quella dei piccoli vasi, la patologia vascolare può agire in associazione ad alterazioni neurodegenerative oppure l'infarto delle aree sottocorticali frontali potrebbe essere la vera causa della demenza, con alterazioni neurodegenerative incidentali.⁴³

Malattia dei piccoli vasi

La malattia dei piccoli vasi è comunemente considerata in relazione ad alterazioni della sostanza bianca che si

osservano con le neuroimmagini e il termine leucoaraiosi viene spesso usato per descrivere tali alterazioni. La maggiore sensibilità della RM ha portato alla riduzione della specificità e della validità predittiva della leucoaraiosi, che può ora essere identificata in oltre il 90% dei pazienti anziani.⁴⁴ Le alterazioni della sostanza bianca non sono specifiche per un infarto; un franco infarto potrebbe essere raro nella leucoaraiosi rispetto alle lesioni profonde della sostanza bianca e il nesso di causalità tra leucoaraiosi e alterazioni vascolari non è del tutto chiaro.⁴⁵ Vi è controversia sul fatto che lesioni della sostanza bianca periventricolari e profonde siano distinte nella loro eziologia, nella modalità di presentazione o nel tasso di progressione e se le due debbano essere studiate separatamente. I domini cognitivi colpiti dalla leucoaraiosi non sono chiaramente definiti, ma l'associazione con il declino cognitivo e funzionale è consistente.^{45,46} In generale, i pazienti con lesioni confluenti hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con lesioni puntiformi, ma il declino cognitivo e funzionale è più costantemente connesso alle misure di atrofia.⁴⁷ Le scale di misurazione quantitativa visiva e volumetrica per la leucoaraiosi sono comparabili,⁴⁸ ma sono state criticate per l'effetto soffitto e il loro conseguente uso come misure di efficacia è dubbio.⁴⁹

Vasculopatia ischemica sottocorticale

A differenza degli infarti corticali, il danno vascolare sottocorticale dovuto a infarto o ischemia dei piccoli vasi si verifica nella sostanza bianca cerebrale, nei gangli della base e nel tronco encefalico. Le lacune vengono osservate nella sostanza bianca corticale o, più generalmente, nella corona radiata, nella capsula interna, nel centro semiovale, nel talamo, nei gangli della base o nel ponte.⁴² Gli infarti di diametro inferiore a 3 mm sono fino a 20 volte più frequenti rispetto agli infarti estesi e si verificano nel 20% dei pazienti di età superiore a 65 anni.⁵⁰

Le lesioni nel circuito sottocorticale prefrontale sono associate a compromissione della fluency verbale, della funzione esecutiva (capacità di mettere in sequenza, pianificare, organizzare, dare inizio a un compito e passare da un compito all'altro),⁵¹ ad aumento del rischio di ictus e demenza e a un declino cognitivo più rapido, anche quando altri fattori di rischio vascolare sono tenuti sotto controllo. O'Brien¹ e colleghi hanno proposto che la disfunzione esecutiva sia parte di uno specifico profilo cognitivo che potrebbe distinguere il VCI dalla malattia di Alzheimer. Anche se l'alterazione della funzione esecutiva, e in particolare del ragionamento astratto, potrebbe predire in modo differenziale la malattia di Alzheimer e il VCI,⁵² non tutti gli studi concordano sull'importanza della disfunzione esecutiva nel VCI.⁵³⁻⁵⁷ Infatti, la disfunzione esecutiva potrebbe non essere l'unica caratteristica del VCI.^{43,58,59} Un sostegno a favore di questa tesi viene da un recente studio prospettico basato su dati neuropsicologici e autoptici in cui gli effetti cognitivi della malattia cerebrovascolare dei piccoli vasi erano variabili e non particolarmente caratteristici, il che solleva

dubbi sull'uso della compromissione esecutiva come marcatore diagnostico della demenza vascolare.⁶⁰ Benché non specifica del VCI, la disfunzione esecutiva è una caratteristica importante della vasculopatia ischemica sottocorticale,⁶¹ compresa la sua manifestazione comune di demenza vascolare ischemica sottocorticale.⁶²

Alterazioni ischemiche non infartuali e atrofia

La neuropatologia del VCI non implica esclusivamente un infarto cerebrale, ma è più probabilmente un continuum di processi correlati all'ischemia. L'ischemia senza infarto è accettata come parte integrante del processo patologico che influenza sia il quadro clinico sia gli esiti: ad esempio, la forte associazione tra età e demenza post-ictus può indicare precedenti infarti e un'ischemia senza infarto.⁴⁷ La RM diffusion tensor può essere usata per identificare alterazioni che si estendono al di là dei confini visibili della leucoaraiosi e queste anomalie mostrano un'associazione più forte con la funzione cognitiva della leucoaraiosi da sola.⁶³ L'ischemia può inoltre contribuire alla demenza mista favorendo le alterazioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer. Negli animali, le alterazioni ischemiche nell'endotelio vascolare aumentano il clivaggio della proteina precursore dell'amiloide, promuovono la fosforilazione di tau e inibiscono la clearance dell'amiloide extracellulare.⁶⁴⁻⁶⁶ Alterazioni ipoperfusivo-possiche sono associate a un concomitante quadro neuropatologico di malattia di Alzheimer⁶⁷ e potrebbero spiegare la prognosi negativa degli individui con VCI senza lesioni visibili alle neuroimmagini.⁶⁸

Diagnosi

I fattori di rischio vascolare contribuiscono sia al VCI sia alla malattia di Alzheimer e il trattamento di tali fattori può prevenire o rallentare la progressione del declino cognitivo. Una diagnosi precoce e accurata e la misurazione della progressione della malattia sono necessarie ai fini della salute pubblica e dell'esecuzione di studi clinici, ma non disponiamo di criteri diagnostici per il VCI. Gli attuali criteri per la demenza vascolare (in particolare i criteri NINDS-AIREN [National Institute for Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences]) non includono il VCI senza demenza, nonostante fino alla metà degli individui con VCI non soddisfino i criteri per la demen-

za.^{69,70} Gli attuali criteri diagnostici per la demenza vascolare non sono concordanti e ciò rende difficile fare confronti.^{71,72}

I recenti standard di armonizzazione proposti dal NINDS e dalla Canadian Stroke Network (CSN)⁷³ rappresentano un sostanziale progresso per l'individuazione dei criteri diagnostici per il VCI. Questi standard mirano a stabilire gli aspetti relativi allo screening per identificare gli individui con VCI, a definire un dataset minimo per la pratica clinica o per studi su scala larga sul VCI e a sviluppare un dataset ideale per la ricerca sul VCI. Gli standard di armonizzazione riconoscono la natura iterativa dei criteri concordati e mettono in guardia sul fatto che queste raccomandazioni rappresentano solo un inizio.⁷³

Gli standard di armonizzazione sostengono l'idea del cosiddetto gold standard, che comprende il criterio di validazione (Tabella).⁷⁴ Molti ricercatori credono che la neuropatologia sia il gold standard per la diagnosi di VCI, nonostante numerose evidenze indichino che essa non raggiunge una sensibilità e una specificità del 100%.^{2,3,13,75} Altri ricercatori hanno accettato che la neuropatologia non rappresenta l'ideale per la diagnosi di VCI e propongono invece le neuroimmagini come gold standard alternativo.

Un altro mezzo per validare le misure cliniche, di neuroimmagine e di neuropatologia è la validazione del concetto, ossia il grado secondo il quale una misura data si correla a misure simili. Per i clinici, questo approccio richiede che ci si basi su una serie di informazioni piuttosto che su un singolo esame e che si assembli tutta l'informazione rilevante contestualmente, in modo da poter seguire un piano di azione pragmatico. Seguendo accuratamente un numero sufficiente di pazienti rispetto a endpoint prestabiliti, la validazione del concetto e del criterio può essere usata sulla base dell'esperienza clinica dei medici nell'interazione con i pazienti.

Valutazione clinica

Il VCI è una diagnosi clinica. Gli standard di armonizzazione⁷³ raccomandano di considerare in dettaglio il problema cognitivo, inclusa la descrizione da parte del paziente o di un rappresentante di domini cognitivi quali la memoria, la velocità di pensiero o di azione, l'umore e la funzione. Si dovrebbero raccogliere informazioni sui

	Criterio	Concetto
Domanda posta	In quale modo uno strumento si correla a un riferimento definito (gold standard)? È la validità del criterio concorrente. Il test predice un esito rilevante e non arbitrario (validità predittiva)?	Lo strumento misura quello che dichiara di misurare?
Domanda cui rispondere in relazione al VCI	Quanto bene una misura di neuroimmagine o neuropatologica predice gli esiti rispetto ai criteri diagnostici clinici?	Quali nuove informazioni sul VCI possono essere apprese dall'esame della relazione tra le misure multiple di rischio vascolare? Le nuove misure di VCI si correlano a quelle esistenti? La non correlazione è informativa (cioè, la nuova misura aggiunge informazioni non individuate con le misure esistenti)?

Tabella: Modelli di validazione e loro applicazione al VCI

fattori di rischio vascolare, quali ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, uso di alcool o tabacco e attività fisica. La raccolta dell'anamnesi dovrebbe contenere anche informazioni sulla fibrillazione atriale, interventi di bypass coronarico, angioplastica e stent, angina, insufficienza cardiaca congestizia, vasculopatie periferiche, attacchi ischemici transitori o ictus ed endarterectomia. Potrebbero essere utili anche altri elementi della storia clinica, tra cui gli stati di ipercoagulabilità, l'emigrania e la depressione.⁷³ Benché non faccia parte degli standard di armonizzazione, l'anamnesi dovrebbe includere anche dettagli su modalità di esordio, progressione e insorgenza di incontinenza urinaria e disturbi della deambulazione.⁷⁶ L'esame obiettivo dovrebbe includere la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, l'indice di massa corporea, la circonferenza della vita e l'esame del sistema cardiovascolare per identificare aritmie o vasculopatie periferiche. L'esame neurologico dovrebbe ricercare segni neurologici focali e valutare l'inizio e la velocità della deambulazione.⁷⁷

Valutazione cognitiva

I quadri di deficit cognitivo nei pazienti con VCI variano notevolmente. Gli infarti strategici singoli possono portare a specifici profili cognitivi, mentre le lesioni sottocorticali sono spesso associate ad anomalie della velocità di elaborazione delle informazioni e della funzione esecutiva e a labilità emotiva. Questo gruppo di funzioni (la sindrome sottocorticale) può anche presentarsi con deficit causati da lesioni corticali.⁷⁸ Le valutazioni cognitive standard, come il Mini-Mental State Examination,⁷⁹ non sono sensibili a queste alterazioni,⁸⁰ anche in pazienti seguiti per 1 anno dopo la conferma di un ictus.⁸¹ I test cognitivi possono utilmente distinguere tra demenza vascolare e malattia di Alzheimer, ma l'inclusione della demenza mista e di VCI senza demenza nel concetto di VCI influenza negativamente la specificità della diagnosi. Nei pazienti che hanno avuto un ictus, il deterioramento globale delle funzioni cognitive e dell'attenzione è più strettamente associato a esiti funzionali peggiori rispetto alla disfunzione esecutiva e a deficit di memoria isolati.⁸² Gli standard di armonizzazione raccomandano misure in cui sia possibile ottenere le informazioni su più domini (valutazione del deterioramento globale) da un unico breve test, pur riconoscendo il costo che si paga in termini di specificità.⁷³ Tre sottoinsiemi del Montreal Cognitive Assessment⁸³ – un test di richiamo immediato e ritardato di cinque parole, un compito di orientamento a sei voci e un test di fluenza fonemica – sono stati selezionati per una valutazione cognitiva della durata di 5 minuti, con la raccomandazione di somministrare l'intera valutazione, il trail-making test⁸⁴ o un test di fluenza semantica se il tempo lo permette.

Neuroimmagini

Gli studi di neuroimmagine richiedono una correlazione clinica nella valutazione delle persone con problemi di memoria; tuttavia, il VCI non presenta alcuna carat-

teristica patognomonica di neuroimmagine. La sede dell'infarto spesso non si correla al profilo cognitivo e le neuroimmagini non sono in grado di confermare in modo affidabile la cronologia delle lesioni e fornire informazioni sul contributo relativo del processo neurodegenerativo rispetto a quello ischemico al quadro clinico. Per una diagnosi di demenza vascolare probabile, i criteri NINDS-AIREN e quelli della California richiedono che alle neuroimmagini si trovino evidenze di malattia cerebrovascolare e che gli infarti e la leucoaraiosi soddisfino i criteri specifici per quanto riguarda la sede e la quantità di sostanza bianca colpita.^{10,11} Tuttavia, questi criteri si sono dimostrati scarsamente sensibili nella pratica clinica, il che rende problematico usarli di routine per la diagnosi clinica di VCI.^{69,75,85,86} Il crescente riconoscimento dell'importanza dell'infarto incompleto e dell'ipoprefusione fa comprendere che si potrebbe avere un VCI anche in assenza di anomalie neuroradiologiche. I pazienti con VCI senza lesioni neuroradiologiche possono avere una prognosi particolarmente negativa.⁶⁸

Sebbene la TC sia ampiamente disponibile e in molte parti del mondo rappresenti una scelta pragmatica per i pazienti, è meno sensibile della RM (Figura 2). Le tecniche di neuroimmagine più recenti basate sulla RM continuano ad accrescere la nostra conoscenza della fisiopatologia del VCI. I risultati degli studi di tecnica di imaging del tensore di diffusione (RM diffusion tensor) hanno rafforzato la nostra conoscenza della localizzazione della lesione in relazione al quadro clinico⁶³ e suggeriscono che tali modificazioni della sostanza bianca non siano necessariamente ischemiche.⁸⁷ In generale, le alterazioni della sostanza bianca sono associate a perdita dell'integrità neuronale, che porta a maggiore diffusività media e minore anisotropia frazionaria. La tecnica RM diffusion tensor potrebbe infine consentire la misurazione del numero di fibre per tratto e delle aree funzionali connesse dalla sostanza bianca. L'importanza dell'atrofia nel

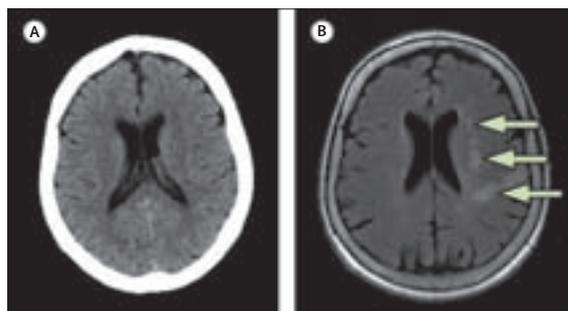


Figura 2: Esempio di differenti sensibilità delle modalità di neuroimmagine per gli ictus corticali multipli
Questa donna di 69 anni si è presentata con fibrillazione atriale, disorientamento e agitazione, ma senza segni neurologici focali. (A) La TC senza contrasto eseguita 48 ore dopo l'esordio dei sintomi ha mostrato solo un'area di ipodensità mal definita adiacente al ventricolo laterale sinistro. (B) Una successiva RM nelle sequenze T2-FLAIR (*fast fluid attenuated inversion-recovery*) mostra multiple aree piccole e grandi di infarto intorno al territorio dell'arteria cerebrale media sinistra.

VCI è sempre più riconosciuta e potrebbe mostrare una più forte associazione con la progressione della malattia e i sintomi depressivi rispetto alle alterazioni della sostanza bianca.⁸⁸ L'atrofia temporale mesiale sta emergendo come un importante correlato della disfunzione cognitiva, compresa la disfunzione esecutiva.⁵⁷ Analogamente, anche minime alterazioni della sostanza bianca sono associate a significativa compromissione della memoria e del linguaggio.⁶¹

Neuropatologia

Non esiste un unico standard per la neuropatologia del VCI; piuttosto, i criteri neuropatologici devono essere interpretati in relazione al quadro clinico. Nello studio di popolazione Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study su individui anziani, la patologia cerebrovascolare non mostrava una soglia neuropatologica che permettesse di distinguere in modo affidabile tra assenza di danno cognitivo e demenza.² Le lesioni neuropatologiche associate al VCI comprendono infarti dei grandi e piccoli vasi, alterazioni della sostanza bianca, emorragia, gliosi e, nella demenza mista, le alterazioni neuropatologiche della malattia di Alzheimer.⁸⁹ In uno studio neuropatologico di popolazione, in cui il 13% dei partecipanti era affetto da demenza vascolare pura senza rilevanti segni di malattia di Alzheimer, il requisito che la demenza fosse conseguente a un ictus determinava un'elevata specificità, ma una bassa sensibilità nei casi verificati con l'autopsia.⁹⁰

Biomarcatori

I biomarcatori non neuroradiologici sono indicatori molecolari che possono o meno avere un nesso di causalità con la malattia, ma si correlano al processo patologico e alla sua progressione. Si stanno studiando biomarcatori candidati per eseguire una diagnosi precoce, discriminare la neuropatologia, stimare la prognosi e monitorare la progressione della malattia o la risposta al trattamento in pazienti con VCI. La ricerca di biomarcatori è ostacolata dall'eterogeneità clinica e patologica del VCI e dalla presenza di quadri patologici, come l'iperintensità della sostanza bianca, in individui sani. Inoltre, l'elevata prevalenza di demenza mista all'interno del VCI pone sfide per la capacità di discriminazione dei biomarcatori. I risultati degli studi che hanno confrontato i fenotipi associati alla presenza o all'assenza di biomarcatori sono contraddittori. Il progresso nell'identificazione di biomarcatori potrebbe richiedere lo sviluppo di profili che comprendono diversi biomarcatori diagnostici, con la loro presenza o assenza, in combinazione.

Finora, i marcatori liquorali hanno dimostrato una maggiore capacità discriminante nei pazienti con VCI rispetto ai marcatori sierici. L'indice di albumina nel liquor è una misura dell'integrità della barriera ematoencefalica, che è compromessa in molti tipi di demenza,⁹¹ soprattutto la vasculopatia sottocorticale.⁹² Le metalloproteinasi della matrice attaccano le giunzioni serrate

dei vasi cerebrali, aprendo così la barriera ematoencefalica e contribuendo alla demielinizzazione. Delle 26 metalloproteinasi note, la MMP-2 e la MMP-9 sono le più studiate: la MMP-2 è espressa costitutivamente, mentre la MMP-9 è associata a infiammazione e ha variabile specificità nel VCI rispetto alla malattia di Alzheimer.^{93,94} La subunità leggera dei neurofilamenti che si trova nella mielina normale è stata trovata in concentrazioni più elevate nel liquor delle persone con vasculopatia sottocorticale rispetto a quelle con malattia di Alzheimer⁹⁵ e potrebbe essere un indicatore di demielinizzazione.⁹⁶ Le concentrazioni liquorali di tau e fosfo-tau sono elevate nelle demenze non vascolari e potrebbero essere utili come biomarcatori negativi.⁹⁷

I biomarcatori non possono sostituirsi alla diagnosi clinica, ma possono dare informazioni sul rapporto tra fattori di rischio e progressione di malattia. Tuttavia, il loro contributo alle nostre conoscenze richiede notevoli dati empirici e la standardizzazione della raccolta, dello stoccaggio e delle tecniche di misurazione.

Progressione della malattia e possibilità terapeutiche

Vi è un'eccessiva dipendenza dalla disfunzione esecutiva come misura discriminatoria affidabile del VCI. Benché la disfunzione esecutiva sia un utile e sensibile indice per la valutazione e anche per la predizione della progressione di malattia, non è specifica del VCI.^{60,61} Un'altra preoccupazione metodologica è il ricorso a modelli multivariati per gestire le complesse relazioni tra fattori di rischio ed esiti del VCI. Vi sono limitazioni al numero di fattori che possono essere inseriti in un modello con un approccio multivariato; pertanto, l'uso di variabili indice per studiare la progressione è un valido approccio per ridurre il numero di fattori che possono essere considerati separatamente⁹⁸ ed è in grado di dimostrare in quale modo si accumulano le alterazioni patologiche.⁴⁷

Nonostante questi ostacoli, il tema empirico unificante è rappresentato dal fatto che il VCI senza demenza è una condizione a rischio di futura demenza e dovrebbe essere l'obiettivo degli studi di prevenzione e che la progressione della demenza in pazienti con VCI non è né lineare né unidirezionale. Vi è ancora molta plasticità nel concetto di VCI senza demenza e un'attenta valutazione dei pazienti con questa condizione che non progrediscono in demenza o che non regrediscono a una condizione senza deterioramento cognitivo potrebbe migliorare la nostra conoscenza di come le esposizioni interagiscono con la neuropatologia.

Progressione da assenza di deterioramento cognitivo a VCI senza demenza

In uno studio di popolazione su persone che non presentavano danno cognitivo al momento dell'inclusione, il ragionamento astratto era considerevolmente peggiore nei soggetti che avevano sviluppato VCI rispetto a quelli che avevano sviluppato malattia di Alzheimer e ave-

vano una compromissione della memoria.⁵² Oltre a controllare i fattori di rischio vascolare di ictus, la prevenzione del VCI potrebbe essere basata sull'attività fisica.⁹⁹

Progressione ed esiti del VCI senza demenza

Sebbene alcuni dati trasversali indichino che il VCI senza demenza si pone nello spettro che va da capacità cognitive normali a demenza vascolare,^{56,100} si sa poco sulla progressione del VCI senza demenza. Non sempre il VCI progredisce a demenza e dati epidemiologici e serie cliniche indicano che il miglioramento nei pazienti con VCI senza demenza non è comune.¹⁰¹ In studi longitudinali clinici, il VCI senza demenza ha mostrato una minore progressione rispetto ad altri sottotipi di VCI⁶⁸ e ciò potrebbe anche riguardare il VCI post-ictus senza demenza.¹⁰² In uno studio di popolazione, la progressione da VCI senza demenza a demenza incidente non è risultata associata a un particolare profilo neuropsicologico, ma si è verificata con la massima frequenza nei pazienti con deficit di memoria e compromissione funzionale presenti al basale.⁵⁴ Non vi era alcuna differenza nei tassi di progressione tra i pazienti con predominante alterazione funzionale e quelli con predominante deficit della memoria e metà dei pazienti con VCI senza demenza ha successivamente ricevuto la diagnosi di malattia di Alzheimer. Nello stesso studio, il 52% degli individui con VCI senza demenza è deceduto e il 42% ha sviluppato demenza entro 5 anni.²³ Il VCI senza demenza comporta anche un elevato rischio di demenza post-ictus.²⁴

Trattamento e prevenzione della progressione nella demenza vascolare e nella demenza post-ictus

Analogamente al VCI senza demenza, si osserva una notevole variabilità nella progressione della demenza post-ictus: fino a un terzo degli individui cambia categoria diagnostica (nessun danno cognitivo; danno cognitivo senza demenza; demenza) entro 1 anno dopo un ictus.¹⁰³ I fattori di rischio di progressione e declino funzionale sono l'età, un precedente danno cognitivo, la politerapia, l'ipotensione durante ictus acuto¹⁰⁴ e la depressione.¹⁰⁵ In generale, la sede dell'infarto è meno importante dell'atrofia temporale mesiale nel predire il declino cognitivo^{57,88} e l'atrofia temporale mesiale è più importante delle iperintensità della sostanza bianca nel predire la demenza dopo ictus.⁸⁸ La tecnica RM diffusion tensor potrebbe essere più utile rispetto alle immagini RM pesate in T2 per seguire la progressione del VCI.⁶³

I dati disponibili sui fattori di rischio vascolare per la progressione del VCI mostrano un supporto sorprendentemente equivoco per la prevenzione primaria e secondaria. L'ipertensione pre-ictus è associata a demenza post-ictus;¹⁰⁶ il trattamento dell'ipertensione con perindopril e indapamide ha ridotto la demenza e il declino cognitivo associati a ictus ricorrenti.¹⁰⁷ Tuttavia, una recente revisione Cochrane non ha rilevato evidenze convincenti che l'abbassamento della pressione arteriosa impe-

disca lo sviluppo di demenza o danno cognitivo nei pazienti con ipertensione senza precedenti malattie cerebrovascolari, benché difficoltà metodologiche pongano in dubbio i veri effetti.¹⁰⁸ Il diabete è stato associato a rischio di ictus, declino cognitivo e demenza in numerosi studi di popolazione.¹⁰⁹⁻¹¹¹ L'ipercolesterolemia è un fattore ben riconosciuto di rischio di ictus e il recente studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels ha riscontrato una riduzione di ictus ricorrente nei pazienti con storia di ictus o attacco ischemico transitorio che sono stati trattati con statine.¹¹² Gli individui con demenza post-ictus hanno mostrato un lento declino in assenza di ulteriori disturbi cerebrovascolari.⁷⁸ L'ictus ricorrente dopo un primo ictus è associato a un maggiore declino cognitivo globale.²⁵

Finora, a parte il controllo dei fattori di rischio vascolare, gli effetti del trattamento sui pazienti con demenza vascolare sono modesti. Vi è un entusiasmo variabile, ma generalmente limitato per i farmaci utilizzati per trattare la malattia di Alzheimer; i risultati di una meta-analisi hanno concluso che gli inibitori delle colinesterasi o la memantina hanno prodotto solo scarsi benefici di incerta rilevanza clinica.¹¹³ Ciononostante, alcuni pazienti hanno avuto un vantaggio clinico, anche se non si può prevedere quali pazienti potranno beneficiare del trattamento. Nonostante vi siano ragioni per ritenere che i soggetti senza concomitante malattia di Alzheimer potrebbero trarre beneficio dagli inibitori delle colinesterasi,¹¹⁴ gli studi più persuasivi, che hanno raccolto i pazienti con demenza vascolare in gruppi,¹⁰⁶ hanno avuto effetti di piccole dimensioni, senza rapporto dose-risposta, con scarse evidenze di convergenza degli effetti del trattamento all'interno e tra gli studi e senza una chiara traslazione in risposte che i medici potrebbero cercare nell'assistenza abituale.¹¹⁵

Effetto delle misure di prevenzione sugli endpoint neuroradiologici

Le neuroimmagini forniscono qualche informazione sui meccanismi patologici, anche se il loro rapporto con gli effetti clinici non è sempre chiaro. In un'analisi secondaria dei risultati dello Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, i pazienti trattati con i bloccanti del recettore dell'angiotensina candesartan hanno mostrato una riduzione del rischio di iperintensità della sostanza bianca.¹¹⁶ Analogamente, l'attività fisica non è risultata associata a una più lenta progressione delle alterazioni della sostanza bianca identificate con la risonanza magnetica,¹¹⁷ ma una relazione con il volume cerebrale in toto non è chiara dalla letteratura pubblicata. Questi risultati sono interessanti perché sono in contrasto con i dati clinici. Forse l'attività fisica previene il VCI attraverso il potenziamento della riserva cognitiva – la capacità di preservare la funzione cognitiva nonostante l'aumento del carico lesionale neuropatologico. In tal caso, l'interpretazione degli studi neuropatologici e di neuroimmagine deve essere impostata in rapporto alle caratteristiche cliniche

Strategia di ricerca e criteri di selezione

I riferimenti bibliografici in inglese sono stati identificati mediante ricerche in PubMed dal 1966 all'ottobre 2007, con i termini "vascular cognitive impairment", "vascular dementia", "poststroke dementia", "vascular cognitive disorder", "mild cognitive impairment", "criteria", "disease progression", "outcomes", "treatment", "prevention", "biomarkers" e "neuroimaging". I riferimenti bibliografici sono stati tratti anche dagli archivi degli autori.

prima di poter capire gli effetti di tali fattori. Ancora una volta, questo è in contrasto con la scelta di basarsi su misure come il gold standard.

Direzioni future

Il terzo congresso della International Society for Vascular Cognitive Disorders tenutosi nel 2007 ha evidenziato numerosi sviluppi fondamentali della ricerca sul VCI. Il dibattito in corso sulla terminologia ha dato modo di capire che è necessaria una raccolta dei dati instancabile, precisa e unificata per superare queste sfide e per consentire al concetto di emergere. Gli standard di armonizzazione affermano che il VCI è una diagnosi clinica e che la neuropatologia e la neuroimmagine continueranno ad arricchire e sostenere questo concetto.

Con il crescente riconoscimento dell'importanza prognostica dei fattori di rischio vascolare, sono emerse nuove tecniche per misurare l'integrità vascolare periferica, che comprendono misurazioni della resistenza dell'avambraccio (il grado in cui i vasi si dilatano in risposta a farmaci vasodilatatori)¹¹⁸ e la velocità dell'onda pulsante.¹¹⁹ Le caratteristiche arterovenose viste sulle fotografie della retina sono associate ad alterazioni prevalenti e incidenti della sostanza bianca.¹²⁰ La migliore conoscenza della neurochimica dei recettori dell'angiotensina ha portato a nuove teorie, secondo cui gli antipertensivi potrebbero essere più efficaci per la prevenzione del VCI. Ad esempio, i bloccanti del recettore dell'angiotensina bloccano solo i recettori AT1 dell'angiotensina e potrebbero permettere controeazioni, tra cui la vasodilatazione, l'anti-infiammazione e l'apoptosi, attraverso il recettore AT2 dell'angiotensina. Il recettore AT2 dell'angiotensina è iperespresso nelle aree ischemiche¹²¹ e potrebbe avere un ruolo nella riparazione dei tessuti; ciò potrebbe spiegare l'osservazione che l'aggiunta di bloccanti del recettore dell'angiotensina ai protocolli antipertensivi è associata a ulteriore riduzione del rischio di ictus.¹²²

Poiché il VCI è comune e il suo trattamento è costoso, rappresenta un obiettivo per ulteriori studi e i progressi in questo campo sono evidenti. È ormai accettata l'importanza centrale della precisa descrizione clinica per permettere ai medici e ai ricercatori di avere un ruolo nel migliorare la cura dei pazienti in cui la malattia vascolare colpisce la funzione cognitiva.

Contributi degli autori

PM ha elaborato la prima stesura del lavoro. KR e PM hanno scritto insieme le successive stesure.

Conflitti di interesse

KR ha ricevuto onorari come relatore e consulente da GlaxoSmithKline, Janssen Ortho, Lundbeck, Merck, Myriad, Novartis, Numico e Pfizer ed è titolare di un fondo di ricerca fornito da Janssen attraverso un programma dei Canadian Institutes of Health Research and Development. Ciascuna delle sopra citate compagnie sviluppa composti che agiscono sulle funzioni cognitive. KR è anche fondatore e presidente di DementiaGuide, Inc, una società basata sul web che offre informazioni sui sintomi della demenza e sulla risposta al trattamento.

Ringraziamenti

Kenneth Rockwood è sostenuto dalla Dalhousie Medical Research Foundation in qualità di Kathryn Allen Weldon Professor of Alzheimer Research. Paige Moorhouse riceve un parziale sostegno per la carriera dal Fountain Innovation Fund della QE-II Foundation, capital health, Halifax.

Bibliografia

- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89–98.
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169–75.
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of Florida brain bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 203–12.
- Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 81–7.
- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular cognitive impairment investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 2000; 54: 447–51.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207–10.
- Torak RM. *The Pathologic Physiology of Dementia*. New York: Springer-Verlag, 1978.
- Brust JC. Vascular dementia is overdiagnosed. *Arch Neurol* 1988; 45: 799–801.
- Mortimer, JA, Schulman, LM, French LR. Epidemiology of dementing illness. In: *Epidemiology of dementia in epidemiology of dementia*. New York: Oxford University Press, 1981.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992; 42: 473–80.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250–60.
- Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 564–69.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813–17.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington DC: APA Press, 1994.
- World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Switzerland: WHO, 1992.
- Selnes OA, Vinters HV. Vascular cognitive impairment. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 538–47.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183–94.

- 18 Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, et al. Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 2006; **54**: 580–86.
- 19 Rasquin SM, Lodder J, Visser PJ, et al. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; **19**: 113–19.
- 20 Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European consortium on Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 714–18.
- 21 Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia* 1994; **5**: 130–32.
- 22 Rockwood K, Black SE, Song X, et al. Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study. *J Neurol Sci* 2006; **240**: 7–14.
- 23 Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*, 2001; **57**: 714–16.
- 24 Serrano S, Domingo J, Rodriguez-Garcia E, et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke* 2007; **38**: 105–10.
- 25 Srikanth VK, Quinn SJ, Donnan GA, et al. Long-term cognitive transitions, rates of cognitive change, and predictors of incident dementia in a population-based first-ever stroke cohort. *Stroke* 2006; **37**: 2479–83.
- 26 Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V. Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **64**: 18–24.
- 27 O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; **14**: 724–33.
- 28 Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski ischemic score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; **49**: 1096–105.
- 29 Linden T, Skoog I, Fagerberg B, et al. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke. *Neuroepidemiology* 2004; **23**: 45–52.
- 30 Ballard CG, Morris CM, Rao H, et al. APOE ϵ 4 and cognitive decline in older stroke patients with early cognitive impairment. *Neurology* 2004; **63**: 1399–402.
- 31 Guidetti D, Casali B, Mazzei RL, Dotti MT. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *Clin Exp Hypertens* 2006; **28**: 271–77.
- 32 Gurumukhani JK, Ursekar M, Singhal BS. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL): a case report with review of literature. *Neurol India* 2004; **52**: 99–101.
- 33 Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; **31**: 1494–501.
- 34 Henon H, Durieu I, Guerouaou D, et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology* 2001; **57**: 1216–22.
- 35 Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham study. *Stroke* 2004; **35**: 1264–68.
- 36 Bowler JV. Editorial comment – dementia after stroke. *Stroke* 2004; **35**: 1268–69.
- 37 Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney stroke study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; **21**: 275–83.
- 38 Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; **42**: 1185–93.
- 39 Lenzi GL, Altieri M. Short-term evolution as a marker of vascular dementia versus Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2007; **257**: 182–84.
- 40 Benson FD, Cummings JL, Tsai SY. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987; **44**: 1127–33.
- 41 Esiri MM, Wilcock GK, Morris JH. Neuropathological assessment of the lesions of significance in vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 749–53.
- 42 Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; **1**: 426–36.
- 43 Royall DR, Roman GC. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 2000; **55**: 604–06.
- 44 de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population-based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam scan study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 9–14.
- 45 Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Br Med Bull* 2007; **83**: 291–305.
- 46 Debette S, Bombois S, Bruandet A, et al. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* 2007; **38**: 2924–30.
- 47 Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney stroke study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; **21**: 275–83.
- 48 Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003; **34**: 441–45.
- 49 van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke* 2006; **37**: 836–40.
- 50 Longstreth WT, Bernick C, Manolio TA, et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998; **55**: 1217–25.
- 51 Tierney MC, Black SE, Szalai JP, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1654–59.
- 52 Ingles JL, Boulton DC, Fisk JD, Rockwood K. Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: neuropsychological test performance 5 years before diagnosis. *Stroke* 2007; **38**: 1148–53.
- 53 Lafosse JM, Reed BR, Mungas D, et al. Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1997; **11**: 514–22.
- 54 Ingles JL, Wentzel C, Fisk JD, Rockwood K. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke* 2002; **33**: 1999–2002.
- 55 Baillon S, Muhommed S, Marudkar M, et al. Neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparisons in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; **18**: 602–08.
- 56 Stephens S, Kenny RA, Rowan E, et al. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; **19**: 1053–57.
- 57 Bastos-Leite AJ, van der Flier WM, van Straaten EC, et al. The contribution of medial temporal lobe atrophy and vascular pathology to cognitive impairment in vascular dementia. *Stroke* 2007; **38**: 3182–85.
- 58 Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; **53**: 670–78.
- 59 Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 61–71.
- 60 Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007; **130**: 731–39.
- 61 Price CC, Jefferson AL, Merino JG, et al. Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiological data. *Neurology*, 2005; **65**: 376–82.
- 62 Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000; **59**: 23–30.
- 63 O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoariosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 441–47.
- 64 Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, et al. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 2000; **21**: 207–14.

- 65 Wen Y, Yang S, Liu R, Simpkins JW. Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Res* 2004; **1022**: 30–38.
- 66 Nicoll JA, Yamada M, Frackowiak J, et al. Cerebral amyloid angiopathy plays a direct role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Pro-CAA position statement. *Neurobiol Aging* 2004; **25**: 589–97.
- 67 Andin U, Gustafson L, Passant U, Brun A. A clinico-pathological study of heart and brain lesions in vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; **19**: 222–28.
- 68 Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, et al. Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) cohort study. *J Neurol Sci* 2007; **252**: 106–12.
- 69 Rockwood K, Davis H, MacKnight C, et al. The consortium to investigate vascular impairment of cognition: methods and first findings. *Can J Neurol Sci* 2003; **30**: 237–43.
- 70 Feldman H, Levy AR, Hsiung GY, et al. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. *Neuroepidemiology* 2003; **22**: 265–74.
- 71 Chui HC, Mack W, Jackson JE, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; **57**: 191–96.
- 72 Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000; **31**: 2952–57.
- 73 Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; **37**: 2220–41.
- 74 Streiner D, Norman G. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- 75 Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 82–87.
- 76 King P, Song X, Rockwood K. Cognitive impairment of acute onset in the consortium to investigate vascular impairment of cognition (CIVIC) study: occurrence, correlates, and outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; **14**: 893–96.
- 77 Waite LM, Grayson DA, Piquet O, et al. Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study. *J Neurol Sci* 2005; **229–230**: 89–93.
- 78 Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004; **62**: 912–19.
- 79 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–98.
- 80 Royall DR, Polk M. Dementias that present with and without posterior cortical features: an important clinical distinction. *J Am Geriatr Soc* 1998; **46**: 98–105.
- 81 Srikanth V, Thrift AG, Fryer JL, et al. The validity of brief screening cognitive instruments in the diagnosis of cognitive impairment and dementia after first-ever stroke. *Int Psychogeriatr* 2006; **18**: 295–305.
- 82 Stephens S, Kenny RA, Rowan E, et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 103–07.
- 83 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 695–99.
- 84 Reiten RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery: theory and clinical interpretation. Tuscon: Neuropsychology Press, 1993.
- 85 Bacchetta JP, Kövari E, Merlo M, et al. Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldest-old. *Neurobiol Aging* 2007; **28**: 579–85.
- 86 van Straaten EC, Scheltens P, Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; **226**: 9–12.
- 87 Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 2006; **66**: 217–22.
- 88 Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging* 2007; **28**: 1664–69.
- 89 Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; **226**: 75–80.
- 90 Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 2003; **60**: 569–75.
- 91 Skoog I, Wallin A, Fredman P, et al. A population study on blood-brain barrier function in 85 year olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology*, 1998; **50**: 966–71.
- 92 Wallin A, Sjogren M, Edman A, et al. Symptoms, vascular risk factors and blood-brain barrier function in relation to CT white-matter changes in dementia. *Eur Neurol* 2000; **44**: 229–35.
- 93 Adair JC, Charlie J, Dencoff JE, et al. Measurement of gelatinase B (MMP-9) in the cerebrospinal fluid of patients with vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 2004; **35**: 159–62.
- 94 Lorenzl S, Buerger K, Hampel H, Beal MF. Profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in plasma of patients with dementia. *Int Psychogeriatr* 2008; **20**: 1–10.
- 95 Wallin A, Sjogren M. Cerebrospinal fluid cytoskeleton proteins in patients with subcortical white-matter dementia. *Mech Ageing Dev* 2001; **122**: 1937–49.
- 96 Tarkowski E, Tullberg M, Fredman P, Wikkelso C. Correlation between intrathecal sulfatide and TNF-alpha levels in patients with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; **15**: 207–11.
- 97 Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 228–34.
- 98 Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Index variables for studying outcomes in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 2005; **25**: 196–204.
- 99 Middleton LE, Kirkland SA, Rockwood K. Prevention of CIND by physical activity: different impact on VCI-ND compared with MCI. *J Neurol Sci* 2007. Accepted, April, 2007. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.054.
- 100 Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment-no dementia (Vascular CIND). *Clin Neuropsychol* 2004; **18**: 41–49.
- 101 Hsiung GY, Donald A, Grand J, et al. Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; **22**: 413–20.
- 102 Rasquin SM, van Oostenbrugge RJ, Verhey FR, Lodder J. Vascular mild cognitive impairment is highly prevalent after lacunar stroke but does not increase over time: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; **24**: 396–401.
- 103 Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *J Neurol Sci*, 2002; **203–204**: 49–52.
- 104 del Ser T, Barba R, Morin MM, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke* 2005; **36**: 2670–75.
- 105 Brodaty H, Withall A, Altendorf A, Sachdev PS. Rates of depression at 3 and 15 months poststroke and their relationship with cognitive decline: the Sydney Stroke Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; **15**: 477–86.
- 106 Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; **20**: 338–44.
- 107 Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1069–75.
- 108 McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **2**: CD004034.

- 109 Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; **257**: 949-952.
- 110 Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001; **56**: 42-48.
- 111 Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; **39**: 1392-97.
- 112 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AR, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; **355**: 549-59.
- 113 Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 782-92.
- 114 Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: Does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; **12**: 29-36.
- 115 Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; **35**: 1010-17.
- 116 Firbank MJ, Wiseman RM, Burton EJ, et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. *J Neurol* 2007; **254**: 713-21.
- 117 Podewils LJ, Guallar E, Beauchamp N, et al. Physical activity and white matter lesion progression: assessment using MRI. *Neurology* 2007; **68**: 1223-26.
- 118 Moser DJ, Hoth KF, Robinson RG, et al. Blood vessel function and cognition in elderly patients with atherosclerosis. *Stroke* 2004; **35**: 369-72.
- 119 Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham heart study. *Circulation* 2007; **115**: 2628-36.
- 120 Longstreth WJ, Larsen EK, Klein R, et al. Associations between findings on cranial magnetic resonance imaging and retinal photography in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; **165**: 78-84.
- 121 Unger T, Sandmann S. Angiotensin receptor blocker selectivity at the AT1 and AT2 receptors: conceptual and clinical effects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; **1** (suppl 2): 6-9.
- 122 Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431-39.

Sindromi paraneoplastiche del sistema nervoso centrale

Josep Dalmau, Myrna R Rosenfeld

Lancet Neurol 2008; 7: 327-40

Division of Neuro-oncology,
Department of Neurology,
University of Pennsylvania,
Philadelphia, USA
(J Dalmau MD,
M R Rosenfeld MD)

Corrispondenza:

Josep Dalmau, Division of
Neuro-oncology, Department of
Neurology, University of
Pennsylvania, 3400 Spruce
Street, Philadelphia, PA 19104,
USA

josep.dalmau@uphs.upenn.edu

I principali progressi nella gestione dei disturbi neurologici paraneoplastici (DNP) includono l'individuazione di nuovi anticorpi anti-neuronali, la migliore caratterizzazione di sindromi note, la scoperta di nuove sindromi, nonché l'uso di metodiche strumentali quali TC e PET per la diagnosi precoce dei tumori associati. Inoltre, la definizione di validi criteri clinici ha facilitato il precoce riconoscimento e trattamento di tali disturbi. In questo articolo, esaminiamo alcuni concetti classici relativi ai DNP e i recenti sviluppi clinici e immunologici, ponendo l'accento sulla degenerazione cerebellare paraneoplastica, l'opsoclono-mioclono e le encefaliti che colpiscono il sistema limbico.

Introduzione

Nel 1949, Guichard e Vignon¹ usarono il termine *paraneoplastico* in una discussione sulla diagnosi differenziale di una paziente con neuropatia multipla cranica e radicolare causata da metastasi di una neoplasia uterina. Più tardi, Guichard e colleghi² studiarono tre pazienti in cui si sospettavano simili neuropatie metastatiche; l'autopsia di questi pazienti non mostrò la presenza di cellule neoplastiche nel midollo spinale e nelle radici nervose. Questi autori affermarono che il termine *paraneoplastico* era più appropriato di *neoplastico* per descrivere simili poli-neuropatie. Lo stesso termine fu successivamente utilizzato per descrivere molte complicanze che non potevano essere attribuite a meccanismi identificabili, come l'invasione diretta del sistema nervoso da parte della neoplasia, le infezioni, le coagulopatie o gli effetti collaterali del trattamento oncologico. Pertanto, qualsiasi sintomo da causa non chiara, ma associato alla presenza di una neoplasia, era considerato paraneoplastico. Negli ultimi 20 anni, la scoperta che molti disturbi neurologici paraneoplastici (DNP) sono associati ad anticorpi anti-neuronali ha portato a sviluppare test che, insieme ai criteri clinici recentemente definiti, ne facilitano la diagnosi. Di conseguenza, i tempi diagnostici sono più rapidi e i pazienti vengono trattati più precocemente e in modo più

efficace che in passato. I pazienti i cui sintomi non corrispondono a uno qualsiasi dei DNP classici o che non presentano gli anticorpi anti-neuronali noti sono stati studiati in modo più approfondito. Ciò ha portato alla scoperta di disturbi che, in realtà, sono immunomediati e associati a nuovi anticorpi verosimilmente patogeni.

In questa Rassegna puntualizzeremo i recenti sviluppi e le nuove conoscenze sui DNP relativi alla degenerazione cerebellare paraneoplastica, all'opsoclono-mioclono e alle encefaliti (Tabella 1).³⁻⁵ Rassegne complete sui DNP del sistema nervoso periferico sono state recentemente pubblicate in *The Lancet Neurology* e altrove;³⁻⁶ in questa Rassegna non affronteremo questi disturbi né quelli che riguardano il midollo spinale e il sistema visivo.

Epidemiologia

Alcuni ricercatori sostengono che circa un paziente su 10.000 con tumore sviluppa un DNP,⁷ sebbene non esistano dati a sostegno di una prevalenza così bassa. Un lavoro basato sullo screening sierologico di pazienti con sospetto di DNP, ma senza ulteriori criteri di selezione, ha dimostrato che su 60.000 casi esaminati consecutivamente in 4 anni, 553 (0,9%) erano positivi per anticorpi associati a DNP.⁸ Per contro, una revisione di pazienti esaminati in un laboratorio di ricerca in cui la maggior parte dei campioni veniva preselezionata in base a criteri clinici ha dimostrato che tra i 649 casi esaminati consecutivamente in 23 mesi, 163 (25%) erano sierologicamente positivi (Dalmau J, dati non pubblicati). Nessuno di questi dati dimostra la vera prevalenza dei DNP, ma essi mettono in evidenza l'importanza dei criteri clinici.

I tumori comunemente implicati nei DNP del sistema nervoso centrale (SNC) esprimono proteine neuroendocrine (ad es., microcitoma polmonare, neuroblastoma), coinvolgono organi con proprietà immunoregolatrici (timoma) o contengono tessuto neuronale maturo o immaturo (teratomi). I tumori che derivano da cellule che producono immunoglobuline (discrasie plasmacellulari, linfomi a cellule B) sono più spesso coinvolti nei DNP del sistema nervoso periferico rispetto ad altri tipi di tumore.⁹ Il 3-5% circa dei pazienti con microcitoma polmonare,¹⁰ il 15-20% dei pazienti con timoma e il 3-10% dei pazienti con neoplasia dei linfociti B o

	Classiche	Non classiche
Encefalo, nervi cranici e retina	Degenerazione cerebellare Encefalite limbica Encefalomielite Opsoclono-mioclono	Encefalite del tronco Neurite ottica Retinopatia associata a tumori Retinopatia associata a melanoma
Midollo spinale		Sindrome dell'uomo rigido Mielite Mielopatia necrotizzante Sindromi del motoneurone
Giunzione neuromuscolare*	Sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton	Miastenia grave
Nervi periferici o muscoli*	Neuropatia sensoriale Pseudo-ostruzione intestinale Dermatomiosite	Neuropatia sensorimotoria Neuropatia e paraproteinemica Neuropatia con vasculite Neuromiotonia acquisita Neuropatie autonome Polimiosite Mielopatia necrotizzante acuta

*Disturbi sottoposti a revisione altrove.³⁻⁵

Tabella 1: Sindromi paraneoplastiche del sistema nervoso suddivise per sede

plasmocitoma sviluppano un DNP. La prevalenza dei DNP nei pazienti con altre neoplasie, tra cui il cancro della mammella, dell'ovaio o di altri tumori, è nettamente inferiore all'1%.

Risposte immunitarie e meccanismi patogenetici

I DNP del SNC sono per la maggior parte di natura immunomediata e ciò è dimostrato dalla presenza di anticorpi anti-neuronali nel liquor e nel siero di questi pazienti (Tabella 2). Questi anticorpi reagiscono con proteine neuronali che sono di solito espresse dal tumore dei pazienti; i test usati per il riconoscimento di tali anticorpi sono un valido strumento diagnostico.

DNP mediati da anticorpi

Alcuni anticorpi sembrano avere un ruolo patogenetico diretto nel causare i DNP. Di solito questi anticorpi reagiscono con antigeni della superficie cellulare e fino a poco tempo fa sono stati ritenuti principalmente coinvolti in sindromi della giunzione neuromuscolare o dei nervi periferici. I sintomi associati e le anomalie elettrofisiologiche della maggior parte di queste risposte immunitarie sono stati studiati in modelli animali. Gli anticorpi diretti contro gli antigeni della superficie cellulare e i relativi disturbi possono presentarsi associati o meno al tumore.¹¹ Il rischio relativo di una causa paraneoplastica dipende dal tipo di sindrome; ad esempio, la probabilità di un sottostante tumore è più elevata nella sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton (50%, comunemente microcitoma polmonare) che nella miastenia grave (10%, tipicamente timoma).¹² Alcuni pazienti con degenerazione cerebellare paraneoplastica hanno anticorpi contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti tipo P/Q.¹³ Analogamente, gli anticorpi contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti sono associati non solo a ipereccitabilità dei nervi periferici, ma anche all'encefalite limbica e alla sindrome di Morvan.^{14,15}

Anticorpi diretti contro i recettori metabotropi del glutammato mGluR1 sono stati identificati in due pazienti che avevano sviluppato atassia cerebellare dopo una remissione di linfoma di Hodgkin di 2 e 9 anni. Il trasferimento passivo di questi anticorpi nello spazio subaracnoideo cerebellare di topi ha indotto una grave atassia reversibile.¹⁶ Il fatto che non siano stati descritti altri casi simili suggerisce che questa malattia non sia comune. Tuttavia, la descrizione in un paziente con atassia cerebellare idiopatica di anticorpi diretti contro Homer 3, una proteina che interagisce con il dominio C-terminale del recettore mGluR1, suggerisce che l'autoimmunità diretta contro proteine sinaptiche metabotropiche causi una disfunzione cerebellare.¹⁷

Gli anticorpi diretti contro i recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) sembrano essere associati a una grave forma di encefalite che di solito si presenta con sintomi psichiatrici e meno comunemente con deficit di memoria a breve termine.¹⁸ Questi anticorpi reagiscono con epi-

Sindrome	Tumori associati	
Anticorpi paraneoplastici ben caratterizzati*		
Anti-Hu (ANNA-1)	PEM comprese le encefaliti corticale, limbica e del tronco encefalico, PCD, mielite, PSN, disfunzione autonoma	SCLC, altri
Anti-Yo (PCA-1)	PCD	Ginecologici, mammella
Anti-Ri (ANNA-2)	PCD, encefalite del tronco encefalico, opsoclono-mioclono	Mammella, ginecologici, SCLC
Anti-CV2/CRMP5	PEM, PCD, corea, uveite, neurite ottica, neuropatia periferica	SCLC, timoma, altro
Proteine anti-Ma†	Encefalite limbica, ipotalamica, del tronco encefalico (raramente PCD)	Tumore testicolare a cellule germinali, non SCLC, altri tumori solidi
Anti-amfifisina	Sindrome dell'uomo rigido, PEM, encefalite limbica, mielopatia	SCLC, mammella
Anticorpi paraneoplastici parzialmente caratterizzati*		
Anti-Tr	PCD	Linfoma di Hodgkin
Anti-Zic 4	PCD	SCLC
mGluR1‡	PCD	Linfoma di Hodgkin
ANNA3	Vari DNP del SNC	SCLC
PCA2	Vari DNP del SNC	SCLC
Anticorpi che si manifestano con e senza associazione con tumori		
Anti-NR1/NR2 dei recettori NMDA‡	Encefalite caratteristica§	Teratoma (di solito ovarico)
Anti-VGKC‡	Encefalite limbica, PNH (neuromiotonia), altro	Timoma, SCLC, altro
Anti-VGCC‡	LEMS, PCD	SCLC
Anti-AChR‡	MG	Timoma
Anti-nAChR‡	Pandisautonomia subacuta	SCLC, altro
Anti-GAD	Sindrome dell'uomo rigido, atassia cerebellare, encefalite limbica, altro	Timoma, altro

*Gli anticorpi ben caratterizzati sono quelli diretti contro antigeni noti o che sono stati identificati da molti ricercatori. †Il principale antigene è Ma2; i pazienti potrebbero sviluppare anticorpi contro Ma1. ‡Anticorpi che reagiscono con antigeni della superficie cellulare. §Encefalite con anticorpi contro il recettore NMDA: sintomi psichiatrici prominenti, perdita di memoria, riduzione della coscienza con frequente ipoventilazione, instabilità autonoma e discinesie. PEM=encefalomielite paraneoplastica. PCD=degenerazione cerebellare paraneoplastica. PSN=neuropatia sensoriale paraneoplastica. SCLC=microcitoma polmonare. DNP=disturbo paraneoplastico. mGluR1=recettore metabotropo del glutammato 1. NMDA=N-metil-D-aspartato. PNH=ipereccitabilità del nervo periferico. VGKC=canali del potassio voltaggio-dipendenti. VGCC=canali del calcio voltaggio-dipendenti. AChR=recettore dell'acetilcolina. nAChR= AChR neuronale. LEMS=sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton. MG=miastenia grave. GAD=decarbossilasi dell'acido glutammico.

Tabella 2: Anticorpi, sindromi paraneoplastiche e tumori associati

topi della superficie cellulare, gli eteromeri NR1/NR2 dei recettori NMDA, e potrebbero essere patogeni.

Altri disturbi in cui la patogenesi immuno-umorale è fortemente implicata comprendono la sindrome cerebellare e la sindrome dell'uomo rigido, associate ad anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico, e la sindrome dell'uomo rigido paraneoplastica, correlata ad anticorpi contro l'amfifisina. La decarbossilasi dell'acido glutammico e l'amfifisina sono localizzate a livello intracellulare, vicino alla membrana sinaptica, e gli anticorpi diretti contro queste proteine sembrano avere effetti concreti in vivo.^{19,20} Nel modello di ratto ottenuto con il trasferimento passivo sistemico di anticorpi IgG contenenti amfifisina di pazienti, gli effetti funzionali sono stati osservati dopo lesione della barriera emato-encefalica con linfociti T-helper encefalitogenici specifici per la proteina basica della mielina.²⁰

DNP mediati da cellule T

A differenza dei disturbi sopra indicati, altri DNP del SNC sembrano essere mediati da risposte immunitarie T-cellulari che sono probabilmente dirette contro gli antigeni bersaglio degli anticorpi associati. La migliore prova,

ma ancora circostanziale, della patogenesi immunomediata dalle cellule T proviene da studi su pazienti con anticorpi anti-Yo (noti anche come cdr2) o anti-Hu; nel sangue o nel liquor di questi pazienti sono state individuate cellule T cdr2- o Hu-specifiche.²¹⁻²³ Tuttavia, alcuni dei primi risultati relativi alle cellule T cdr2-specifiche ottenuti su sangue di pazienti non sono stati riprodotti da altri ricercatori che hanno utilizzato la metodica interferone- γ ELISPOT e metodiche di valutazione immunologica altamente sensibili.^{24,25} Uno studio ha suggerito che gli anticorpi anti-Hu inducono apoptosi quando applicati su colture di neuroblastoma o cellule mienteriche.²⁶ Tuttavia, nonostante i vari tentativi per ottenere un modello di DNP associato a queste risposte immunitarie mediante trasferimento passivo di anticorpi o mediante immunizzazione con proteine o DNA, non si è riusciti a riprodurre i sintomi.²⁷⁻²⁹ Il trasferimento adottivo di cellule T specifiche per Ma1 autologhe in ratti ha prodotto infiltrati linfocitici perivascolari e meningei indistinguibili da quelli indotti dalle cellule T CD4+ contro le proteine della mielina.³⁰ Tuttavia, i ratti non hanno sviluppato i sinto-

mi o le caratteristiche patologiche tipici dei DNP, quali gli estesi infiltrati infiammatori parenchimali nell'ippocampo, nel tronco cerebrale o nel diencefalo, i noduli neuronofagici di cellule T, la degenerazione neuronale e la gliosi.³¹

Ulteriore sostegno a favore dei meccanismi mediati dalle cellule T in alcuni DNP del SNC viene dalle seguenti osservazioni: difficoltà di trattamento di questi disturbi mediante strategie dirette alla risposta immunitaria umorale;³²⁻³⁴ presenza di ampi infiltrati di cellule T nel SNC dei pazienti;^{35,36} presenza di infiltrati di cellule T citotossiche oligoclonali nell'encefalo e nei tumori di pazienti con encefalomyelite associata ad anti-Hu, il che suggerisce un'espansione clonale di cellule T guidata da un antigene specifico.³⁷

Diagnosi dei DNP

L'approccio diagnostico iniziale nei pazienti con sospetto DNP del SNC (Figura 1) è indubbio in coloro che presentano la classica sindrome associata ad anticorpi paraneoplastici ben caratterizzati o un tumore dimostrabile

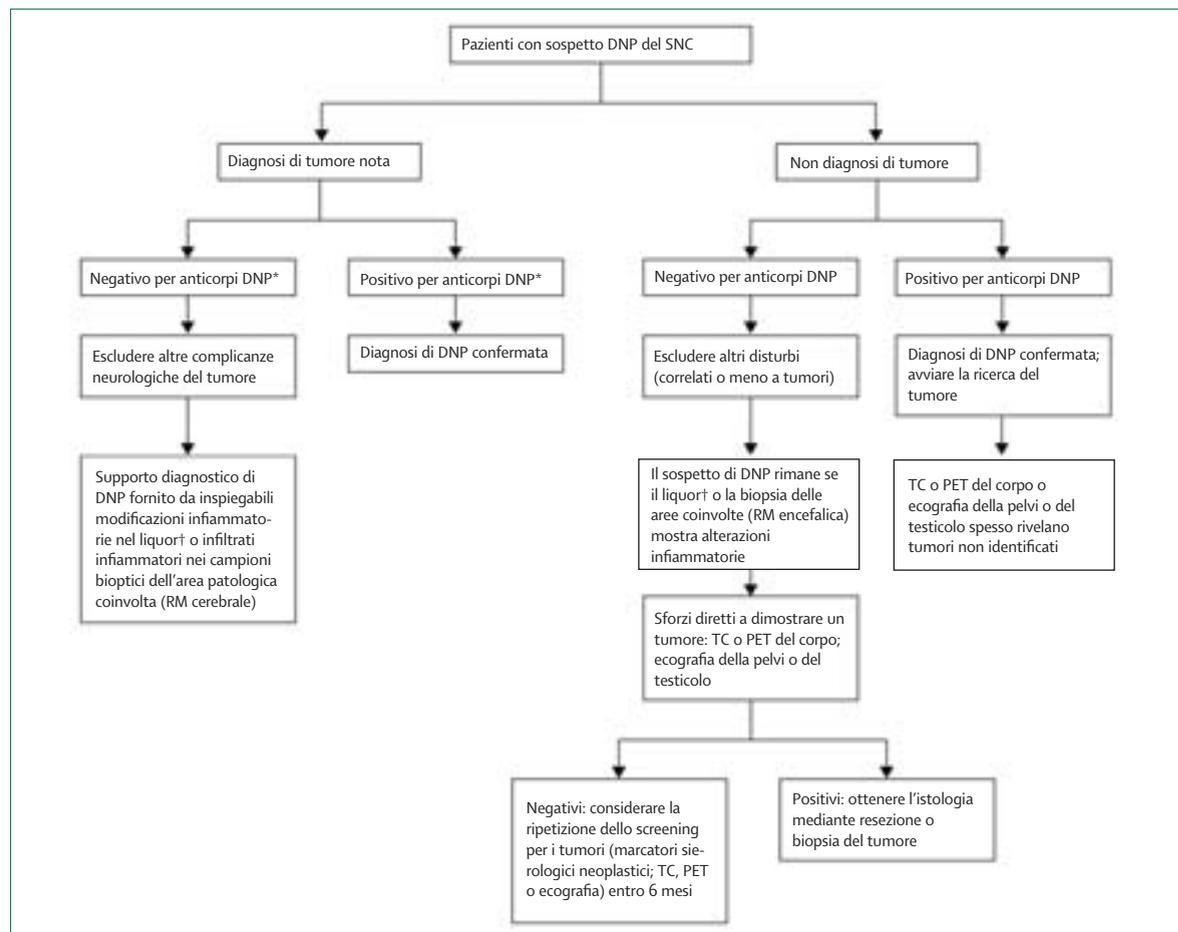


Figura 1: Approccio diagnostico iniziale ai DNP del SNC

*Anticorpi onconeurali ben differenziati. †Pleiocitosi linfocitaria, elevato indice IgG e bande oligoclonali con o senza elevate concentrazioni di proteine.

Riquadro: Criteri diagnostici di DNP del SNC³⁸**DNP definito**

- 1 Sindrome classica con tumore diagnosticato entro 5 anni dallo sviluppo dei sintomi neurologici
- 2 Sindrome non classica che si risolve o migliora significativamente dopo il trattamento del tumore senza immunoterapia concomitante, a condizione che la sindrome non sia suscettibile a remissione spontanea
- 3 Sindrome non classica con tumore diagnosticato entro 5 anni dallo sviluppo dei sintomi neurologici e anticorpi neuronali positivi
- 4 Sindrome neurologica (classica o no) senza tumore e con anticorpi anti-neuronali ben caratterizzati (Hu, Yo, CV2/CRMP5, Ri, Ma2 o amfifisina)

DNP possibile

- 1 Sindrome classica con elevato rischio di tumore, senza anticorpi anti-neuronali
- 2 Sindrome neurologica (classica o no) senza tumore e con anticorpi anti-neuronali parzialmente caratterizzati
- 3 Sindrome non classica con tumore diagnosticato entro 2 anni dallo sviluppo dei sintomi neurologici, senza anticorpi neuronali

(Tabelle 1 e 2). Tuttavia, non tutti i pazienti hanno anticorpi paraneoplastici ben caratterizzati e inoltre sono comuni altri scenari clinici, compresi pazienti con sindromi atipiche o pazienti in cui non è possibile trovare il tumore. In simili casi è difficile stabilire una chiara diagnosi di DNP, anche se viene effettuata una biopsia cerebrale, poiché altri disturbi possono avere segni patologici analoghi. Per risolvere alcuni di questi problemi, sono stati definiti specifici criteri diagnostici (Riquadro).³⁸ I recenti progressi compiuti in tale ambito suggeriscono come sia già necessario un ampliamento di questi criteri.

Due caratteristiche cliniche condivise dalla maggior parte dei DNP del SNC sono il rapido sviluppo di sintomi e segni di infiammazione del liquor, compresi una moderata pleiocitosi linfocitaria, un aumento della concentrazione di proteine e un elevato indice di IgG, e la presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquor. Nel 70% circa dei pazienti con DNP, i sintomi neurologici sono la prima manifestazione di un tumore.³⁹ Di questi pazienti, il 70-80% avrà uno screening positivo per tumore alla valutazione iniziale. La maggior parte dei tumori è identificata mediante studi di immagine con TC e/o PET con fluorodeossiglucosio di torace, addome e pelvi.^{40,41} Alcuni tumori delle gonadi possono richiedere un approccio diverso. Ad esempio, i teratomi ovarici maturi non captano fluorodeossiglucosio e vengono meglio evidenziati con TC, RM o con ecografia pelvica e transvaginale. Le neoplasie testicolari intratubulari microscopiche a cellule germinali non sono visibili con alcun esame.⁴² Tuttavia, i DNP associati, l'età dei pazienti (di solito inferiore a 50 anni) e il frequente sviluppo di microcalcificazioni testicolari portano all'esecuzione di ulteriori esami,

come la ripetizione dell'ecografia, la biopsia o l'orchietomia unilaterale, che alla fine rivelano il tumore.

Degenerazione cerebellare paraneoplastica

La degenerazione cerebellare è una delle più comuni presentazioni paraneoplastiche dei tumori. I tumori più comunemente coinvolti sono il microcitoma polmonare, i tumori ginecologici e mammari e il linfoma di Hodgkin.^{34,43,44} I deficit neurologici sono talvolta preceduti da sintomi prodromici, come una malattia simil-virale, vertigini, nausea o vomito, che potrebbero essere attribuiti a un processo vestibolare periferico.⁴⁵ Questi sintomi sono seguiti da instabilità della marcia che evolve rapidamente in atassia, diplopia, disartria e disfagia. Alcuni pazienti hanno visione sfocata, oscillopsia e opsoclono transitorio.^{44,46,47}

La maggior parte dei pazienti, nella fase iniziale di malattia, presenta una RM normale, anche se alcuni pazienti hanno un diffuso ampliamento cerebellare emisferico o una presa di contrasto cortico-meningea (Figura 2).⁴⁸ Durante questa fase iniziale, la PET con fluorodeossiglucosio può mostrare un ipermetabolismo cerebellare.⁴⁹ Nel tempo, la RM mostra un quadro di atrofia cerebellare e lo studio PET dimostra ipometabolismo cerebellare.

La diagnosi differenziale della degenerazione cerebellare paraneoplastica (Tabella 3) si pone con la cerebellite

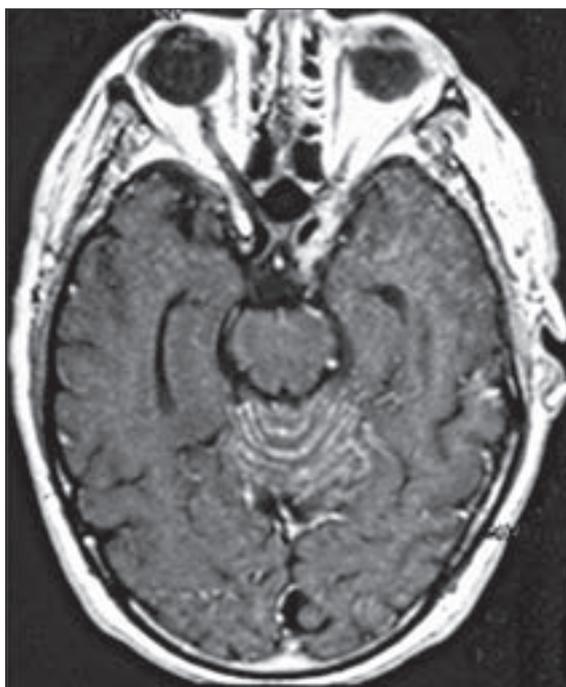


Figura 2: Reperti RM precoci nella cerebellite paraneoplastica

Presa di contrasto nei solchi del verme cerebellare in un paziente con linfoma di Hodgkin e degenerazione cerebellare subacuta in associazione ad anticorpi anti-Tr. Il liquor mostrava pleiocitosi, aumento delle proteine ed elevati titoli di anticorpi anti-Tr, senza cellule maligne. Studi successivi hanno mostrato assenza di presa di contrasto e atrofia progressiva (non mostrati).

	Diagnosi differenziale	Altre possibilità nei pazienti con tumore
Degenerazione cerebellare paraneoplastica	Correlata all'alcool Deficit di vitamina (tiamina, vitamina E) Sostanze tossiche (anticonvulsivanti, altri) Cerebellite infettiva e postinfettiva Sindrome di Miller-Fisher Atassia cerebellare associata a GAD Atassia cerebellare associata a gliadina Malattia di Creutzfeldt-Jakob	Metastasi cerebellari Tossicità da chemioterapia (fluorouracile, citarabina)
Opsoclono-mioclono	Encefalite infettiva, postinfettiva Coma iperosmolare Effetti collaterali di farmaci (amitriptilina, litio, fenitoina e diazepam, altri) Emorragia intracranica Malattie sistemiche (AIDS, sarcoidosi, epatite virale, morbo celiaco)	Tumori intracranici o metastasi Idrocefalo
Encefalite limbica e varianti	Encefalite da virus herpes simplex Sindrome di Sjögren Encefalopatia di Hashimoto Lupus eritematoso sistemico Encefalopatia tossico-metabolica Sindrome di Korsakoff (deficit di tiamina) Sifilide Angioite primaria del SNC	Metastasi cerebrali Encefalite limbica da virus herpes 6 (in particolare dopo trapianto di midollo osseo) Glioma a basso grado Gliomatosi cerebrale

GAD=decarbossilasi dell'acido glutammico.

Tabella 3: Diagnosi differenziale dei DNP

virale, la malattia di Creutzfeldt-Jakob e la degenerazione cerebellare associata ad anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico. La malattia di Creutzfeldt-Jakob all'esordio può simulare una degenerazione cerebellare paraneoplastica; inoltre, il 12,5% dei pazienti con sindromi paraneoplastiche del SNC ha la proteina 14-3-3 nel liquor, per cui tale proteina non permette di distinguere le due patologie.⁵⁰ Rispetto alla degenerazione cerebellare paraneoplastica, la sindrome associata ad anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico ha una progressione più lenta, causa un'atassia degli arti più lieve e asimmetrica (che interessa principalmente la deambulazione), è associata a una disfunzione poliendocrina (diabete mellito insulino-dipendente a insorgenza tardiva, tiroidite, anemia perniciososa)⁵¹ e potrebbe presentarsi con spasmi muscolari transitori o autolimitanti senza evolvere nella sindrome dell'uomo rigido.⁵²

La caratteristica fondamentale della degenerazione cerebellare paraneoplastica è una massiccia perdita di cellule di Purkinje che potrebbe essere associata a infiltrati infiammatori nella corteccia cerebellare, nei nuclei cerebellari profondi e nei nuclei olivari inferiori (Figura 3). I pazienti con predominante atassia cerebellare di rado decedono in seguito alla malattia neurologica; pertanto, gli studi neuropatologici non sono frequenti e solo quelli ottenuti nella fase iniziale di malattia mostrano infiltrati infiammatori.^{53,54}

Un numero crescente di risposte immunitarie è associato a degenerazione cerebellare paraneoplastica (Tabella 2). Alcune sono specificamente legate ai sintomi cerebellari, mentre altre non hanno alcuna specificità sindromica e potrebbero semplicemente riflettere una risposta immunitaria indotta dal tumore. Gli anticorpi anti-Yo (cdr2),

di solito correlati alla presenza di tumore ginecologico o mammario,^{44,55} e gli anticorpi anti-Tr, spesso associati a linfoma di Hodgkin,⁵⁶ sono risposte immunitarie ad alta specificità sindromica.

I pazienti con microcitoma polmonare possono sviluppare una o più risposte immunitarie in associazione a degenerazione cerebellare paraneoplastica.⁴³ In questo ambito, fino al 41% dei pazienti sviluppa anticorpi contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti con o senza sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton associata, il 23% sviluppa anticorpi anti-Hu e una minoranza sviluppa altri anticorpi, come gli anticorpi anti-collapsin response mediator protein-5 (CRMP o CV2), anti-amfifisina, anti-citoplasma delle cellule di Purkinje di tipo 2 (PCA2) e anti-nucleo neuronale di tipo 3 (ANNA3).^{13,47,57,58} A differenza degli anticorpi diretti verso antigeni intracellulari, gli anticorpi contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti reagiscono con epitopi della superficie cellulare; questa osservazione, insieme al riscontro che alcuni pazienti presentano sintesi intratecale di tali anticorpi, ha suggerito un ruolo patogeno diretto di questi anticorpi nella disfunzione cerebellare.

Le risposte immunitarie recentemente descritte associate alla degenerazione cerebellare (Tabella 4)^{59,60} sono state trovate solo in alcuni pazienti o in associazione ad anticorpi ben caratterizzati, ma il loro significato clinico non è chiaro.

Non esiste uno standard di cura per una qualsiasi di queste sindromi. L'esperienza clinica suggerisce che il trattamento del tumore sia necessario per stabilizzare o migliorare i sintomi con o senza immunoterapia. L'uso di corticosteroidi, plasmaferesi, immunoglobuline endovenose, ciclofosfamide e tacrolimo non modifica sostanzialmente l'esito neurologico dei pazienti i cui tumori sono stati trattati con successo.^{32,70,71} Tuttavia, vi sono descrizioni di casi che hanno mostrato un evidente vantaggio dall'immunoterapia.^{72,73} Le risposte immunitarie associate a deficit neurologici più gravi (Yo, Hu, CRMP5) sono anche quelle più refrattarie al trattamento. La sopravvivenza dal momento della diagnosi è significativamente peggiore nei pazienti con anti-Yo (mediana 13 mesi) o anti-Hu (mediana 7 mesi) rispetto ai pazienti con anti-Tr (mediana >113 mesi) o anti-Ri (mediana >69 mesi).³⁴ I pazienti che hanno ricevuto il trattamento anti-tumorale, con o senza immunoterapia, vivono significativamente più a lungo rispetto a quelli che non l'hanno ricevuto.³⁴

Il più ampio gruppo di pazienti con degenerazione cerebellare paraneoplastica senza risposte immunitarie identificabili comprende i soggetti con microcitoma polmonare. In uno studio su nove pazienti, due hanno avuto un completo recupero neurologico e uno un recupero parziale dopo il trattamento del tumore.⁶¹

Opsoclono-mioclono

L'opsoclono comprende saccadi involontarie, aritmiche, caotiche, multidirezionali con componenti orizzontali, verticali e torsionali ed è generalmente accompagnato da scos-

se miocloniche degli arti e del tronco, atassia cerebellare, tremore ed encefalopatia. Anche se il circuito e l'esatto meccanismo fisiopatologico dell'opsoclonο restano oscuri, i risultati di recenti studi patologici⁷⁴ e di RM funzionale⁷⁵ suggeriscono che è coinvolta la disinibizione del nucleo fastigiale del cervelletto. Il classico concetto di danno delle cellule omipause del nucleo interposito del rafe pontino non è sostenuto da studi autoptici.^{74,76}

L'opsoclonο-mioclonο può verificarsi, tra l'altro, in associazione a infezioni, disturbi tossico-metabolici e meccanismi paraneoplastici (Tabella 3).^{77,78} Nei bambini, il disturbo è legato alla presenza di un neuroblastoma nel 50% circa dei casi. Negli adulti, i tumori più comunemente coinvolti sono il microcitoma polmonare e il tumore mammario e ovarico. Sebbene in singoli casi clinici siano stati descritti quasi tutti gli anticorpi paraneoplastici ben caratterizzati, nella maggior parte dei pazienti (sia bambini sia adulti) la ricerca di tali anticorpi è negativa. Un piccolo sottogruppo di soggetti adulti, prevalentemente con tumore mammario e ovarico, sviluppa anticorpi anti-Ri insieme a disfunzione paraneoplastica del tronco e del cervelletto;⁷⁹ in questi pazienti l'opsoclonο è comune, ma non sempre presente.^{80,81} Sono stati recentemente identificati molti altri anticorpi (Tabella 4).⁶³⁻⁶⁵

Il più interessante reperto immunologico nell'opsoclonο-mioclonο è la progressiva dimostrazione di anticorpi contro antigeni postsinaptici⁶⁵ o della superficie cellulare.^{82,83} Il siero di bambini con opsoclonο-mioclonο presenta anticorpi che reagiscono con la superficie cellulare dei neuroni dei granuli cerebellari e con cellule di neuroblastoma.^{82,83} L'incubazione di anticorpi con linee cellulari di neuroblastoma inibisce la proliferazione cellulare e induce apoptosi.⁸³ Nel complesso, queste osservazioni suggeriscono che i meccanismi immunitari umorali hanno un importante ruolo patogeno nell'opsoclonο-mioclonο e che sono coinvolti molteplici autoantigeni.

Nei bambini con opsoclonο paraneoplastico, le immunoterapie utilizzate comprendono l'uso dei corticosteroidi, dell'ormone adrenocorticotropo, delle immunoglobuline endovenose, della plasmateresi, della ciclofosfamide o del rituximab.⁸⁴ Sebbene comunemente l'opsoclonο risponda al trattamento, l'elevata frequenza di disturbi residui motori, di linguaggio, comportamentali e del sonno rappresenta un importante problema.⁸⁵ Il trazodone migliora il sonno e i problemi comportamentali di alcuni pazienti.⁸⁶ Recidive dei sintomi possono verificarsi durante malattie intercorrenti (ad es., infezioni virali).

Negli adulti, l'opsoclonο-mioclonο paraneoplastico è meno responsivo all'immunoterapia. I corticosteroidi o le immunoglobuline endovenose possono accelerare il miglioramento nei pazienti con opsoclonο idiopatico, ma non in quelli con opsoclonο paraneoplastico; quest'ultimo risponde solo quando il tumore è sotto controllo.⁸⁷ L'immunoterapia sembra essere utile, ma il miglioramento è lieve o non persistente, a meno che il tumore sia sotto controllo.⁸⁸

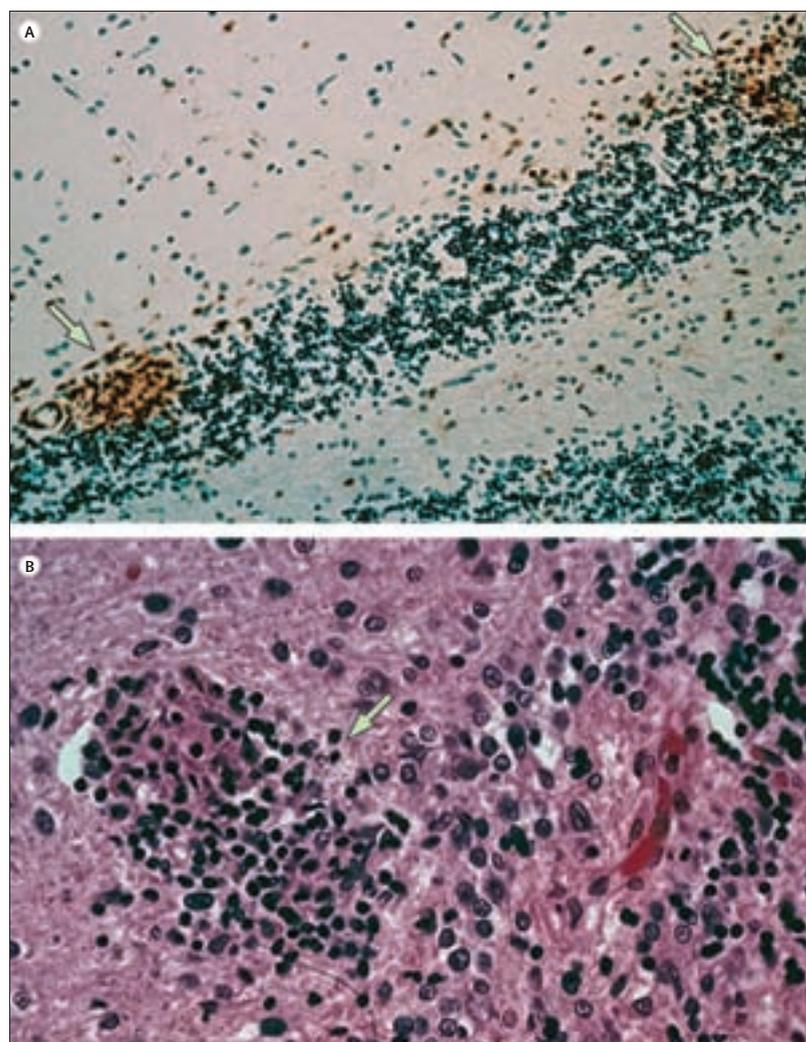


Figura 3: Infiltrati infiammatori nella degenerazione cerebellare subacuta

Le cellule T CD3 formano cluster (A; frecce) a livello dello strato delle cellule di Purkinje. Non sono visibili cellule di Purkinje rimanenti. Una maggiore amplificazione (B) mostra un nodulo neuronofagocitico di linfociti T che stanno probabilmente distruggendo una cellula di Purkinje. Il paziente aveva una sindrome cerebellare subacuta nel contesto di un'encefalomielite associata ad anticorpi anti-Hu.

A: $\times 100$, colorazione immunocitochimica per CD3 e controcolorata con ematossilina. B: $\times 400$ ematossilina-eosina.

Encefalite limbica e sue varianti

L'encefalite limbica è un processo infiammatorio limitato alle strutture del sistema limbico. I pazienti sviluppano disturbi dell'umore e del sonno, convulsioni, allucinazioni e perdita della memoria a breve termine che può evolvere in demenza.⁸⁹ L'elettroencefalogramma di solito rivela focolai di attività epilettica in uno o entrambi i lobi temporali o attività lenta focale o generalizzata.⁹⁰ Nel 70-80% dei pazienti, le sequenze di RM FLAIR o pesate in T2 mostrano segnali iperintensi nella parte mediale di uno o di entrambi i lobi temporali.^{89,90} Pertanto, nella maggior parte dei pazienti con encefalite limbica tipica la diagnosi è suggerita dal quadro clinico unitamente ai risultati dell'elettroencefalogramma, della RM e delle

alterazioni infiammatorie liquorali. La PET con fluorodeossiglucosio potrebbe mostrare un ipermetabolismo in uno o entrambi i lobi temporali che può precedere lo sviluppo delle alterazioni alla RM o dei sintomi clinici (Figura 4).⁹¹ Quando si escludono le crisi epilettiche, l'ipermetabolismo indica il sito del processo infiammatorio o immunomediato.⁹²

Entrambe le forme di encefalite limbica, sia non paraneoplastica sia paraneoplastica (Tabella 4), hanno caratteristiche cliniche simili. L'identificazione della causa paraneoplastica dipende comunemente dall'individuazione del tumore, degli anticorpi paraneoplastici o di entrambi. I tumori più frequentemente coinvolti sono il microcitoma polmonare, i tumori testicolari a cellule germinali, il timoma, il linfoma di Hodgkin o il teratoma.⁸⁹

Recenti studi sottolineano l'importanza di classificare l'encefalite limbica in sottotipi a seconda della localizzazione degli antigeni bersaglio (Tabella 5).^{14,18,47,92-97} Alcuni pazienti che sono negativi per gli anticorpi nei test standard hanno un liquor infiammatorio e migliorano con l'immunoterapia. Gli studi che hanno usato altri metodi di rilevazione hanno indicato che questi pazienti hanno anticorpi che reagiscono con il neuropilo dell'ippocampo, del cervelletto o di entrambi (Figura 5).⁹² Questa modalità di colorazione del neuropilo viene osservata quando gli autoantigeni sono nelle membrane delle cellule neuronali.⁹⁸ Con l'uso delle culture di neuroni in vivo, gli antigeni esposti sulla superficie cellulare (ad es., i canali del potassio voltaggio-dipendenti, i recettori NMDA) producono una reattività visibile con gli anticorpi dei pazienti, mentre quelli che sono sul lato citoplasmatico della membrana cellulare (ad es., amfifisina) oppure nel citoplasma o nel nucleo (ad es., GAD, Hu) non reagiscono, a meno che le cellule siano permeabilizzate.

Encefalite limbica con anticorpi diretti contro antigeni intracellulari

I principali antigeni intracellulari legati all'encefalite limbica sono gli antigeni Hu, Ma2 e, meno frequentemente, CRMP5 e amfifisina. In queste risposte immunitarie, i meccanismi citotossici mediati da cellule T sono i principali effettori patogeni.

Anti-Hu

Molti pazienti con questi anticorpi sviluppano un'encefalomielite estesa o multifocale, che potrebbe essere il risultato finale di una sindrome inizialmente focale, come l'encefalite limbica o la degenerazione cerebellare.^{93,99,100} Molti pazienti che si presentano con sintomi di encefalite limbica pura hanno lievi segni di coinvolgimento di altre aree del sistema nervoso e sviluppano un'encefalite più diffusa.^{99,101} La maggior parte dei pazienti è costituita da fumatori e il tumore associato è quasi sempre un microcitoma polmonare. Solo il 50% dei pazienti con questo tumore associato a encefalite limbica ha anticorpi anti-Hu; in simili casi, la prognosi è peggiore rispetto a quelli senza anticorpi anti-Hu.¹⁰¹

L'epilessia parziale continua che coinvolge le estremità o la lingua,¹⁰²⁻¹⁰⁴ l'epilessia orgasmica¹⁰⁵ e lo stato epilettico parziale complesso refrattario¹⁰⁶ possono essere il quadro di esordio dei sintomi di un'encefalite associata ad anticorpi anti-Hu che coinvolge la corteccia cerebellare, il sistema limbico o entrambi. Il rapido riconoscimento della malattia e il trattamento del tumore possono risultare in un sostanziale e prolungato recupero.¹⁰⁵

Anti-CRMP5 (anti-CV2)

Questi anticorpi sono associati all'encefalomielite, alla neuropatia sensorimotoria e più tipicamente all'atassia cerebellare, alla corea, all'uveite e alla neurite ottica.^{47,107,108} Lo sviluppo di mielite e di neurite ottica può ricordare la

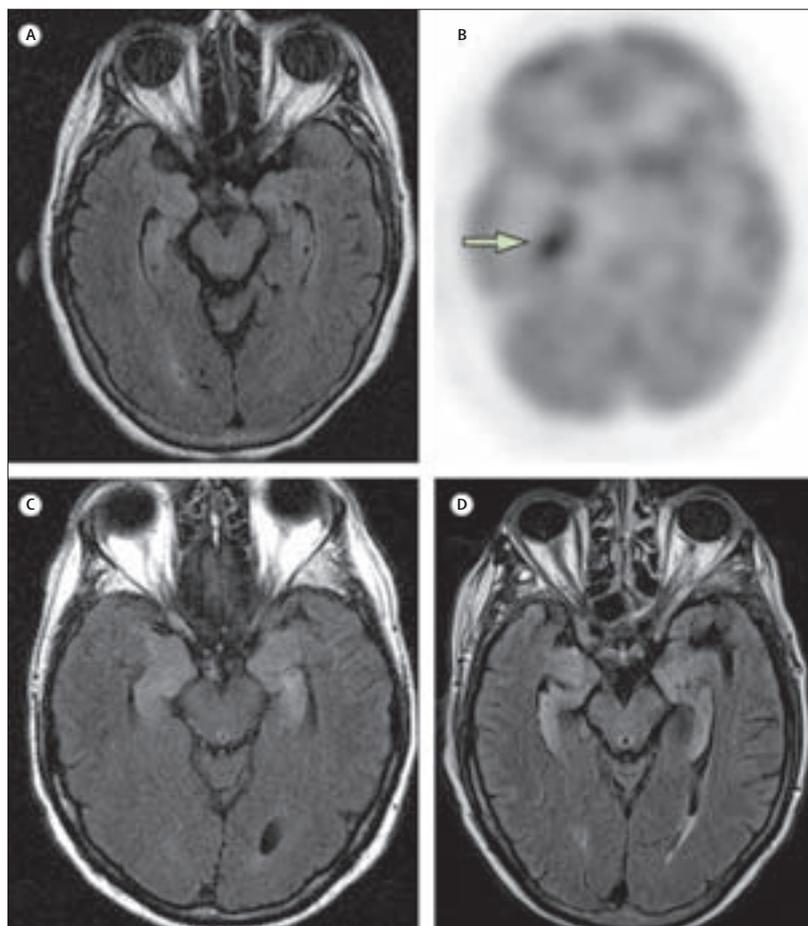


Figura 4: Neuroimmagini di pazienti con encefalite

A e B: paziente con neuropatia sensoriale associata ad anti-Hu. Il paziente è stato inizialmente trattato con immunoglobuline endovenose, corticosteroidi e ciclofosfamide orale, con conseguente stabilizzazione dei sintomi. La RM dell'encefalo (A) era normale. Una PET con fluorodeossiglucosio total-body, incluso l'encefalo, ha rivelato un'area di ipermetabolismo nell'ippocampo destro (B). Il paziente non ha mai sviluppato sintomi di encefalopatia limbica. Successivamente è stato identificato un microcitoma polmonare; il paziente è deceduto a causa della progressione del tumore. C: tipico segnale FLAIR aumentato che coinvolge gli ippocampi di un paziente con encefalite limbica paraneoplastica. D: anomalie FLAIR nel lobo temporale mediale e atrofia in un paziente con trapianto epatico che ha sviluppato encefalite da virus herpes 6 umano (HHV6). Il quadro clinico e i reperti RM dell'HHV6 simulavano strettamente un'encefalite limbica paraneoplastica.

	Sindrome	Tumore	Numero di casi	Commenti
CARP VIII ⁵⁹	PCD	Melanoma	1	CARP VIII è altamente incrementata nel cervelletto
Zic1, Zic 4 ⁶⁰	PCD	SCLC	18	Le mutazioni di Zic1 e Zic4 causano malformazioni cerebellari (Dandy-Walker)
PKCgamma ⁶¹	PCD	Non SCLC	1	Mutazioni missenso di PKCγ causano atassia cerebellare autosomica-dominante (SCA14)
Proteasoma ⁶²	PCD	Ovaio, altri	12	Tutti i pazienti avevano anticorpi anti-Yo
Neuroleukin ⁶³	Opsoclono	Nessun tumore	2	Post-streptococcico
Gliadina, sottotipo IgA ⁶⁴	Opsoclono	Nessun tumore	1	Morbo celiaco; il paziente aveva anche anticorpi anti-endomisio e CV2
Adenomatous polyposis col ⁶⁵	Opsoclono	2 SCLC, 2 idiopatici	4	Proteina altamente espressa nel tronco encefalico, nel cervelletto e nell'ippocampo; 2/4 pazienti avevano opsoclono, gli altri 2 avevano nistagmo, diplopia, atassia
Zic2 ⁶⁵	Opsoclono	SCLC	1	Appartiene alla famiglia delle proteine Zic, coinvolte nello sviluppo del cervelletto (vedi sopra)
Anti-BR serina/treonina chinasi 2 ⁶⁶	LE	SCLC	1	-
Anticorpi contro CRMP3-4 ⁶⁷	LE	Timoma	1	Il paziente affetto aveva anche anticorpi anti-GAD
Adenilato chinasi 5 ⁶⁸	LE	Nessun tumore	2	Refrattario ai trattamenti
GluRepsilon2 ⁶⁹	LE	Teratoma ovarico	1	Descritto in molti altri disturbi. Differente dagli eteromeri anti-NR1/NR2 del recettore NMDA

CARP=proteina correlata alla carbonico anidasi. PCD=degenerazione cerebellare paraneoplastica. PKC=proteina chinasi C. SCLC=microcitoma polmonare. SCA=atassia spinocerebellare. LE=encefalite limbica. GAD=decarbossilasi dell'acido glutammico. CRMP=proteina mediatore della risposta alla collapsina.

Tabella 4: Anticorpi recentemente identificati nei pazienti con degenerazione cerebellare, opsoclono-mioclono ed encefalite limbica

sindrome di Devic.¹⁰⁹ Pertanto, i reperti clinici e di RM sono raramente confinati al coinvolgimento del sistema limbico.¹¹⁰ In alcuni pazienti, la disfunzione dei circuiti frontostriatali e dei gangli della base determina la comparsa di un comportamento ossessivo-compulsivo e di deficit cognitivi.¹¹¹ Il microcitoma polmonare e il timoma sono i più comuni tumori coinvolti.⁴⁷ Nei pazienti con microcitoma polmonare, gli anticorpi CRMP5 potrebbero coesistere con anticorpi anti-Hu o Zic; questi pazien-

ti presentano in genere deficit multifocali o un'encefalomielite.⁶⁹ Anticorpi diretti verso altri membri della famiglia CRMP (CRMP3-4) sono stati individuati in un paziente con encefalite limbica, anticorpi anti-GAD e timoma.⁶⁷

Anti-Ma2

Questi anticorpi sono associati a un'encefalite che tipicamente colpisce il sistema limbico, l'ipotalamo e il tronco encefalico.⁴⁶ I sintomi di esordio possono derivare dal

	Anticorpi classici: Hu, Ma2, CV2/CRMP5, amffisina (antigeni intracellulari) ^{47,93-95}	Anticorpi contro VGKC (antigeni della superficie cellulare) ^{14,96}	Anticorpi contro eteromeri NR1/NR2 del recettore NMDA (antigeni della superficie cellulare) ¹⁸	Anticorpi contro altri antigeni della membrana cellulare ⁹²
Reattività anticorpale predominante con l'ippocampo	No; questi anticorpi reagiscono con tutti i neuroni del nervasse	Moderata; questi anticorpi reagiscono anche con la corteccia cerebellare e cerebrale	Sì, soprattutto quando si utilizza il liquor	Sì, insieme alla reattività con lo strato molecolare del cervelletto
Alterazioni infiammatorie del liquor	Comune	Rara e lieve	Comune	Comune
Iponatremia	No, tranne per SCLC	Comune	No	No
Sintomi diversi dalla classica encefalite limbica	Numerosi a seconda del tipo di anticorpo	Neuromiotonia, sindrome di Morvan, disturbi del sonno REM, epilessia	Psicosi, crisi epilettiche, ridotto livello di coscienza, instabilità autonoma, ipoventilazione, discinesie	Rari; il quadro clinico è tipico dell'encefalite limbica
Reperti iniziali di RM	Comune iperintensità in FLAIR nei lobi temporali mediali (reperti tipici)	Reperti tipici frequenti	Segnale FLAIR normale o aumentato nella corteccia cerebrale o cerebellare, transitoria presa di contrasto meningeo. Nel 25% circa dei casi: reperti tipici	Reperti tipici e/o segnale FLAIR aumentato in regioni corticali focali
Tumori comunemente associati	Dipende dal tipo di anticorpi (vedi testo)	Nel 20% dei casi: timoma; meno frequentemente SCLC	Teratoma dell'ovaio	Tumori del timo, linfoma di Hodgkin, SCLC, nessun tumore
Espressione dell'antigene bersaglio da parte del tumore associato	Sì	Sconosciuto	Sì	Sconosciuto
Risposta al trattamento (rimozione del tumore o immunoterapia)	Rara, tranne nel 35% dei pazienti con encefalite anti-Ma2	~80%; limitata risposta se associata a SCLC	~70%	~60-70%; nessuna risposta se sono presenti altri anticorpi (ad es., Hu)
Titoli anticorpali	Individuabili per mesi o anni (scarsa correlazione clinica)	Riduzione con miglioramento clinico	Riduzione e scomparsa con miglioramento clinico	Riduzione con miglioramento clinico

VGKC=canale del potassio voltaggio-dipendente. SCLC=microcitoma polmonare. FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery. Adattata per gentile concessione della Lippincott Williams & Wilkins.⁹⁷

Tabella 5: Encefalite limbica - caratteristiche cliniche e risposta al trattamento in relazione agli anticorpi e alla localizzazione degli antigeni

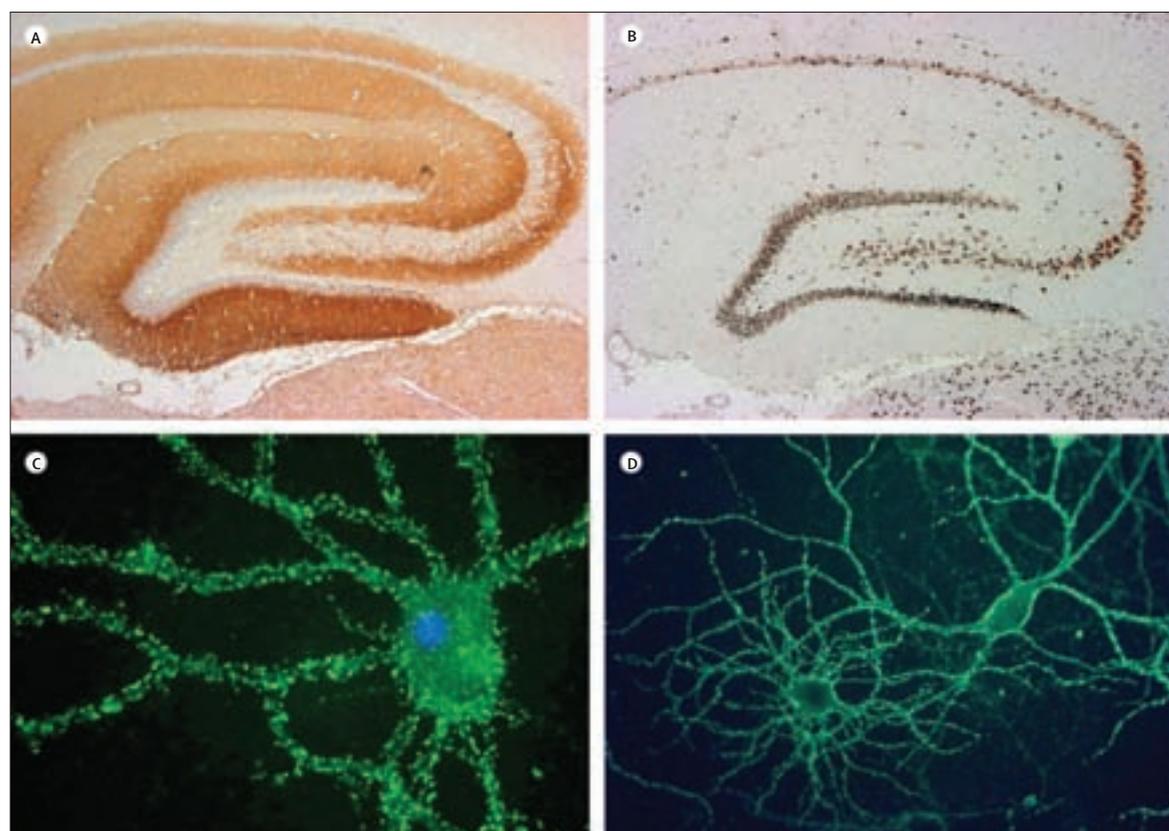


Figura 5: Anticorpi associati a encefaliti paraneoplastiche

A e B: reattività anticorpale in un cervello di ratto con anticorpi contro gli eteromeri NR1/NR2 del recettore NMDA (A) e anticorpi anti-Hu (B). Gli anticorpi anti-recettore NMDA producono un'intensa marcatura del neuropilo dell'ippocampo, mentre la colorazione degli anticorpi anti-Hu è limitata ai corpi cellulari neuronali. C: colture di neuroni in vivo non permeabilizzate immunomarcate da anticorpi contenuti nel liquor di un paziente con encefalite da anticorpi anti-recettore NMDA. D: analoghe colture immunomarcate con il liquor di un paziente con encefalite limbica e tumore del timo. L'antigene della superficie cellulare è sconosciuto. Il trattamento del tumore e le immunoglobuline endovenose hanno determinato un recupero completo. A e B: tecnica dell'immunoperossidasi $\times 25$. C: immunofluorescenza $\times 800$. D: immunofluorescenza $\times 400$.

coinvolgimento di una di queste regioni e possono progredire interessando altre aree. Pertanto, oltre alla disfunzione limbica, alcuni pazienti presentano eccessiva sonnolenza diurna, narcolessia, cataplessia, anomalie del sonno REM, iperfagia, diminuzione della concentrazione liquorale di ipocretina-1 e deficit ormonali ipotalamico-pituitari.^{94,112,113} Altri pazienti si presentano con grave ipocinesia e paralisi sopranucleare dello sguardo che coinvolge prevalentemente lo sguardo verticale, ma può esservi il coinvolgimento dello sguardo orizzontale e dei nuclei dei nervi cranici.¹¹⁴ Alcuni pazienti sviluppano distonia orofaciale e distonia mandibolare che interferiscono con il linguaggio e la nutrizione; in uno dei nostri pazienti questi sintomi sono stati ben controllati con iniezioni locali di tossina botulinica (Dalmau J, non pubblicato). Alla presentazione dei sintomi, in molti pazienti si sospetta la malattia di Whipple. In uno studio, il 16% dei pazienti è stato sottoposto a biopsia duodenale prima di indagare una causa paraneoplastica.¹¹⁵ La disfunzione cerebellare è rara, ma i pazienti con anticorpi anti-Ma1 e anti-Ma2 potrebbero avere una predominante disfunzione

cerebellare e del tronco encefalico.⁹⁴ In una recente revisione di 62 pazienti, tre pazienti avevano una neuropatia periferica.¹¹⁶ L'esiguo numero di pazienti, compreso un paziente che presentava in aggiunta anticorpi anti-Hu e microcitoma polmonare, e le informazioni cliniche limitate sollevano dubbi sull'associazione tra immunità anti-Ma e neuropatia periferica.

In uomini di età inferiore a 50 anni, l'encefalite da anti-Ma2 è quasi sempre associata a tumori testicolari a cellule germinali, che possono essere microscopici e difficili da dimostrare.⁴² Alcuni autori suggeriscono che gli anticorpi facciano parte di una risposta immunitaria antitumorale efficace che potrebbe spiegare le piccole dimensioni del tumore.¹¹⁶ Tuttavia, poiché i tumori a cellule germinali (compresi quelli senza sintomi paraneoplastici) possono richiedere diversi anni prima di diventare clinicamente evidenziabili, questa associazione è probabilmente dovuta alla diagnosi precoce del tumore a causa del DNP. In uomini e donne più anziani, i più comuni tumori sono il microcitoma polmonare e il cancro della mammella.^{94,117}

Molti pazienti con tumori testicolari a cellule germinali ed encefalite associata ad anti-Ma2 possono trarre beneficio dall'orchietomia e dall'immunoterapia, che può includere corticosteroidi e immunoglobuline endovenose. Nel complesso, il 35% dei pazienti con encefalite da anti-Ma2 presenta una risposta neurologica al trattamento.^{94,118} È stato recentemente descritto un caso di miglioramento neurologico spontaneo.¹¹⁹

Altre risposte immunitarie ad antigeni intracellulari sono state identificate in alcuni pazienti con encefalite limbica (Tabella 4).⁶⁶⁻⁶⁹

Encefalite con anticorpi contro antigeni di superficie dei neuroni

Anticorpi contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti

Le due principali sindromi del SNC associate a questi anticorpi sono l'encefalite limbica tipica e un'encefalite meno focale associata a sintomi psichiatrici, allucinazioni, ipereccitabilità del nervo periferico, iperidrosi e altri sintomi di disfunzione del sistema nervoso autonomo (sindrome di Morvan).^{14,96} I disturbi del sonno REM e l'iponatriemia sono comuni in entrambe le sindromi¹²⁰ e alcuni pazienti sviluppano ipotermia, ipersalivazione, dolore e disturbi dell'appetito.¹²¹ I sintomi dell'encefalite limbica potrebbero essere di preferenza correlati ad anticorpi contro la subunità Kv1.1 del canale del potassio, mentre i sintomi della neuromiotonia e della sindrome di Morvan potrebbero essere più strettamente correlati agli anticorpi diretti contro Kv1.2; i test clinici standard che utilizzano tecniche di immunoprecipitazione non distinguono tra queste subunità.¹²²

Il 30% circa dei pazienti con anticorpi contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti ha un tumore, ma la percentuale è solo del 20% se si considerano separatamente i microcitomi polmonari e i timomi.⁹⁷ La prognosi neurologica sembra peggiore nei pazienti con cancro del polmone ed encefalite limbica associati a questi anticorpi rispetto ai pazienti senza tumore polmonare.¹²³

Rispetto ad altre encefaliti limbiche paraneoplastiche o immunomediate, il liquor dei pazienti con anticorpi contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti mostra una minore pleiocitosi, una più bassa concentrazione di proteine e minore sintesi intratecale di IgG.^{92,124} Il trattamento prevede corticosteroidi, plasmateresi o immunoglobuline endovenose. L'80% circa dei pazienti risponde a questi trattamenti. Il 6% dei pazienti con epilessia cronica,¹²⁵ un paziente con iperekplessia¹²⁶ e alcuni soggetti senza sintomi neurologici (Dalmau J, dati non pubblicati) hanno anticorpi contro questi canali.

Anticorpi contro i recettori NMDA

La maggior parte dei pazienti con questa malattia è costituita da giovani donne che, dopo sintomi prodromici che possono includere cefalea, febbre o una malattia similvirale, sviluppano sintomi psichiatrici gravi o perdita di memoria, crisi epilettiche e riduzione della coscienza accompagnata da discinesie,¹²⁷ ipoventilazione o instabi-

lità del sistema nervoso autonomo.¹⁸ I sintomi si sviluppano in sequenza, per cui la maggior parte delle pazienti viene inizialmente vista o ricoverata in centri psichiatrici e, infine, trasferita a Unità di Terapia Intensiva. Quando non sono responsive, le pazienti presentano uno stato simil-catatonico, con un limitato contatto visivo o ricerca visiva e con risposte paradossali (ad es., resistenza all'apertura degli occhi in assenza di risposta agli stimoli dolorosi).^{128,129} L'instabilità autonoma include fluttuazioni della pressione arteriosa e del ritmo cardiaco (da tachicardia a bradicardia o pause cardiache), ipertermia e scialorrea.

Il 65% circa delle pazienti ha un tumore sottostante, di solito un teratoma ovarico cistico. Il teratoma può essere maturo o immaturo, difficile da dimostrare o, se identificato, difficile da rimuovere a causa dell'instabilità delle condizioni cliniche. L'immunoterapia (corticosteroidi, plasmateresi, immunoglobuline endovenose, rituximab o ciclofosfamide) si traduce spesso in un miglioramento, permettendo così l'exeresi del tumore.¹³⁰ I pazienti che non rispondono a un tipo di trattamento immunoterapico potrebbero presentare una risposta a un altro trattamento immunoterapico. Il miglioramento può essere lento e richiedere diversi mesi. Quando viene trovato il tumore, l'exeresi accelera il recupero e riduce le recidive. In una revisione di 69 pazienti, il 65% ha avuto un recupero completo o quasi completo e molti sono tornati al lavoro. Il disturbo è stato recentemente individuato in bambini e in alcuni soggetti di sesso maschile senza tumore.¹³¹

Alcuni pazienti precedentemente descritti come affetti da meningoencefalite acuta linfocitaria diffusa, encefalite non erpetica acuta giovanile o encefalite non erpetica acuta giovanile femminile avevano un'encefalite anti-recettore NMDA.¹²⁹ A causa del profilo sintomatologico e delle discinesie orofacciali, in alcuni pazienti è stata inizialmente sospettata la rabbia.

Altre risposte immunitarie contro antigeni della membrana cellulare

Vi sono altri anticorpi anti-antigeni della superficie cellulare che non sono stati del tutto caratterizzati (Figura 5). Alcuni di questi anticorpi si manifestano nell'ambito di risposte immunitarie ben caratterizzate, come gli anticorpi anti-glutammato decarbossilasi, e i disturbi associati (ad es., encefalite limbica, rigidità muscolare e spasmi) rispondono in modo diverso all'immunoterapia.⁹² Non è chiaro se questi nuovi anticorpi abbiano uno o più antigeni bersaglio. I tumori che sono stati trovati in associazione a questi anticorpi includono il timoma, il microcitoma polmonare e il linfoma di Hodgkin; anticorpi simili potrebbero essere associati all'encefalite limbica non paraneoplastica.⁹⁸

Gli anticorpi contro la subunità $\epsilon 2$ (o GluR $\epsilon 2$, nota anche come NR2B) del recettore NMDA (da non confondere con gli anticorpi contro gli eteromeri NR1/NR2) sono stati riportati in un ampio numero di sindromi non para-

neoplastiche, tra cui l'encefalite di Rasmussen, l'epilessia cronica, l'encefalite limbica e l'ictus.^{132,133} Questi anticorpi sono rilevabili con tecnica di immunoblotting di GluR ϵ 2 (che li differenzia dagli anticorpi contro NR1/NR2) e hanno una scarsa specificità sindromica. Una paziente con encefalite e teratoma ovarico presentava anticorpi anti-GluR ϵ 2;⁶⁹ gli anticorpi anti-NR1/NR2 non sono stati determinati.

Ulteriori considerazioni e future ricerche

I progressi nello studio dei DNP sono talmente rapidi che i criteri clinici recentemente definiti già necessitano di essere ampliati. Ad esempio, la scoperta che SOX, una proteina correlata al microcitoma polmonare, è il bersaglio di anticorpi nel 65% dei pazienti con sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton associata a cancro fornisce un test potenziale per distinguere la sindrome miasteniforme di Lambert-Eaton paraneoplastica da quella non paraneoplastica.¹³⁴ Gli anticorpi anti-SOX sembrano avere lo stesso valore predittivo di una causa paraneoplastica quando vengono individuati in pazienti con encefalite limbica associata ad anticorpi contro i canali del potassio voltaggio-dipendenti.¹³⁵ Inoltre, sono recentemente stati identificati nuovi disturbi, come l'encefalite associata ad anticorpi contro gli eteromeri NR1/NR2 dei recettori NMDA. Poiché la sindrome associata è altamente prevedibile, può ora essere aggiunta all'elenco delle sindromi tipiche nei criteri indicati precedentemente.³⁸

Il trattamento dei DNP del SNC è impegnativo, soprattutto per i disturbi associati agli anticorpi contro gli antigeni intracellulari che probabilmente causano il danno neuronale attraverso meccanismi citotossici da cellule T. Una revisione di numerose serie di pazienti affetti da questi disturbi sottolinea i risultati deludenti dell'immunoterapia.^{34,93,99,100} Tuttavia, queste ampie casistiche sono state raccolte nel corso di molti anni, quando la diagnosi di DNP e dei tumori associati era ritardata, a differenza delle diagnosi precoci che si possono fare attualmente. Studi recenti, e la nostra esperienza, indicano che la combinazione di immunoglobuline endovenose o plasmaferesi con ciclofosfamide potrebbe essere efficace in alcuni casi.¹³⁶ Il ruolo del rituximab per questi disturbi è incerto; in uno studio, tre pazienti su nove con anticorpi anti-Hu o anti-Yo hanno presentato un certo miglioramento ed è pertanto giustificato un trial clinico.¹³⁷ L'uso di tacrolimo potrebbe indurre la down-regulation delle cellule T cdr2-specifiche nei pazienti con degenerazione cerebellare.²¹ Benché siano disponibili solo limitate informazioni, un paziente recentemente segnalato non è migliorato con tacrolimo⁷¹ e in un altro paziente gli effetti collaterali hanno peggiorato la già limitata qualità di vita (Dalmau J, dato non pubblicato).

Il limitato numero di pazienti con DNP che può essere visto in un'unica istituzione rende difficile l'individuazione di nuove sindromi. Tuttavia, le più rilevanti scoperte nel campo dei DNP derivano da osservazioni cli-

Strategia di ricerca e criteri di selezione

I riferimenti bibliografici per questa Rassegna sono stati identificati mediante ricerca su PubMed dal 1966 al dicembre 2007 con i termini "paraneoplastic", "cerebellar degeneration", "encephalitis", "limbic encephalitis", "opsoclonus", "cancer", "antibodies", "autoantigens".

Sono stati scelti solo lavori in inglese pubblicati su riviste con revisione tra pari. Gli articoli sono stati anche identificati attraverso ricerche negli archivi degli autori.

niche di pazienti con sintomi simili nei quali sono stati successivamente esaminati il siero e il liquor. Con questo approccio, le risposte immunitarie identificate mostrano un elevato grado di specificità sindromica e pertanto sono clinicamente rilevanti. Studi basati sullo screening su larga scala di siero o liquor utilizzando criteri clinici limitati di preselezione raramente producono anticorpi clinicamente rilevanti. Potrebbero essere utili nuovi metodi di individuazione degli anticorpi quando i risultati dei test standard risultano negativi. Nuovi approcci per individuare gli anticorpi diretti contro antigeni della superficie cellulare hanno permesso di dimostrare disturbi che sono effettivamente connessi agli anticorpi. Studi analoghi dovrebbero essere perseguiti in pazienti con opsoclonos ed encefalite autoimmune ed estesi ad altre sindromi poiché i pazienti con questi disturbi sono quelli che hanno più probabilità di trarre beneficio dall'immunoterapia.

Contributi degli autori

JD ha supervisionato l'articolo, eseguito la ricerca della letteratura e contribuito a scrivere la Rassegna, le tabelle e le figure. MRR ha contribuito alla stesura della Rassegna e delle tabelle.

Conflitti di interesse

Non abbiamo conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Ringraziamo Marc K. Rosenblum (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) per aver fornito le immagini incluse nella Figura 3. Questo lavoro è stato in parte finanziato da 2R56-CA-089054, RO1CA107192 (JD).

Bibliografia

- 1 Guichard MM A, Vignon G. La Polyradiculonéurite cancéreuse métastatique. *Le J Médecine de Lyon*, 1949; 197-207.
- 2 Guichard MM A, Cabanne F, Tommasi M, Fayolle J. Polyneuropathies in cancer patients and paraneoplastic polyneuropathies. *Lyon Médicale* 1956; 41: 309-29.
- 3 Antoine JC, Camdessanche JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
- 4 Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-18.
- 5 Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 598-603.
- 6 Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes affecting the nervous system. *Semin Oncol* 2006; 33: 270-98.
- 7 Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543-54.
- 8 Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies

- coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004; **56**: 715–19.
- 9 Viala K, Behin A, Maisonnobe T, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; published online Oct 30. DOI:10.1136/jnnp.2007.125930.
 - 10 Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer: a prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: 764–67.
 - 11 Buckley C, Vincent A. Autoimmune channelopathies. *Nat Clin Pract Neurol* 2005; **1**: 22–33.
 - 12 O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; **111**: 577–96.
 - 13 Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; **59**: 764–66.
 - 14 Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; **127**: 701–12.
 - 15 Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; **124**: 2417–26.
 - 16 Sillevs SP, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000; **342**: 21–27.
 - 17 Zuliani L, Sabater L, Saiz A, et al. Homer 3 autoimmunity in subacute idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology* 2007; **68**: 239–40.
 - 18 Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; **61**: 25–36.
 - 19 Manto MU, Laute MA, Aguera M, et al. Effects of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies associated with neurological diseases. *Ann Neurol* 2007; **61**: 544–51.
 - 20 Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, et al. Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 2005; **365**: 1406–11.
 - 21 Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000; **47**: 9–17.
 - 22 Benyahia B, Liblau R, Merle-Beral H, et al. Cell-mediated autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes with anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 1999; **45**: 162–67.
 - 23 Rousseau A, Benyahia B, Dalmau J, et al. T cell response to Hu-D peptides in patients with anti-Hu syndrome. *J Neurooncol* 2005; **71**: 231–36.
 - 24 Carpenter EL, Vance BA, Klein RS, et al. Functional analysis of CD8(+) T cell responses to the onconeural self protein cdr2 in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2007; published online Nov 28. DOI:10.1016/j.jneuroim.2007.10.014.
 - 25 Sutton IJ, Steele J, Savage CO, et al. An interferon-gamma ELISPOT and immunohistochemical investigation of cytotoxic T lymphocyte-mediated tumour immunity in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *J Neuroimmunol* 2004; **150**: 98–106.
 - 26 De Giorgio R, Bovara M, Barbara G, et al. Anti-HuD-induced neuronal apoptosis underlying paraneoplastic gut dysmotility. *Gastroenterology* 2003; **125**: 70–79.
 - 27 Tanaka K, Tanaka M, Igarashi S, et al. Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. 2. Passive transfer of murine mononuclear cells activated with recombinant Yo protein to paraneoplastic cerebellar degeneration lymphocytes in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; **97**: 101–05.
 - 28 Sillevs SM, Manley GT, Posner JB. Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 1995; **45**: 1873–78.
 - 29 Carpentier AF, Rosenfeld MR, Delattre JY, et al. DNA vaccination with HuD inhibits growth of a neuroblastoma in mice. *Clin Cancer Res* 1998; **4**: 2819–24.
 - 30 Pellkofer H, Schubart AS, Hoftberger R, et al. Modelling paraneoplastic CNS disease: T-cells specific for the onconeural antigen PNMA1 mediate autoimmune encephalomyelitis in the rat. *Brain* 2004; **127**: 1822–30.
 - 31 Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain* 1999; **122**: 27–39.
 - 32 Uchuya M, Graus F, Vega F, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 388–92.
 - 33 Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992; **42**: 536–40.
 - 34 Shams'ili S, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; **126**: 1409–18.
 - 35 Blumenthal DT, Salzman KL, Digre KB, et al. Early pathologic findings and long-term improvement in anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2006; **67**: 146–49.
 - 36 Bernal F, Graus F, Pifarre A, et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002; **103**: 509–15.
 - 37 Voltz R, Dalmau J, Posner JB, Rosenfeld MR. T-cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998; **51**: 1146–50.
 - 38 Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1135–40.
 - 39 Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia: FA Davis Company, 1995.
 - 40 Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 2004; **127**: 2331–38.
 - 41 Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R. Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 2004; **63**: 282–86.
 - 42 Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, et al. Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 2007; **68**: 900–05.
 - 43 Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997; **120**: 1279–300.
 - 44 Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; **42**: 1931–37.
 - 45 Dalmau J, Gonzalez RG, Lerwill MF. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 4-2007 – a 56-year-old woman with rapidly progressive vertigo and ataxia. *N Engl J Med* 2007; **356**: 612–20.
 - 46 Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, et al. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 2001; **50**: 339–48.
 - 47 Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; **49**: 146–54.
 - 48 de Andres C, Esquivel A, de Villoria JG, et al. Unusual magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid findings in paraneoplastic cerebellar degeneration: a sequential study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 562–63.
 - 49 Choi KD, Kim JS, Park SH, et al. Cerebellar hypermetabolism in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 525–28.
 - 50 Saiz A, Graus F, Dalmau J, et al. Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999; **46**: 774–77.
 - 51 Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001; **58**: 225–30.
 - 52 Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas MC. Stiff-person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology* 2006; **67**: 1068–70.

- 53 Giometto B, Marchiori GC, Nicolao P, et al. Subacute cerebellar degeneration with anti-Yo autoantibodies: immunohistochemical analysis of the immune reaction in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; **23**: 468-74.
- 54 Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; **91**: 519-25.
- 55 Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; **55**: 713-15.
- 56 Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology* 2003; **60**: 230-34.
- 57 Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 2000; **47**: 297-305.
- 58 Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; **50**: 301-11.
- 59 Bataller L, Sabater L, Saiz A, et al. Carbonic anhydrase-related protein VIII: autoantigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2004; **56**: 575-79.
- 60 Bataller L, Wade DF, Graus F, et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; **62**: 778-82.
- 61 Sabater L, Bataller L, Carpentier AF, et al. Protein kinase Cgamma autoimmunity in paraneoplastic cerebellar degeneration and non-small-cell lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 1359-62.
- 62 Storstein A, Knudsen A, Vedeler CA. Proteasome antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2005; **165**: 172-78.
- 63 Candler PM, Dale RC, Griffin S, et al. Post-streptococcal opsoclonus-myoclonus syndrome associated with anti-neuroleukin antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 507-12.
- 64 Deconinck N, Scailion M, Segers Vet al. Opsoclonus-myoclonus associated with celiac disease. *Pediatr Neurol* 2006; **34**: 312-14.
- 65 Bataller L, Rosenfeld MR, Graus F, et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2003; **53**: 347-53.
- 66 Sabater L, Gomez-Choco M, Saiz A, Graus F. BR serine/threonine kinase 2: a new autoantigen in paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neuroimmunol* 2005; **170**: 186-90.
- 67 Knudsen A, Bredholt G, Storstein A, et al. Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma. *Clin Exp Immunol* 2007; **149**: 16-22.
- 68 Tuzun E, Rossi JE, Karner SF, et al. Adenylate kinase 5 autoimmunity in treatment refractory limbic encephalitis. *J Neuroimmunol* 2007; **186**: 177-80.
- 69 Okamoto S, Hirano T, Takahashi Y, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor. *Intern Med* 2007; **46**: 1019-22.
- 70 Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 479-82.
- 71 Bradley WH, Dottino PR, Rahaman J. Paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma: case report with review of immune modulation. *Int J Gynecol Cancer* 2008; published online Jan 22. DOI:10.1111/j.1525-1438.2007.01173.x.
- 72 Widdess-Walsh P, Tavee JO, Schuele S, Stevens GH. Response to intravenous immunoglobulin in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2003; **63**: 187-90.
- 73 David YB, Warner E, Levitan M, et al. Autoimmune paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma patients treated with plasmapheresis and immunoglobulin: a case report. *Cancer* 1996; **78**: 2153-56.
- 74 Wong AM, Musallam S, Tomlinson RD, et al. Opsoclonus in three dimensions: oculographic, neuropathologic, and modelling correlates. *J Neurol Sci* 2001; **189**: 71-81.
- 75 Helmchen C, Rambold H, Sprenger A, et al. Cerebellar activation in opsoclonus: an fMRI study. *Neurology* 2003; **61**: 412-15.
- 76 Ridley A, Kennard C, Scholtz CL, et al. Ompause neurons in two cases of opsoclonus associated with oat cell carcinoma of the lung. *Brain* 1987; **110**: 1699-709.
- 77 Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007; **20**: 25-31.
- 78 Digre KB. Opsoclonus in adults: report of three cases and review of the literature. *Arch Neurol* 1986; **43**: 1165-75.
- 79 Luque FA, Furneaux HM, Ferziger R, et al. Anti-Ri: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus and breast cancer. *Ann Neurol* 1991; **29**: 241-51.
- 80 Sutton IJ, Barnett MH, Watson JD, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis and anti-Ri antibodies. *J Neurol* 2002; **249**: 1597-98.
- 81 Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003; **53**: 580-87.
- 82 Blaes F, Fuhlhuber V, Korfei M, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2005; **58**: 313-17.
- 83 Korfei M, Fuhlhuber V, Schmidt-Woll T, et al. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; **170**: 150-57.
- 84 Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; **28**: 585-93.
- 85 Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; **109**: 86-98.
- 86 Pranzatelli MR, Tate ED, Dukart WS, et al. Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: response to trazodone. *J Pediatr* 2005; **147**: 372-78.
- 87 Bataller L, Graus F, Saiz A, Vilchez JJ. Clinical outcome in adult onset idiopathic or paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *Brain* 2001; **124**: 437-43.
- 88 Erlich R, Morrison C, Kim B, et al. ANNA-2: an antibody associated with paraneoplastic opsoclonus in a patient with large-cell carcinoma of the lung with neuroendocrine features - correlation of clinical improvement with tumor response. *Cancer Invest* 2004; **22**: 257-61.
- 89 Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; **123**: 1481-94.
- 90 Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 1363-68.
- 91 Scheid R, Lincke T, Voltz R, et al. Serial 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1785-89.
- 92 Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; **128**: 1764-77.
- 93 Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; **124**: 1138-48.
- 94 Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; **127**: 1831-44.
- 95 Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; **49**: 214-21.
- 96 Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, et al. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; **62**: 1177-82.
- 97 Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; **13**: 261-71.
- 98 Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 381-85.

- 99 Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: a clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992; 71: 59-72.
- 100 Sillevs SP, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 745-53.
- 101 Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-28.
- 102 Mut M, Schiff D, Dalmau J. Paraneoplastic recurrent multifocal encephalitis presenting with epilepsy partialis continua. *J Neurooncol* 2005; 72: 63-66.
- 103 Shavit YB, Graus F, Probst A, et al. Epilepsia partialis continua: a new manifestation of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1999; 45: 255-58.
- 104 Kinirons P, O'Dwyer JP, Connolly S, Hutchinson M. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as lingual epilepsy partialis continua. *J Neurol* 2006; 253: 256-57.
- 105 Fadul CE, Stommel EW, Dragnev KH, et al. Focal paraneoplastic limbic encephalitis presenting as orgasmic epilepsy. *J Neurooncol* 2005; 72: 195-98.
- 106 Jacobs DA, Fung KM, Cook NM, et al. Complex partial status epilepticus associated with anti-Hu paraneoplastic syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 213: 77-82.
- 107 Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, et al. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina. *J Neurol Sci* 1993; 117: 215-23.
- 108 Vernino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002; 51: 625-30.
- 109 Ducray F, Roos-Weil R, Garcia PY, et al. Devic's syndrome-like phenotype associated with thymoma and anti-CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 325-27.
- 110 Antoine JC, Honnorat J, Anterion CT, et al. Limbic encephalitis and immunological perturbations in two patients with thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 706-10.
- 111 Muehlschlegel S, Okun MS, Foote KD, et al. Paraneoplastic chorea with leukoencephalopathy presenting with obsessive-compulsive and behavioral disorder. *Mov Disord* 2005; 20: 1523-27.
- 112 Compta Y, Iranzo A, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and narcoleptic features in anti-Ma2-associated encephalitis. *Sleep* 2007; 30: 767-69.
- 113 Overeem S, Dalmau J, Bataller L, et al. Hypocretin-1 CSF levels in anti-Ma2 associated encephalitis. *Neurology* 2004; 62: 138-40.
- 114 Matsumoto L, Yamamoto T, Higashihara M, et al. Severe hypokinesia caused by paraneoplastic anti-Ma2 encephalitis associated with bilateral intratubular germ-cell neoplasm of the testes. *Mov Disord* 2007; 22: 728-31.
- 115 Castle J, Sakonju A, Dalmau J, Newman-Toker DE. Anti-Ma2-associated encephalitis with normal FDG-PET: a case of pseudo-Whipple's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 566-72.
- 116 Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: twenty-two newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; published online Jan 25. DOI: 10.1136/jnnp.2007.118588.
- 117 Sahashi K, Sakai K, Mano K, Hirose G. Anti-Ma2 antibody related paraneoplastic limbic/brain stem encephalitis associated with breast cancer expressing Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1332-35.
- 118 Rojas-Marcos I, Graus F, Sanz G, et al. Hypersomnia as presenting symptom of anti-Ma2-associated encephalitis: case study. *Neurooncol* 2007; 9: 75-77.
- 119 Pruss H, Voltz R, Gelderblom H, et al. Spontaneous remission of anti-Ma associated paraneoplastic mesodiencephalic and brainstem encephalitis. *J Neurol* 2008; published online Jan 20. DOI:10.1007/s00415-008-0573-8.
- 120 Iranzo A, Graus F, Clover L, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 178-81.
- 121 Jacob S, Irani SR, Rajabally YA, et al. Hypothermia in VGKC antibody-associated limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 202-04.
- 122 Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K+ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; 129: 1570-84.
- 123 Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003; 54: 530-33.
- 124 Jarius S, Hoffmann L, Clover L, et al. CSF findings in patients with voltage-gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 2007; published online Dec 6. DOI:10.1016/j.jns.2007.11.004.
- 125 Majoie HJ, De Baets M, Renier W, et al. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 71: 135-41.
- 126 Antozzi C, Binelli S, Frassonni C, et al. Immunotherapy responsive startle with antibodies to voltage-gated potassium channels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1281-90.
- 127 Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 324-26.
- 128 Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 291-96.
- 129 Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11.
- 130 Shimazaki H, Ando Y, Nakano I, Dalmau J. Reversible limbic encephalitis with antibodies against the membranes of neurones of the hippocampus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 324-25.
- 131 Novillo-Lopez ME, Rossi JE, Dalmau J, Masjuan J. Treatment-responsive subacute limbic encephalitis and NMDA receptor antibodies in a man. *Neurology* 2008; 70: 728-29.
- 132 Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies and cell-mediated autoimmunity to NMDA-type GluRepsilon2 in patients with Rasmussen's encephalitis and chronic progressive epilepsy partialis continua. *Epilepsia* 2005; 46: 152-58.
- 133 Dambinova SA, Khounteev GA, Izykenova GA, et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem* 2003; 49: 1752-62.
- 134 Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2007; published online Nov 21. DOI:10.1212/01.wnl.0000281663.81079.24.
- 135 Zuliani L, Saiz A, Tavolato B, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies: value of anti-glial nuclear antibodies in identifying the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 204-05.
- 136 Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, et al. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neurooncol* 2004; 6: 55-62.
- 137 Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW, et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006; 253: 16-20.

ECMCONSULT 

Articolo accreditato per corso di formazione a distanza (FAD)
6 crediti (totali per 4 articoli)

Gestione dell'ipotensione ortostatica neurogena: aggiornamento

Phillip A Low, Wolfgang Singer

Lancet Neurol 2008; 7: 451-58
Department of Neurology,
Mayo Clinic Rochester, MN,
USA (P A Low MD, W Singer MD)

Corrispondenza:
Phillip A Low, Mayo Clinic,
200 First Street SW, Rochester
MN 55905, USA
low@mayo.edu

L'ipotensione ortostatica (IO) è comune negli anziani e nei pazienti con disturbi come il diabete e la malattia di Parkinson. È importante classificare la gravità della IO e il suo effetto sulla qualità della vita del paziente. I sintomi variano con lo stress ortostatico e si dovrebbero riconoscere sintomi subdoli come stanchezza e compromissione cognitiva. Il trattamento farmacologico standard della IO è efficace, ma peggiora l'ipertensione clinostatica, mentre la piridostigmina migliora la IO lievemente, ma in maniera significativa senza peggiorare l'ipertensione clinostatica. Poiché lo stress ortostatico varia da momento a momento e il trattamento farmacologico è subottimale, il trattamento farmacologico della IO deve essere combinato con approcci non farmacologici, come la compressione dei letti venosi di capacitanza, l'uso di contromanovre fisiche e il trattamento intermittente con boli di acqua.

Introduzione

L'ipotensione ortostatica (IO) o ipotensione posturale è comune negli anziani e nei pazienti con patologie la cui incidenza aumenta con l'età. La IO neurogena può manifestarsi secondariamente a una neuropatia (ad es., correlata a diabete o a una malattia autoimmune) o a una patologia del sistema nervoso centrale (ad es., malattia di Parkinson o atrofia multisistemica). Questo aggiorna-

mento verterà su tre aree: i recenti progressi nel trattamento farmacologico della IO, ponendo l'accento sui farmaci che si sono clinicamente dimostrati efficaci; accoppiamento dei trattamenti farmacologici con quelli non farmacologici per migliorare la pressione arteriosa ortostatica perché la IO varia con lo stress ortostatico; trattamento della IO orientato sul paziente.

Una definizione concordata della IO è una riduzione della pressione arteriosa sistolica di almeno 20 mmHg o della pressione diastolica di almeno 10 mmHg entro 3 minuti dal raggiungimento della posizione ortostatica.¹ Come alternativa è accettato l'uso del tilt table reclinato di almeno 60°. La IO può essere sintomatica o asintomatica; se il paziente presenta sintomi che non sono conclusivi di IO, si devono eseguire misurazioni ripetute della pressione arteriosa o si deve valutare la funzionalità del sistema nervoso autonomo. I valori di screening scelti per definire la IO sono ragionevoli, ma sono associati a un tasso del 5% di falsi positivi; una caduta di 30 mmHg della pressione arteriosa sistolica ridurrebbe la frequenza di falsi positivi all'1%.²

I progressi in campo terapeutico hanno posto l'accento sull'importanza di un approccio quantitativo alla classificazione dell'intolleranza ortostatica. Si può generare una scala di classificazione formale (Riquadro 1)^{3,4} in base alla frequenza e alla gravità dei sintomi, alla durata dell'ortostatismo prima dell'insorgenza dei sintomi, all'influenza sulle attività della vita quotidiana e alla pressione arteriosa. Un paziente con una IO di classe I potrebbe non aver necessità di un trattamento farmacologico, mentre un paziente con una IO di classe III o IV avrà bisogno di una terapia aggressiva. Per monitorare il decorso e la gravità della IO o la risposta alla terapia, queste singole componenti possono essere classificate numericamente con un punteggio dell'ipotensione ortostatica auto-somministrato dal paziente (Riquadro 2).⁵ Questo schema di punteggio validato è stato derivato dal profilo dei sintomi autonomici^{6,7} e si correla bene alla gravità e alla distribuzione della disautonomia. Valuta la frequenza, la gravità e la risposta agli stress ortostatici, l'interferenza

Riquadro 1: Classificazione dei sintomi dell'intolleranza ortostatica

Classe I

I sintomi ortostatici sono infrequenti, incostanti o presenti solo in condizioni di aumentato stress ortostatico

Tempo di ortostatismo tipicamente ≥ 15 min

Attività della vita quotidiana non limitate

Gli indici di pressione arteriosa potrebbero o meno essere anomali

Classe II

I sintomi ortostatici si sviluppano almeno una volta alla settimana. I sintomi ortostatici comunemente si sviluppano con lo stress ortostatico

Tempo di ortostatismo ≥ 5 min nella maggior parte delle occasioni

Alcune limitazioni nelle attività della vita quotidiana

Alcune modificazioni degli indici cardiovascolari, quali IO, riduzione della pressione pulsatoria $\geq 50\%$ o eccessive oscillazioni della pressione arteriosa

Classe III

I sintomi ortostatici si sviluppano nella maggior parte delle occasioni e sono regolarmente indotti dagli stress ortostatici

Tempo di ortostatismo ≥ 1 min nella maggior parte delle occasioni

Marcata limitazione nelle attività della vita quotidiana

IO $\geq 50\%$ del tempo, registrata in giorni differenti

Classe IV

Sintomi ortostatici costantemente presenti

Tempo di ortostatismo < 1 min nella maggior parte delle occasioni

Grave disabilità; costretto a letto o sulla sedia a rotelle a causa dell'intolleranza ortostatica. La sincope o la presincope sono comuni se il paziente tenta di alzarsi

La IO è costantemente presente

Da Low e colleghi.⁴

con le attività della vita quotidiana e il tempo di permanenza in ortostatismo⁵ e genera un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 20 (sintomi o disfunzione massimi; Riquadro 2). Questa scala rappresenta una modalità pratica per monitorare lo stato della IO e la risposta alla terapia. Sebbene queste scale siano facoltative, è importante documentare la gravità dei sintomi, la loro relazione con lo stress ortostatico e l'influenza della IO sulle attività della vita quotidiana e sul tempo di permanenza in ortostatismo.

La prevalenza di IO è elevata e si correla con l'età. La maggior parte delle stime in gruppi trasversali di individui di età pari o superiore a 65 anni indica tassi di prevalenza del 5-30%,⁸⁻¹¹ a seconda della definizione della IO, della definizione della popolazione (ad es., per età o per livello di istituzione), della tipologia di popolazione (ad es., sani o gruppi selezionati), del ruolo dei farmaci e dell'entità dello stress ortostatico. L'insorgenza di IO è ancora più elevata nei pazienti con disautonomia, come nella malattia di Parkinson, nell'atrofia multisistemica e nelle neuropatie disautonomiche.¹²⁻¹⁶

Manifestazioni cliniche

La IO è di solito asintomatica, sebbene la maggior parte dei pazienti con IO asintomatica abbia lievi sintomi in condizioni di maggiore stress ortostatico, come dopo un pasto, in presenza di aumento della temperatura ambientale o dopo sforzo. È comune un lieve senso di stordimento, come atteso, ma molti pazienti hanno sintomi più lievi, come stanchezza o difficoltà di concentrazione e pensiero.¹⁷ Nei pazienti di età superiore a 70 anni, questi problemi potrebbero costituire i sintomi più comuni e, benché lievi, potrebbero compromettere gravemente la qualità della vita. Le palpitazioni, il tremore, l'ansia e la nausea sono sintomi di iperattività autonoma e si verificano nei pazienti con IO che hanno solo una parziale alterazione del sistema nervoso autonomo, come tipicamente si osserva nelle neuropatie autonome e nei pazienti più giovani.¹⁷

I sintomi sono in genere peggiori di prima mattina, dopo i pasti, nel corso di un aumento della temperatura interna, durante una prolungata permanenza in ortostatismo e durante lo svolgimento di attività. In molti pazienti, la gravità della IO al mattino è correlata alla diuresi notturna.¹⁸ Il peggioramento postprandiale della IO è comune, si verifica entro 30 minuti dal pasto e dura circa 1 ora. Paradossalmente, tale peggioramento potrebbe non verificarsi nella disautonomia in fase avanzata, quando il letto splancnico-mesenterico non può più presentare vasodilatazione dopo il pasto.¹⁹ I pazienti comunemente riconoscono di avere più sintomi dopo un bagno caldo, dopo essere rimasti un po' di tempo in una vasca calda o durante una giornata calda. Infatti, qualsiasi stress che causi vasodilatazione cutanea peggiora i sintomi. I pazienti che si alzano in piena notte da un letto caldo sono vasodilatati e hanno una IO più grave di quando si alzano da un ambiente più freddo; analogamente, a causa

Riquadro 2: Punteggio dei sintomi ortostatici

Il paziente viene istruito a selezionare la risposta appropriata.

Frequenza dei sintomi ortostatici

- 0 Non ho mai o solo raramente sintomi ortostatici quando mi alzo
- 1 Talvolta ho sintomi ortostatici quando mi alzo
- 2 Spesso ho sintomi ortostatici quando mi alzo
- 3 Di solito ho sintomi ortostatici quando mi alzo
- 4 Ho sempre sintomi ortostatici quando mi alzo

Gravità dei sintomi ortostatici

- 0 Non ho mai sintomi ortostatici quando mi alzo
- 1 Ho lievi sintomi ortostatici quando mi alzo
- 2 Ho moderati sintomi ortostatici quando mi alzo e talvolta devo sedermi per avvertire sollievo
- 3 Ho gravi sintomi ortostatici quando mi alzo e spesso devo sedermi per avvertire sollievo
- 4 Ho gravi sintomi ortostatici quando mi alzo e svengo sempre se non mi siedo

Condizioni nelle quali si manifestano i sintomi ortostatici

- 0 Non ho mai o ho raramente sintomi ortostatici in qualsiasi condizione
- 1 Talvolta ho sintomi ortostatici in certe condizioni, come quando rimango a lungo in piedi, mangio, faccio esercizio (ad es., cammino) o mi espongo al caldo (ad es., una giornata calda, un bagno o una doccia caldi)
- 2 Spesso ho sintomi ortostatici in certe condizioni, come quando rimango a lungo in piedi, mangio, faccio esercizio (ad es., cammino) o mi espongo al caldo (ad es., una giornata calda, un bagno o una doccia caldi)
- 3 Di solito ho sintomi ortostatici in certe condizioni, come quando rimango a lungo in piedi, mangio, faccio esercizio (ad es., cammino) o mi espongo al caldo (ad es., una giornata calda, un bagno o una doccia caldi)
- 4 Ho sempre sintomi ortostatici quando mi alzo; le specifiche condizioni non hanno importanza

Attività della vita quotidiana

- 0 I miei sintomi ortostatici non interferiscono con le attività della vita quotidiana (ad es., lavoro, gestione della casa, vestirmi, fare il bagno)
- 1 I miei sintomi ortostatici interferiscono lievemente con le attività della vita quotidiana (ad es., lavoro, gestione della casa, vestirmi, fare il bagno)
- 2 I miei sintomi ortostatici interferiscono moderatamente con le attività della vita quotidiana (ad es., lavoro, gestione della casa, vestirmi, fare il bagno)
- 3 I miei sintomi ortostatici interferiscono gravemente con le attività della vita quotidiana (ad es., lavoro, gestione della casa, vestirmi, fare il bagno)
- 4 I miei sintomi ortostatici interferiscono gravemente con le attività della vita quotidiana (ad es., lavoro, gestione della casa, vestirmi, fare il bagno). Sono costretto a letto o sulla sedia a rotelle a causa dei miei sintomi

Tempo di permanenza in piedi

- 0 Nella maggior parte delle occasioni, posso rimanere in piedi quanto è necessario senza presentare sintomi ortostatici
- 1 Nella maggior parte delle occasioni, posso rimanere in piedi per più di 15 minuti prima di presentare sintomi ortostatici
- 2 Nella maggior parte delle occasioni, posso rimanere in piedi 5-14 minuti prima di presentare sintomi ortostatici
- 3 Nella maggior parte delle occasioni, posso rimanere in piedi 1-4 minuti prima di presentare sintomi ortostatici
- 4 Nella maggior parte delle occasioni, posso rimanere in piedi meno di 1 minuto prima di presentare sintomi ortostatici

Da Schrezenmaier e colleghi.⁵

della vasodilatazione i sintomi possono essere peggiori dopo l'assunzione di bevande alcoliche. Con un'attività fisica sufficiente a causare vasodilatazione muscolare, la IO è anche peggiore a causa dell'ipoperfusione cerebrale. Quando la IO è grave e prolungata, si verifica una sincope. Tuttavia, la sincope è meno comune dopo la diagnosi perché i pazienti imparano a riconoscere i sintomi di IO e ad adottare misure correttive.

Fisiopatologia e patogenesi

Il mantenimento della normotensione posturale senza un eccessivo aumento della frequenza cardiaca dipende da un adeguato volume ematico e dall'integrazione di molti riflessi e sistemi umorali e di diversi letti vascolari fondamentali, tra cui i letti vascolari dei muscoli striati, splanchnico-mesenterici e cerebrovascolari.

L'ipovolemia causa regolarmente IO, anche se i riflessi vascolari sono integri. L'ipovolemia può anche essere relativa; ad esempio, la denervazione diminuisce il tono vascolare e aumenta la capacità vascolare e un paziente con insufficienza del segnale mediato dalla noradrenalina avrà un'ipovolemia relativa, anche se il suo volume plasmatico è normale. Questi pazienti possono migliorare l'intolleranza ortostatica se il loro volume plasmatico è aumentato; ne consegue l'importanza dell'espansione del volume nel trattamento della IO. Anche una ridotta massa eritrocitaria o l'anemia normocromica normocitica in presenza di una disautonomia cronica può aggravare la IO. La correzione dell'anemia con eritropoietina migliora l'intolleranza ortostatica.^{20,21}

Due serie di baroriflessi, i baroriflessi arteriosi (o ad alta pressione) e quelli venosi (o bassa pressione), sono

i principali responsabili del riflesso di controllo della pressione arteriosa e della circolazione (Figura 1). Quando la pressione pulsatoria o la pressione arteriosa media cade, i barocettori arteriosi nel seno carotideo e nell'arco aortico non scaricano.²² L'informazione afferente dal seno carotideo viaggia attraverso il nervo glossofaringeo e quella dall'arco aortico viaggia attraverso il nervo vago al nucleo del tratto solitario; da questa struttura, una via polisinaptica cardiovagale si porta al nucleo ambiguo e al nucleo motore dorsale del vago e da qui, con il nervo vago, raggiunge il nodo senoatriale. La funzione del sistema simpatico è regolata attraverso il bulbo ventrolaterale rostrale alle colonne intermediolaterali del midollo toracico fornendo l'innervazione simpatica al cuore e alle arteriole e venule periferiche.²³

I barocettori a bassa pressione sono attivati dalla riduzione della pressione venosa centrale (cioè, rispondono alle variazioni di volume). I recettori cardiopolmonari nel cuore e nei polmoni inviano afferenze vagali per lo più non mielinizzate al nucleo del tratto solitario; le vie centrali ed efferenti sono identiche a quelle dei barocettori arteriosi. L'alterata funzione del baroriflesso, soprattutto se sono interessate le efferenze simpatiche, spesso risulta nella triade IO, ipertensione supina e perdita della capacità omeostatica di variare la pressione arteriosa; di conseguenza, la pressione arteriosa è più elevata di notte che di giorno.

Il letto vascolare di capacitanza splanchnico-mesenterico è un sistema a grande volume e bassa resistenza che costituisce il 25-30% del volume ematico totale.²⁴ Disponiamo di molte evidenze cliniche e sperimentali che sostengono l'importanza di questo letto vascolare e del rilascio sanguigno splanchnico per il mantenimento della normotensione posturale. A differenza delle vene dei muscoli, quelle splanchniche hanno abbondante muscolatura liscia e una ricca innervazione simpatica, in gran parte originante dal nervo grande splanchnico. Questo nervo ha il suo corpo cellulare nelle colonne intermediolaterali (soprattutto T4-T9) ed entra in contatto sinaptico con il ganglio celiaco, da dove le fibre adrenergiche postgangliari raggiungono le cellule effettrici. Il letto vascolare di capacitanza mesenterico è responsivo ai riflessi pressori arteriosi e venosi e la vasocostrizione delle vene splanchniche è mediata dai recettori α -adrenergici.²⁵

La IO si verifica regolarmente dopo neurectomia bilaterale splanchnica, ma non dopo simpatectomia lombare bilaterale o denervazione cardiaca isolata.^{26,27} Nei pazienti con lesioni del midollo spinale complete, l'ipotensione posturale diventa più marcata quando è interessato il rilascio splanchnico (quando il danno è al di sopra di T6). Nei pazienti con neuropatia diabetica sono state trovate anomalie nel rilascio splanchnico mediato dal sistema nervoso autonomo; in questa patologia, la presenza di demielinizzazione e perdita di assoni indica l'interessamento delle fibre preganglionari.²⁸

La vasoregolazione cerebrale è importante per garantire un flusso ematico adeguato e stabile all'encefalo,

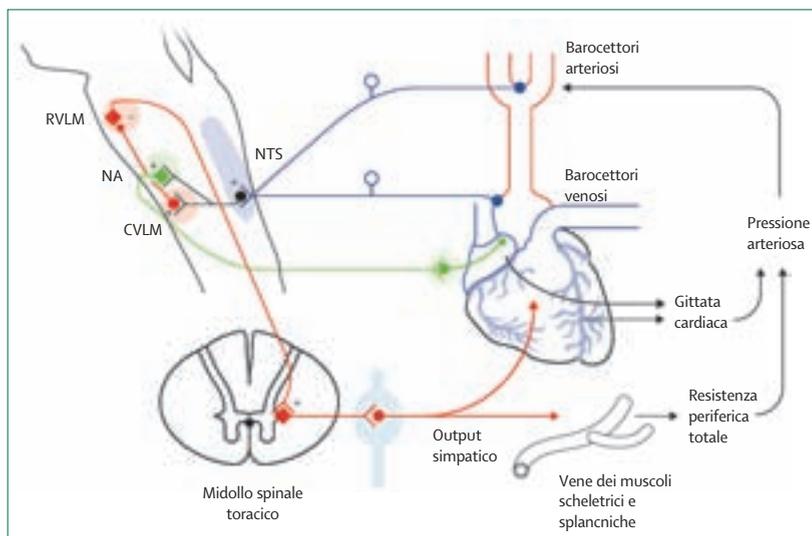


Figura 1: I baroriflessi

Le afferenze dei barocettori (blu scuro) formano sinapsi a livello del nucleo del tratto solitario (NTS). La via del baroriflesso vagale (verde) corre dal NTS al nucleo ambiguo (NA) e invia efferenze al nodo senoatriale (SA). La via del baroriflesso adrenergico (rossa) corre dal NTS al bulbo ventrolaterale caudale (CVLM) e da lì al bulbo ventrolaterale rostrale (RVLM). La via adrenergica continua con le efferenze simpatiche dal RVLM alle colonne intermediolaterali del midollo spinale toracico e da lì ai gangli autonomici e al cuore, alle arteriole e alle venule.

nonostante le variazioni della pressione arteriosa sistemica (autoregolazione).²⁹ All'interno di un range di pressione arteriosa media di circa 50-150 mmHg, un cambiamento della pressione arteriosa si traduce in un cambiamento non significativo della perfusione cerebrale. Studi su pazienti con IO³⁰⁻³² hanno dimostrato un'estensione del range di autoregolazione sia ai limiti inferiori sia a quelli superiori, per cui la perfusione cerebrale rimane relativamente costante quando il paziente è in posizione supina (quando si potrebbe sviluppare ipertensione supina) e in risposta al passaggio in ortostatismo (quando insorge IO), da cui la comune assenza di sintomi.

Trattamento

Vi sono quattro obiettivi interdipendenti nel trattamento della IO: migliorare la pressione arteriosa ortostatica senza eccessiva ipertensione supina; migliorare l'autonomia nel mantenimento della stazione eretta; alleviare i sintomi ortostatici e migliorare la capacità del paziente di svolgere attività ortostatiche nella vita quotidiana.

È sempre possibile alleviare i sintomi della IO, ma è difficile farlo senza indurre un'inaccettabile ipertensione clinostatica perché i pazienti con disautonomia generalizzata hanno un'alterazione dei baroriflessi e comunemente presentano una perdita della regolazione della pressione arteriosa in relazione ai cambi posturali. I pazienti con IO neurogena hanno maggiori fluttuazioni della pressione arteriosa rispetto alle persone senza IO (a causa della perdita dei baroriflessi o dei nervi tampone) e comunemente presentano un'ipertensione quando assumono la posizione supina. Un obiettivo concreto è un regime che allevi i sintomi per la maggior parte della giornata mantenendo una pressione arteriosa clinostatica che non superi i 180/110 mmHg (questo valore è accettabile perché ai pazienti viene insegnato a non rimanere coricati in posizione orizzontale). Con i recenti progressi terapeutici, come il maggiore uso della piridostigmina, è diventato più facile controllare in modo soddisfacente la pressione arteriosa nella IO senza aggravare l'ipertensione clinostatica.

I pazienti con IO asintomatica non richiedono alcun trattamento. Tuttavia, tale affermazione deve tenere conto del fatto che la maggior parte dei pazienti con IO prima o dopo svilupperà i sintomi. Lo stress ortostatico può essere rappresentato dall'ora mattutina, da un pasto, da un aumento della temperatura interna, dall'attività fisica o da una ridotta assunzione di sale o di liquidi. I pazienti più anziani potrebbero diventare sintomatici dopo un periodo di riposo a letto o dopo aver iniziato particolari farmaci. Sono frequentemente coinvolti i diuretici, gli antagonisti dei recettori α -adrenergici per il trattamento dell'ipertrofia prostatica, i farmaci antipertensivi e i calcio antagonisti. Anche l'insulina, la levodopa e gli antidepressivi triciclici possono provocare vasodilatazione e IO in pazienti predisposti.

Trattamento non farmacologico

Il trattamento farmacologico da solo non è mai sufficiente perché lo stress ortostatico varia in relazione ai differenti contesti, tra cui l'ora del giorno, i pasti, la temperatura ambientale e la posizione del corpo. L'educazione dei pazienti è di fondamentale importanza. Il paziente deve essere informato in termini semplici sul mantenimento della normotensione posturale e sulle sue implicazioni pratiche (importanza del volume ematico, del pooling venoso, della contrazione muscolare e dell'educazione posturale). Occorre che i pazienti siano consapevoli dello stress ortostatico e ne capiscano i meccanismi.

Tutti i pazienti con IO neurogena necessitano del trattamento standard della IO, che mira a espandere il volume ematico; i farmaci vasocostrittori sono inefficaci quando il volume plasmatico è notevolmente ridotto. È fondamentale l'assunzione di liquidi (1,25-2,50 l/die), spesso trascurata dagli anziani. È anche essenziale l'aggiunta di sale. La maggior parte dei pazienti preferisce aggiungere sale ai pasti, ma alcuni preferiscono usare compresse di sale (ad es., compresse da 0,5 g o 1,0 g). Molti pazienti con scarso controllo della IO hanno un insufficiente apporto di sale. Ciò può essere verificato controllando la concentrazione urinaria di sodio nelle 24 ore: i pazienti con un valore al di sotto di 170 mmol possono essere trattati con un supplemento di 1-2 g di sodio tre volte al giorno, controllando il peso, i sintomi e le concentrazioni di sodio urinario 1-2 settimane dopo.³³

La testata del letto del paziente dovrebbe essere alzata di 10 centimetri per ridurre la nicturia e gli effetti dell'ipertensione clinostatica. Durante il giorno, si dovrebbe mantenere un adeguato stress ortostatico. Nei pazienti con IO che si sollevano ripetutamente, la IO si attenua progressivamente; ciò potrebbe essere dovuto al fatto che l'ortostatismo può causare stravasamento di plasma intorno alle vene, fornendo un bracciale vascolare che aumenta il tono venomotorio.

In alcuni pazienti, l'uso di calze compressive che coprono il corpo migliora la IO e i sintomi associati. Le calze elastiche determinano una compressione dei letti venosi di capacità, anche se devono essere ben aderenti e indossate prima che il paziente si alzi; gli svantaggi di queste misure sono la difficoltà di indossarle e il disagio quando fa caldo. Le calze su misura Jobst sono particolarmente utili, ma in genere i pazienti preferiscono la fascia addominale, che fornisce un beneficio pari a due terzi di quello fornito dalle calze Jobst complete, abbinate alle calze elastiche.³⁴

Il trattamento con un bolo di acqua è utile per la gestione dei disturbi che insorgono in ortostatismo. Il paziente beve in rapida successione due bicchieri da 250 ml di acqua: in tal modo, si induce un aumento della pressione arteriosa sistolica ortostatica di oltre 20 mmHg per circa 2 ore.^{35,36} Il meccanismo coinvolge l'attivazione dei neuroni adrenergici simpatici; le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina aumentano e l'effetto può essere abolito dal trimetafano.³⁶

Le contromanovre fisiche possono contribuire a prolungare il tempo in cui il paziente riesce a rimanere in posizione verticale. Queste manovre includono il sollevamento sulle dita dei piedi, l'incrociamiento degli arti inferiori, la contrazione muscolare delle cosce e la flessione del tronco (Figura 2), con conseguenti riduzione della capacità venosa e aumento delle resistenze perife-

riche totali.^{37,38} Vi è un effetto di biofeedback da allenamento, per cui il paziente può migliorare i risultati sulla pressione arteriosa eseguendo le manovre in corso di registrazione continua della pressione arteriosa.^{37,38}

Trattamento farmacologico

Il trattamento farmacologico è una parte importante del regime terapeutico globale e, se ben utilizzato, permette di migliorare notevolmente il controllo della pressione arteriosa.³⁹ La midodrina, che è stata approvata per il trattamento della IO in alcuni Paesi europei, è il solo farmaco approvato dalla Food and Drug Administration statunitense per il trattamento della IO; altri farmaci sono utilizzati *off-label* negli USA.

Midodrina

L'unico farmaco che si è dimostrato in grado di migliorare i sintomi della IO in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo è la midodrina,⁴⁰ un agonista diretto dei recettori α_1 -adrenergici. La minima dose efficace è 5 mg, ma la maggior parte dei pazienti risponde meglio a 10 mg. La midodrina agisce dopo 0,5-1,0 ore dall'assunzione e l'effetto dura 2-4 ore; questi tempi corrispondono alle concentrazioni ematiche di picco rispettivamente del profarmaco, midodrina, e del suo metabolita attivo, desglimidodrina.⁴⁰ Nei pazienti in cui la durata di azione del farmaco è inferiore a 4 ore si possono migliorare i risultati aumentando la frequenza di somministrazione (ogni 3 ore) durante il periodo di massimo stress ortostatico, al fine di evitare oscillazioni tra ipotensione grave e ipertensione. I principali effetti indesiderati sono l'ipertensione clinostatica, le parestesie (compreso un fastidioso formicolio al cuoio capelluto) e l'orripilazione. In uno studio in doppio cieco,⁴¹ abbiamo dimostrato che la midodrina migliora in modo dose-dipendente la pressione arteriosa ortostatica, ma purtroppo ha un effetto ancora maggiore sulla pressione arteriosa clinostatica. Questo effetto è un'importante limitazione all'uso della midodrina perché l'alterazione dei baroriflessi è costantemente associata a ipertensione clinostatica. Le linee guida per l'uso della midodrina sono diventate relativamente standardizzate: viene consigliato ai pazienti di assumere il farmaco prima di alzarsi dal letto, prima di pranzare e a metà del pomeriggio. I pazienti sono invitati a non utilizzare il farmaco dopo le 18 per evitare l'ipertensione clinostatica. Si consiglia inoltre di saltare una dose se la pressione arteriosa in posizione supina o seduta è 180/110 mmHg o maggiore.

Piridostigmina

Nella ricerca di un modo per migliorare la IO mantenendo l'ipertensione clinostatica a valori minimi, abbiamo cercato un approccio farmacologico brillante. La ridotta scarica dei baroriflessi si verifica soprattutto in posizione eretta ed è trascurabile quando il paziente è in posizione supina. La neurotrasmissione nei gangli autonomici è mediata dall'acetilcolina, che è rapidamente idro-

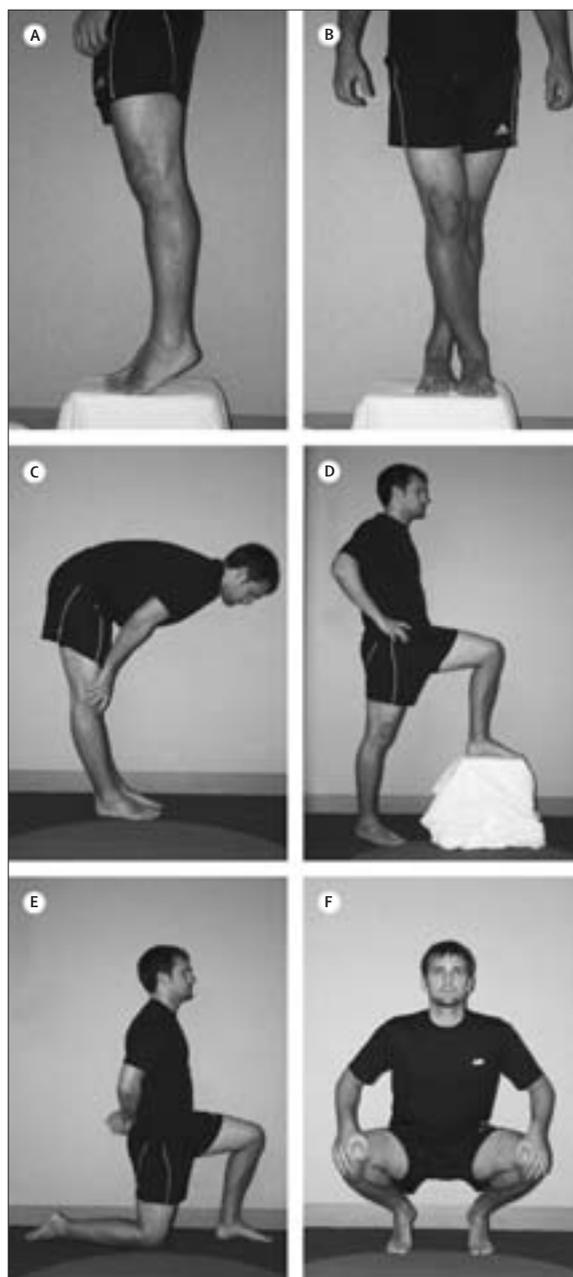


Figura 2: Alcune manovre fisiche che possono aumentare la pressione arteriosa ortostatica

(A) Sollevamento sulla punta di piedi. (B) Incrociamiento degli arti inferiori. (C) Piegamento in avanti. (D) Step up. (E) Genuflessione-contrazione. (F) Accosciamento.

lizzata dall'acetilcolinesterasi. Riteniamo che, poiché la piridostigmina, un inibitore della colinesterasi, migliora la trasmissione gangliare soprattutto quando il paziente è in ortostatismo, questo farmaco dovrebbe aumentare il traffico gangliare in proporzione alla misura dello stress ortostatico; di conseguenza, dovrebbe aumentare la pressione arteriosa ortostatica senza peggiorare la pressione arteriosa clinostatica. Abbiamo testato questa ipotesi in uno studio in aperto su 15 pazienti con IO neurogena: 60 mg di piridostigmina hanno migliorato la IO, le resistenze periferiche totali e i sintomi ortostatici senza aggravare l'ipertensione supina.⁴² A questo studio ne è seguito un altro in doppio cieco, randomizzato, cross-over in quattro modalità sulla piridostigmina nel trattamento di 58 pazienti ricoverati con IO neurogena.⁴³ L'endpoint primario, in base ai risultati dello studio in aperto, era il miglioramento della pressione diastolica in ortostatismo. La piridostigmina da sola o in combinazione con 5 mg di midodrina ha notevolmente migliorato questo endpoint senza aumentare la pressione arteriosa clinostatica (Figura 3) e i sintomi ortostatici sono migliorati proporzionalmente al miglioramento della pressione arteriosa ortostatica (Figura 4).

Qual è il ruolo del piridostigmina nella gestione della IO? La principale limitazione del farmaco è che aumenta solo lievemente la pressione arteriosa (Figura 3). Per i pazienti con IO lieve la piridostigmina da sola è sufficiente. La dose iniziale è di 30 mg due o tre volte al giorno e può essere gradualmente aumentata a 60 mg tre volte al giorno. La sua efficacia può essere migliorata, senza comparsa di ipertensione clinostatica, combinando ogni dose di piridostigmina con 5 mg di midodrina.⁴³ Quando è stata raggiunta le dose piena, alcuni pazienti preferiscono utilizzare la piridostigmina a rilascio prolungato di 180 mg che si assume una volta al giorno. I principali effetti collaterali sono legati alla disfunzione del sistema colinergico (ad es., coliche addominali e diarrea).

Altri farmaci

La droxidopa (nota anche come *L-threo*-3,4 diidrossifenilserina o L-DOPS) è in fase di studio per il trattamento della IO neurogena e sembra migliorare la IO.⁴⁴⁻⁴⁶ Vi è molto interesse per la possibilità che il farmaco migliori la IO inducendo una minore ipertensione clinostatica rispetto ai farmaci standard come la midodrina. Fondamentale per questa discussione è il sito di azione del farmaco: se il suo ruolo primario fosse quello di ripristinare la funzione degli assoni adrenergici postgangliari, la liberazione di noradrenalina indotta dalla droxidopa dovrebbe essere proporzionale al traffico ganglionare e tradursi in minore ipertensione clinostatica. La droxidopa sembra migliorare la IO anche nel caso in cui vi sia una grave perdita di fibre postgangliari (come nell'insufficienza autonoma pura) e viene ipotizzata un'azione extraneurale;⁴⁴ studi farmacocinetici clinici suggeriscono una modalità di azione sia extraneuronale sia neuronale.⁴⁷ Sembra che la droxidopa aumenti la pressione

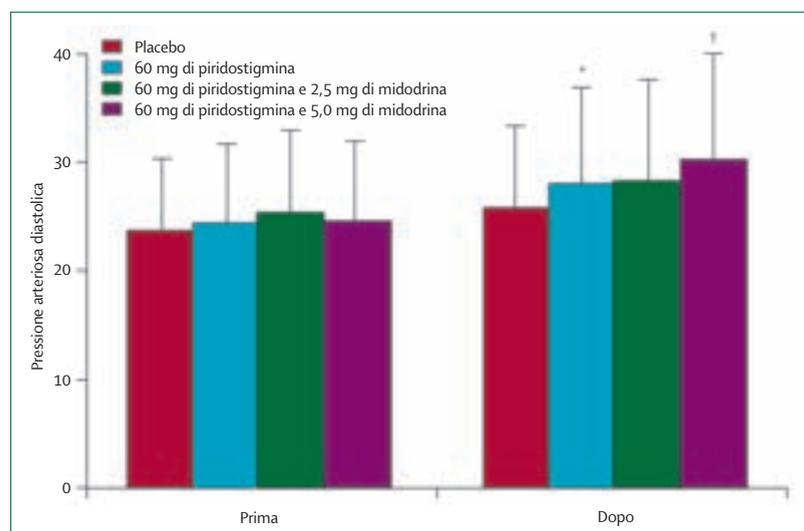


Figura 3: Pressione arteriosa diastolica in ortostatismo prima e dopo la somministrazione del farmaco in studio

I risultati sono le medie dell'ortostatismo. * $p=0,05$ per la differenza tra la pressione diastolica prima e dopo il trattamento. † $p=0,01$. Le barre di errore mostrano la DS. Riprodotta per gentile concessione di Singer e colleghi,⁴² © (2006) American Medical Association.

arteriosa clinostatica in modo variabile – ad esempio, in un piccolo studio in doppio cieco, controllato con placebo su dieci pazienti con IO, il farmaco ha aumentato la pressione arteriosa clinostatica e ortostatica e l'attività del sistema noradrenergico.⁴⁵ Talvolta la droxidopa è efficace quando altri farmaci hanno fallito;⁴⁸ questo farmaco è

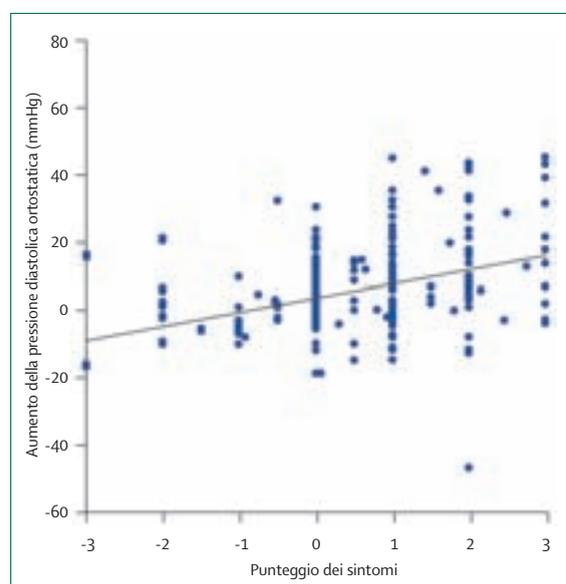


Figura 4: Cambiamento della pressione arteriosa diastolica con il punteggio dei sintomi

L'equazione di regressione è il punteggio dei sintomi= $0,524-0,0272$ –aumento della pressione arteriosa ($R=0,34$). La piridostigmina è stata data come piridostigmina bromuro. Riprodotta per gentile concessione di Singer e colleghi,⁴² © (2006) American Medical Association.

Strategia di ricerca e criteri di selezione

I riferimenti bibliografici per questa Rassegna sono stati identificati mediante ricerche in PubMed tra il 1995 e il gennaio 2008, con la ricerca del termine "orthostatic hypotension". Gli articoli sono stati identificati anche mediante ricerche negli archivi degli autori. Sono stati selezionati solo i lavori in inglese. L'elenco finale dei riferimenti bibliografici è stato generato in base all'originalità e alla rilevanza rispetto all'argomento trattato in questa Rassegna, focalizzandosi in particolare sui dati sostenuti da studi clinici controllati.

estremamente efficace nel trattamento della IO causata da carenza di dopamina- β -idrossilasi.

Il fludrocortisone espande il volume plasmatico e aumenta la sensibilità dei recettori α -adrenergici.^{49,50} Di solito è utilizzato alla dose di 0,1-0,2 mg/die, ma occasionalmente si usa a 0,4-0,6 mg/die. Sono molto comuni l'ipertensione clinostatica e l'ipopotassiemia, soprattutto a dosi più elevate.^{49,51}

Un effetto pressorio è stato descritto per altri farmaci, come la yohimbina, l'indometacina, la somatostatina e la diidroergotamina, ma la loro utilità nel trattamento della IO è controversa.⁵²

Trattamento dell'ipertensione clinostatica

Il migliore approccio per la gestione dell'ipertensione clinostatica è la prevenzione. La midodrina e altri farmaci pressori non devono essere assunti dopo le ore 18 e i pazienti devono dormire con la testata del letto sollevata. Un debole vasodilatatore, come un bicchiere di vino, può essere sufficiente a ridurre la pressione arteriosa in posizione supina e, se la pressione arteriosa clinostatica è pari o superiore a 180/110 mmHg, può essere ridotta con nitroglicerina transdermica a una dose che deve essere personalizzata. È stato segnalato che una dose di 0,025-0,100 mg/ora riduce la pressione arteriosa in media di 36 mmHg (DS 7 mmHg).⁵³

Sintesi e conclusioni

Il trattamento della IO neurogena può essere sintetizzato come segue. Si dovrebbero stabilire la presenza di IO, le sue manifestazioni, la sua influenza sulle attività della vita quotidiana e la sua relazione con gli stress ortostatici. Tutti i pazienti necessitano di un'espansione del volume ematico, che può essere ottenuta aumentando l'assunzione di liquidi e di sale, completata in alcuni casi con una bassa dose di fludrocortisone. Il paziente deve essere istruito a gestire la IO, a dormire con la testata del letto sollevata, a usare contromanovre fisiche, a usare indumenti compressivi e ad assumere boli di acqua. Se sono necessari farmaci, si può titolare la combinazione di pirodostigmina e midodrina. Il paziente ha a sua volta una grande responsabilità: deve registrare, per un paio di giorni, la pressione arteriosa in posizione seduta e in orto-

stato al risveglio, prima di pranzo, 1 ora dopo pranzo e prima di andare a dormire. Se il paziente ha uno strumento per la registrazione automatica della pressione arteriosa, deve riposare per 1 minuto e poi attivare la registrazione.

Contributi degli autori

Gli autori hanno contribuito in ugual misura a tutte le parti della Rassegna.

Conflitti di interesse

Non abbiamo conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato sovvenzionato in parte dai National Institutes of Health (NS 32352; NS 44233; NS 43364), Mayo CTSA (MO1 RR00585) e da fondi Mayo.

Bibliografia

- Schatz IJ, Bannister R, Freeman RL, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; **46**: 1470.
- Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, et al. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve* 1997; **20**: 1561-68.
- Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 179-208.
- Low PA, Suarez GA, Benarroch EE. Clinical autonomic disorders: classification and clinical evaluation. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 3-15.
- Schrezenmaier C, Gehrking JA, Hines SM, et al. Evaluation of orthostatic hypotension: relationship of a new self-report instrument to laboratory-based measures. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 330-34.
- Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, et al. The autonomic symptom profile. A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999; **52**: 523-28.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care* 2004; **27**: 2942-47.
- Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989; **321**: 952-57.
- Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1998; **98**: 2290-95.
- Mader SL. Orthostatic hypotension. *Med Clin North Am* 1989; **73**: 1337-49.
- Tilvis RS, Hakala SM, Valvanne J, Erkinjuntti T. Postural hypotension and dizziness in a general aged population: a four-year follow-up of the Helsinki Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1996; **44**: 809-14.
- Allcock LM, Ulyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community-based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1470-71.
- Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 721-25.
- Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 584-89.
- Low PA. Update on the evaluation, pathogenesis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1995; **45**: S4-5.
- Mathias CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. *Neurology* 1995; **45**: S6-11.
- Low PA, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, et al. Prospective evaluation of clinical characteristics of orthostatic hypotension. *Mayo Clin Proc* 1995; **70**: 617-22.

- 18 Bannister R. Multiple system atrophy and pure autonomic failure. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*, 1st ed. Boston: Little, Brown, and Company, 1993: 517–26.
- 19 Fujimura J, Camilleri M, Low PA, et al. Effect of perturbations and a meal on superior mesenteric artery flow in patients with orthostatic hypotension. *J Auton Nerv Syst* 1997; **67**: 15–23.
- 20 Biaggioni I, Robertson D, Krantz S, et al. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 181–86.
- 21 Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993; **329**: 611–15.
- 22 Grassi G, Ferrari A, Zanchetti A. Reflex cardiovascular regulation in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; **7**(suppl 3): s152–59.
- 23 Joyner MJ, Shepherd JT. Autonomic control of circulation. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*, 1st ed. Boston: Little, Brown, and Company, 1993: 55–67.
- 24 Rowell LB, Detry JM, Blackmon JR, Wyss C. Importance of the splanchnic vascular bed in human blood pressure regulation. *J Appl Physiol* 1972; **32**: 213–20.
- 25 Thirlwell MP, Zsoter TT. The effect of propranolol and atropine on venomotor reflexes in man. Venous reflexes – effect of propranolol and atropine. *J Med* 1972; **3**: 65–72.
- 26 White JC, Smithwick RH. *The autonomic nervous system. Anatomy, physiology, and surgical application*, 2nd ed. New York: The Macmillan Company, 1941.
- 27 Wilkins RW, Culbertson JW, Inglefinger FJ. The effect of splanchnic sympathectomy in hypertensive patients upon estimated hepatic blood flow in the upright as contrasted with the horizontal position. *J Clin Invest* 1951; **30**: 312.
- 28 Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain* 1975; **98**: 341–56.
- 29 Symon L. Pathological regulation in cerebral ischemia. In: Wood JH, ed. *Cerebral blood flow: physiologic and clinical aspects*. New York: McGraw-Hill, 1987: 423–24.
- 30 Novak V, Novak P, Spies JM, Low PA. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. *Stroke* 1998; **29**: 104–11.
- 31 Depresseux JC, Rousseau JJ, Franck G. The autoregulation of cerebral blood flow, the cerebrovascular reactivity and their interaction in the Shy-Drager syndrome. *Eur Neurol* 1979; **18**: 295–301.
- 32 Brooks DJ, Redmond S, Mathias CJ, et al. The effect of orthostatic hypotension on cerebral blood flow and middle cerebral artery velocity in autonomic failure, with observations on the action of ephedrine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 962–66.
- 33 El-Sayed H, Hainsworth R. Salt supplementation increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope. *Heart* 1996; **75**: 134–40.
- 34 Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Giuliani M, et al. Efficacy of compression of different capacitance beds in the amelioration of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res* 1997; **7**: 321–26.
- 35 Jordan J, Shannon JR, Grogan E, et al. A potent pressor response elicited by drinking water. *Lancet* 1999; **353**: 723.
- 36 Jordan J, Shannon JR, Black BK, et al. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex? *Circulation* 2000; **101**: 504–09.
- 37 Bouvette CM, McPhee BR, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Role of physical countermeasures in the management of orthostatic hypotension: efficacy and biofeedback augmentation. *Mayo Clin Proc* 1996; **71**: 847–53.
- 38 ten Harkel AD, van Lieshout JJ, Wieling W. Effects of leg muscle pumping and tensing on orthostatic arterial pressure: a study in normal subjects and patients with autonomic failure. *Clin Sci* 1994; **87**: 553–58.
- 39 Fealey RD, Robertson D. Management of orthostatic hypotension. In: Low PA, ed. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*, 1st ed. Boston: Little, Brown, and Company, 1993: 731–43.
- 40 Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997; **277**: 1046–51.
- 41 Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; **51**: 120–24.
- 42 Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**: 1294–98.
- 43 Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006; **63**: 513–18.
- 44 Kaufmann H, Saadia D, Voustantiouk A, et al. Norepinephrine precursor therapy in neurogenic orthostatic hypotension. *Circulation* 2003; **108**: 724–28.
- 45 Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1999; **53**: 2151–57.
- 46 Mathias CJ, Senard JM, Braune S, et al. L-threodihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multinational, multicenter, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 2001; **11**: 235–42.
- 47 Goldstein DS, Holmes C, Kaufmann H, Freeman R. Clinical pharmacokinetics of the norepinephrine precursor L-threo-DOPS in primary chronic autonomic failure. *Clin Auton Res* 2004; **14**: 363–68.
- 48 Gibbons CH, Vernino SA, Kaufmann H, Freeman R. L-DOPS therapy for refractory orthostatic hypotension in autoimmune autonomic neuropathy. *Neurology* 2005; **65**: 1104–06.
- 49 Maule S, Papotti G, Naso D, et al. Orthostatic hypotension: evaluation and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2007; **7**: 63–70.
- 50 Axelrod FB, Goldberg JD, Rolnitzky L, et al. Fludrocortisone in patients with familial dysautonomia – assessing effect on clinical parameters and gene expression. *Clin Auton Res* 2005; **15**: 284–91.
- 51 Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; **42**: 136–42.
- 52 Freeman R. Treatment of orthostatic hypotension. *Semin Neurol* 2003; **23**: 435–42.
- 53 Shannon J, Jordan J, Costa F, et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997; **30**: 1062–67.

Cefalea cronica farmaco-resistente e pachimeningite focale in un uomo di 46 anni: una rara presentazione della granulomatosi di Wegener

Jan Dörr, Saban Elitok, Franz-Josef Dieste, Hans-Peter Vogel, Wolfgang Schneider, Jens Wuerfel, Frauke Zipp, Friedemann Paul

Lancet Neurol 2008; 7: 368-72

Cecilie Vogt Clinic for Neurology in the HELIOS Hospital Berlin Buch, Charité – Universitaetsmedizin Berlin (J Dörr MD, FJ Dieste MD, H-P Vogel MD, J Wuerfel MD, F Zipp MD, F Paul MD); Department of Nephrology, Franz Volhard Klinik, HELIOS Hospital Berlin Buch, Charité – Universitaetsmedizin Berlin (S Elitok MD), e Department of Pathology, HELIOS Hospital Berlin Buch, Germany (W Schneider MD)

Corrispondenza: Frauke Zipp, Cecilie Vogt Clinic for Neurology in the HKBB, Charité – Universitaetsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany frauke.zipp@charite.de

Descrizione del caso

A partire dall'ottobre 2006, un uomo di razza bianca di 46 anni presentò dolore facciale di intensità crescente e continuo che era esordito a livello della mascella sinistra e si era poi irradiato sul lato sinistro del volto e della testa. Dal gennaio 2007, l'intensità del dolore era aumentata fino a causare insonnia. I sintomi non erano accompagnati da febbre, sudorazione notturna, perdita di peso o altri segni di una condizione sistemica. Vennero estratti due denti sani senza alcun beneficio. Il dolore non era ortostatico perché si aggravava quando il paziente era coricato e non rispondeva ai farmaci antinfiammatori non steroidei o agli oppioidi. L'anamnesi patologica del paziente era negativa, senza storia di malattie autoimmuni, neoplasie, artralgie, disturbi cardiopolmonari, né malattie dermatologiche. Non vi era alcuna storia di epistassi, sinusite o qualsiasi altro disturbo di orecchie, naso o gola. Era stato un pesante fumatore (circa 30 pacchetti-anno), ma negava il consumo di alcool o di qualsiasi altra sostanza di abuso e non usava regolarmente alcun farmaco. Gli esami obiettivi internistico e neurologico, compresa la consultazione con uno specialista otorinolaringoiatra, non avevano identificato alcuna caratteristica distintiva. In particolare, non aveva segni clinici di coinvolgimento meningeo né di sinusite. A parte un lieve papilledema a sinistra, anche un esame oculistico era non significativo.

Esami eseguiti

Una RM encefalica iniziale mostrò un ispessimento durale temporoparietale a sinistra con assunzione omogenea di mezzo di contrasto (Figura 1). Non furono identificate alterazioni intraparenchimali né segni di trombosi dei seni venosi. Una TC esclude la presenza di distruzione ossea e infiltrazione dei seni paranasali. Gli esami di laboratorio iniziali mostrarono solo un moderato aumento della concentrazione di proteina C-reattiva (45 mg/l [range normale <5 mg/l]). L'esame delle urine, compreso il sedimento, e la velocità di eritrosedimentazione erano normali. Un ampio screening per gli autoanticorpi, tra cui gli anticorpi citoplasmatici antineutrofilici (c-ANCA e p-ANCA) e per le condizioni infettive, tra cui l'HIV, era risultato negativo. L'esame del liquor mostrò pleocitosi linfomonocitica (85 cellule/ μ l [range normale <5/ μ l]), con normali concentrazioni di lattato, proteine e ferritina. Bande oligoclonali identiche vennero trovate nel siero e nel liquor, ma non vi era alcuna produzione intratecale di immunoglobuline. I test microbiologici escludono un ampio spettro di batteri, virus e infezioni fungine e i test citopatologici non identificarono cellule atipiche. Una TC del torace (Figura 2) evidenziò due noduli: uno nel lobo superiore sinistro (circa 2,9 cm) e uno nel lobo inferiore destro (circa 0,7 cm). I risultati di una TC addominale furono negativi. La broncoscopia con lavaggio bronchiale non fornì altre informazioni specifiche. Poiché l'intensità della cefalea era in aumento, il paziente fu sottoposto a biopsia durale, i cui risultati evidenziarono un processo vasculitico con diffusa infiltrazione di macrofagi (istiociti) e di plasmacellule, piccole aree di necrosi perivascolare e incompleta reazione istiocitica (Figura 3). L'immunoistochimica negativa per la proteina S100 e CD1a esclude l'istiocitosi a cellule di Langerhans. Un'infezione da batteri acido-resistenti e funghi venne esclusa in base alla colorazione di Ziehl-Neelsen e alla colorazione argentea di Grocott. Il tessuto non era suggestivo di meningite neoplastica. Una biopsia TC-guidata della massa polmonare nel lobo superiore sinistro confermò un processo vasculitico fortemente suggestivo di granulomatosi di Wegener, con distruzione delle pareti dei vasi, obliterazione dei lumina, necrosi vasculitica all'interno dello stroma e formazione di granulomi (Figura 2). La rivalutazione degli anticorpi citoplasmatici antineutrofilici, 3 settimane dopo gli iniziali risultati negativi, rivelò a questo punto un titolo sostanzialmente elevato, con specificità nei confronti della proteinasi 3. Vennero identificati anche gli anticorpi c-ANCA e anti-proteinasi 3 nel liquor. In con-

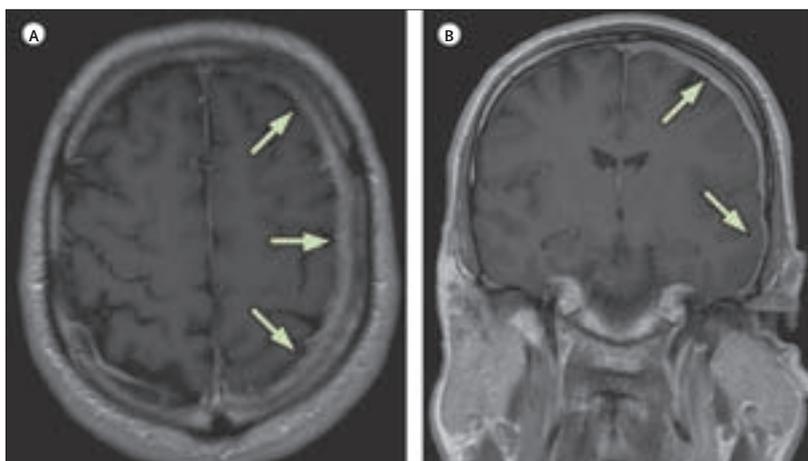


Figura 1: Immagini RM T1-pesate dopo contrasto che mostrano una forte presa di contrasto lineare della dura temporoparietale destra. Nessuna lesione intraparenchimale è stata osservata nelle sezioni trasversa (A) o coronale (B). Le frecce mostrano un ispessimento della dura temporoparietale.

formità con la definizione dello European Vasculitis Study Group, la diagnosi definitiva fu quella di granulomatosi di Wegener in fase iniziale con manifestazioni cerebrali e polmonari e una rara presentazione clinica con cefalea isolata farmaco-resistente.

Diagnosi differenziale

Il quadro clinico del paziente, la RM e il liquor erano indicativi di pachimeningite ipertrofica cronica, una rara malattia caratterizzata da infiammazione focale o diffusa della dura madre cerebrale o, raramente, spinale, con un tipico quadro di presa di contrasto pachimeningea localizzata o diffusa alla RM.¹ Quando la valutazione clinica non riesce a rivelare la causa sottostante, questo viene considerato un disturbo idiopatico.^{1,2} Nei casi non idiopatici, la pachimeningite ipertrofica cronica si sviluppa come un processo secondario a varie rare malattie sistemiche sottostanti. Le cause della pachimeningite cronica ipertrofica sintomatica possono essere differenziate in ipotensione intracranica, infezioni (comprese le infezioni opportunistiche), disturbi autoimmuni (tra cui vasculiti e collagenosi) e neoplasie (Riquadro). Un ragionevole approccio pratico è distinguere tra pachimeningite ipertrofica cronica con o senza ulteriori noduli polmonari (Figura 4).

Pachimeningite ipertrofica cronica senza noduli polmonari

Negli individui immunocompetenti, il coinvolgimento meningeo nella neuroborreliosi è tra le cause più frequenti di pachimeningite ipertrofica cronica senza noduli polmonari. Raramente, un ispessimento diffuso delle meningi si può osservare anche nei pazienti con sifilide cerebrale.³ L'immunodeficienza, soprattutto le complicanze dell'infezione da virus HIV di tipo 1, può colpire il sistema nervoso a qualsiasi livello, compresa la meningite cronica dovuta a patogeni opportunisti, come il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, il criptococco o il toxoplasma.⁴ Altre rare cause di infezione includono la malattia di Whipple e la cisticercosi. La meningite neoplastica si verifica nel 5-15% dei pazienti con tumori solidi o linfomi non-Hodgkin⁵ e meno comunemente in pazienti con plasmocitoma.⁶ Tra i disturbi autoimmuni senza noduli polmonari si devono considerare l'artrite reumatoide, la poliangerite microscopica, la sindrome di Sjögren, il lupus eritematoso sistemico e la malattia di Behçet. L'ipotensione intracranica dovuta a perdita di liquor spontanea, iatrogena o traumatica può essere una rara causa di cefalea cronica e pachimeningite ed è di solito associata a una moderata pleocitosi.⁷

Prima che la TC del torace rivelasse i noduli polmonari, era stata presa in considerazione una diagnosi di coinvolgimento meningeo da neuroborreliosi, quadro compatibile con cefalea cronica e lieve pleocitosi. Tuttavia, la mancanza di una risposta specifica anticorpale nel siero e nel liquor e la mancanza di produzione intratecale di immunoglobuline erano fortemente contro la

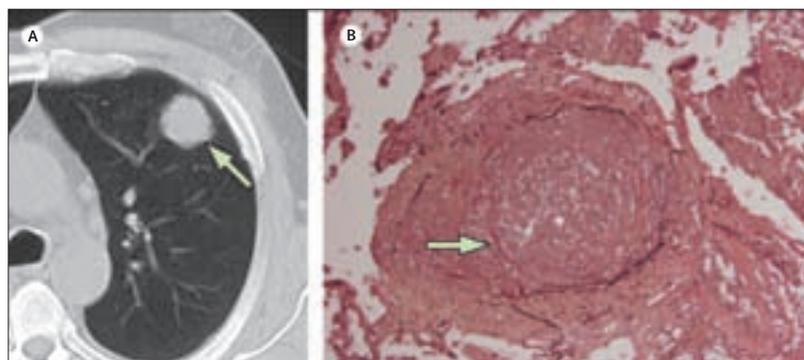


Figura 2: Manifestazione polmonare della granulomatosi di Wegener

(A) La TC con contrasto dei polmoni ha mostrato un nodulo nel lobo superiore sinistro (freccia) e un altro nodulo nel lobo inferiore destro (non mostrato). (B) La biopsia polmonare (colorazione Elastica Van Gieson) ha mostrato un processo vasculitico delle arterie di medio calibro, distruzione delle pareti vasali (freccia) e obliterazione del lume dei vasi (asterisco). Ingrandimento originale 10x.

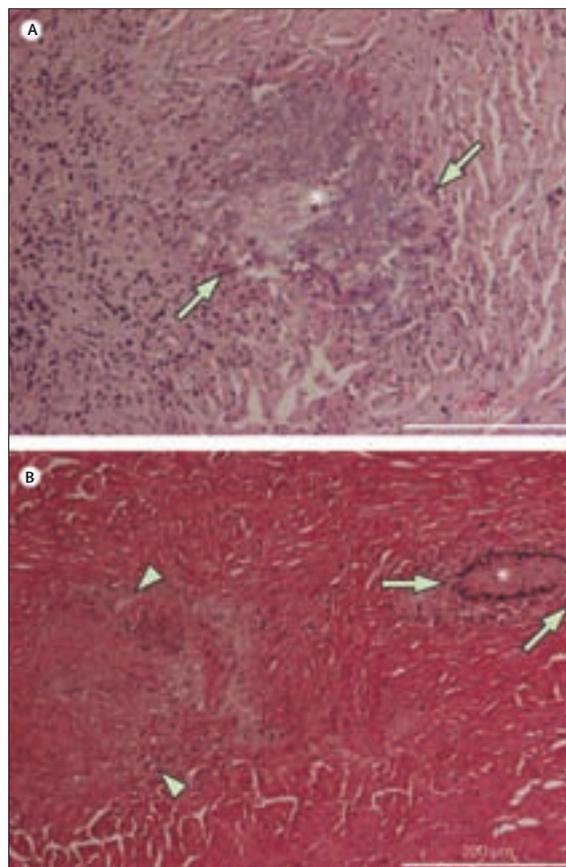


Figura 3: Biopsia della dura madre

(A) Necrosi centrale (asterisco) con istiociti circostanti (freccie). Stadio precoce di formazione di un granuloma (colorazione ematossilina-eosina). (B) Vasculite proliferativa con obliterazione dell'arteria (asterisco) e distruzione delle pareti vasali (freccie). Le punte di freccia indicano una grande necrosi a carta geografica causata dal processo vasculitico (colorazione Elastica Van Gieson).

meningite da malattia di Lyme. L'infezione da HIV era stata esclusa dal punto di vista sierologico e non vi era alcuna indicazione di immunodeficienza, rendendo impro-

Riquadro: Cause di pachimeningite ipertrofica cronica

Pachimeningite ipertrofica idiopatica cranica o spinale

Pachimeningite ipertrofica sintomatica

Infezioni

- Tubercolosi
- Borreliosi di Lyme
- Neurosifilide
- Infezioni fungine (criptococco, candida o aspergillo)
- Cisticercosi
- Virus linfotropico umano di tipo 1
- Virus di Epstein-Barr

Patologie autoimmuni sistemiche o vasculitiche

- Lupus eritematoso sistemico
- Granulomatosi di Wegener
- Poliangioite microscopica
- Artrite reumatoide
- Neurosarcooidosi
- Malattia di Behçet
- Sindrome di Sjögren
- Arterite temporale
- Malattie miste del tessuto connettivo

Neoplasie

- Carcinomatosi durale (ad es., mammella, polmone, melanoma o tumore neuroectodermico primitivo)
- Linfomatosi durale (ad es., plasmocitoma)

Ipotensione intracranica

- Spontanea
- Iatrogena
- Traumatica

abili le infezioni opportunistiche. La preparazione con inchiostro di china, la colorazione argentea di Grocott e i risultati dell'ELISA per il criptococco non erano indicativi di un'infezione fungina. La storia non significativa e lo screening sierologico negativo non sostenevano una possibile diagnosi di neurosifilide. La malattia di Whipple era stata esclusa in base alla negatività della reazione a catena della polimerasi per il *Tropheryma whipplei* e alla negatività della colorazione per l'acido periodico di Schiff.

La mancanza di coinvolgimento articolare, renale, oculare e cutaneo, la normale funzione delle ghiandole salivari e la mancanza di fattore reumatoide e di anticorpi antinucleari, oltre alla mancanza di anticorpi contro i peptidi ciclici citrullinati, SS-A/Ro e SS-B/La, deponevano contro la diagnosi di artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, poliangioite microscopica, malattia di Behçet o lupus eritematoso sistemico. Non vi erano prove di traumi precipitanti o manipolazioni iatrogene, che avrebbero potuto portare a perdite liquorali, e il paziente non aveva cefalea ortostatica, rendendo improbabile l'ipotesi di ipotensione intracranica. Inoltre, benché nel corso della rachicentesi non fosse stata misurata la pressione iniziale, il normale flusso liquorale era fortemente contro l'ipotesi di ipotensione intracranica.

Pachimeningite ipertrofica cronica con noduli polmonari

Per i pazienti che presentano una combinazione di pachimeningite ipertrofica cronica e noduli polmonari, le diagnosi più frequenti comprendono la meningite carcinomatosa o linfomatosa, la neurotubercolosi, la neurosarcooidosi, la granulomatosi di Wegener o, in particolare, nei pazienti immunocompromessi, l'infezione fungina sistemica.

Benché la neurotubercolosi sia tipicamente associata a paralisi dei nervi cranici, abbiamo considerato questa possibile diagnosi, in particolare dopo che erano state osservate le lesioni polmonari. Tuttavia, il normale lattato, la negatività della colorazione di Ziehl-Neelsen, la negatività della reazione a catena della polimerasi per il *Mycobacterium tuberculosis* nel liquor e nel lavaggio broncoalveolare e la negatività della biopsia del tessuto durale e polmonare erano sufficienti per escludere l'infezione da micobatteri. A causa del pesante abuso di nicotina del paziente, era stata analizzata una diagnosi di meningosi neoplastica secondaria a tumore polmonare maligno, in particolare dopo che la TC aveva rilevato la patologia polmonare. Tuttavia, nei vari esami del liquor non erano state identificate cellule tumorali. Il lattato, le proteine e le concentrazioni di ferritina nel liquor erano normali e il lavaggio broncoalveolare non suggeriva un tumore maligno. Inoltre, la meningosi tipicamente si presenta con lesioni diffuse, non focali, come quelle osservate in questo paziente. I reperti degli studi di immagine addominale e dei test ematologici non erano indicativi di un tumore solido o di un linfoma. Infine, la meningosi neoplastica e tutti gli altri processi maligni sono stati esclusi dalla biopsia meningea. Nel complesso, non vi erano prove di disturbi infettivi o neoplastici.

Venne ipotizzata una diagnosi di neurosarcooidosi; tuttavia, la patologia periferica polmonare e la mancanza di iperplasia dei linfonodi ilari alla TC si ponevano contro questa ipotesi. Inoltre, sebbene non siano molto sensibili, i risultati dei test per i marcatori come l'enzima di conversione dell'angiotensina e il recettore solubile dell'interleuchina-2 nel siero e nel liquor erano normali. Il lavaggio broncoalveolare può essere usato come misura aggiuntiva a sostegno di una diagnosi di sarcoidosi, quando mostra un numero ridotto di cellule CD8, un elevato rapporto CD4:CD8 e un aumento del numero di linfociti attivati,⁸ che non erano stati identificati in questo caso. Nei primi mesi del processo diagnostico era stata anche esaminata una manifestazione non comune di granulomatosi di Wegener; tuttavia, la mancanza di manifestazioni sospette a livello di orecchio, naso o gola, con assenza di segni di infiltrazione o distruzione ossea nei seni paranasali, assenza di coinvolgimento renale e soprattutto l'iniziale mancanza di c-ANCA, ci aveva portato a respingere una diagnosi di granulomatosi di Wegener, benché la negatività degli c-ANCA in pazienti con granulomatosi di Wegener stabilita sia stata talvolta correlata alle manifestazioni a livello del SNC.^{9,10}

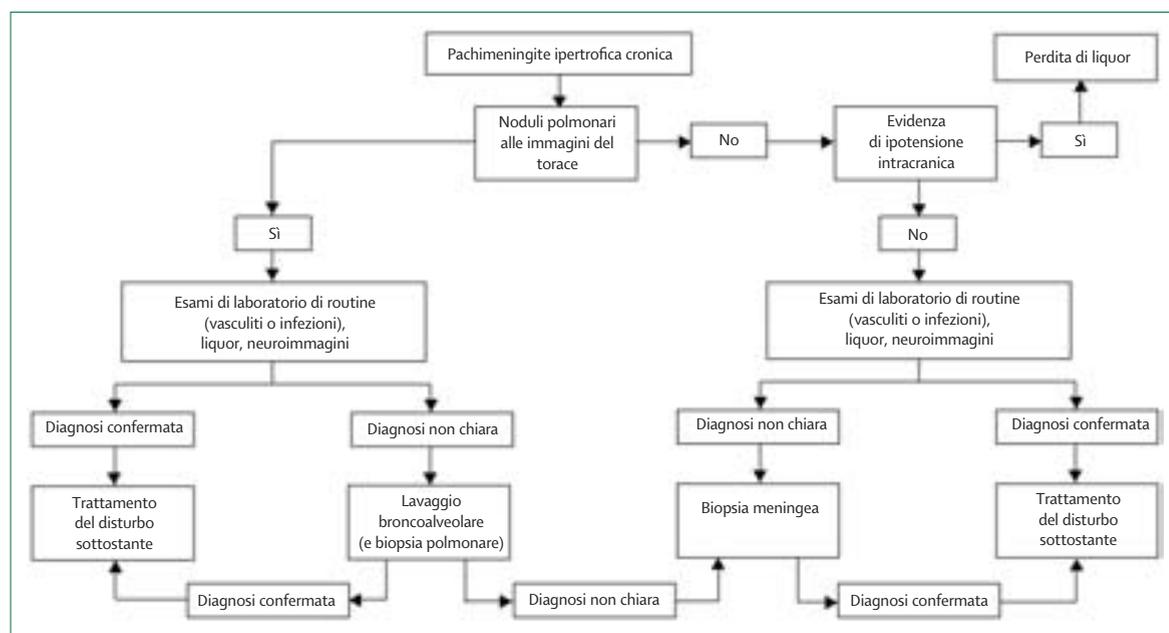


Figura 4: Algoritmo per la diagnosi dei pazienti con pachimeningite ipertrofica cronica

La biopsia durale aveva mostrato un diffuso processo infiammatorio infiltrativo della dura madre con piccoli focolai necrotici perivascolari. Erano state anche osservate necrosi a carta geografica di grandi dimensioni causate dalla vasculite in assenza di strutture epiteliali. Entrambe queste osservazioni avevano rafforzato la diagnosi differenziale di granulomatosi di Wegener. La diagnosi definitiva di granulomatosi di Wegener sistemica iniziale è stata posta in base ai seguenti reperti: un processo vasculitico simile osservato nel polmone e nella biopsia durale, l'assenza di cellule maligne nel liquor, nel lavaggio broncoalveolare e nei reperti biopsici, i reperti liquorali tipici di una condizione infiammatoria sistemica (bande oligoclonali nel liquor e nel siero che corrispondevano a bande oligoclonali di tipo 4¹¹) e la rivalutazione prima inizialmente negativa, ma poi fortemente positiva della reazione anticorpale nei confronti della proteinasi 3 nel siero e nel liquor.

Granulomatosi di Wegener

La granulomatosi di Wegener è stata inizialmente descritta nel 1936 come una combinazione di un disturbo granulomatoso di orecchio, naso e gola, alterazione delle vie respiratorie inferiori e glomerulonefrite. La granulomatosi di Wegener è ormai riconosciuta come una rara vasculite necrotizzante dei piccoli vasi che può colpire quasi ogni organo o tessuto. L'associazione di granulomatosi di Wegener con un tipico quadro anticorpale sostiene con forza una patogenesi autoimmune. Secondo la Chapel Hill Consensus Conference sulla nomenclatura delle vasculiti sistemiche, la diagnosi di granulomatosi di Wegener richiede l'infiammazione granulomatosa

delle vie respiratorie e la vasculite dei vasi piccoli e medi. L'individuazione di c-ANCA con l'immunofluorescenza e di anticorpi anti-proteinasi 3 con l'ELISA sono utili strumenti diagnostici, sebbene in una recente metanalisi la sensibilità di c-ANCA per la granulomatosi di Wegener variasse tra il 34% e il 90%, con una specificità che andava dall'88% al 100%.¹² La combinazione di immunofluorescenza ed ELISA aumentava la specificità al 99%.¹³ Prima della disponibilità dei trattamenti immunosoppressori, il decorso della granulomatosi di Wegener era inevitabilmente fatale. Gli obiettivi del trattamento sono, da un lato, limitare l'entità e la gravità dei danni d'organo e, dall'altro, ridurre al minimo la morbilità correlata al trattamento.¹⁴ Il classico approccio terapeutico è un regime di glucocorticosteroidi e ciclofosfamide. Più recenti opzioni, come ad esempio l'anticorpo anti-CD20 rituximab, sono state applicate con successo.¹⁵

Nel 20-55% circa dei casi, durante il corso della malattia si ha il coinvolgimento del sistema nervoso.¹⁶⁻²⁰ Le più comuni manifestazioni neurologiche sono la mononeurite multipla o, meno frequentemente, le polineuropatie sensorimotorie distali simmetriche. Il coinvolgimento dell'encefalo è raro ed è comunemente associato a disfunzione di uno o più nervi cranici, per lo più il secondo, il sesto e il settimo.²⁰ Le frequenze riportate di coinvolgimento del SNC, compresa la patologia dei nervi cranici, sono comprese tra il 7% e l'11% dei pazienti.¹⁶⁻¹⁹ Il coinvolgimento meningeo è raro, con frequenza segnalata pari al solo 1%,^{18,20} e si ritiene sia determinato dalla diffusione del tessuto granulomatoso dalle cavità nasali o paranasali e invada per contiguità le strutture vicine, come meningi e nervi cranici.

Per ulteriori dettagli sulla nomenclatura della vasculite sistemica vedi <http://www.vasculitis.org/nomenclature.htm>

Si ritiene che il coinvolgimento del SNC, tra cui la pachimeningite ipertrofica cronica, si verifichi soprattutto durante le fasi successive della malattia.^{18,21} In rari casi, tuttavia, il coinvolgimento meningeo potrebbe essere associato a malattia localizzata,²¹ che tipicamente si presenta con cefalea grave, paralisi dei nervi cranici^{23,24} e altri sintomi neurologici. Abbiamo trovato solo tre descrizioni di cefalea isolata causata da pachimeningite ipertrofica cronica come presentazione iniziale di granulomatosi di Wegener; tuttavia, a differenza del nostro paziente, tutti e tre i pazienti erano inizialmente positivi per il c-ANCA.²⁵⁻²⁷

Trattamento

L'immediato sollievo dal dolore è stato ottenuto con un ciclo di 3 giorni di metilprednisolone ad alte dosi (1000 mg/die). La cefalea e la progressione della malattia sono state ben controllate con una combinazione di cicli di ciclofosfamide endovenosa (750 mg/m² di superficie corporea) e prednisolone orale. Il titolo di anticorpi anti-proteinasasi 3 è diminuito, ma è rimasto moderatamente elevato. Le RM cerebrali di follow-up a 4, 5 e 8 mesi hanno dimostrato la remissione parziale dell'ispessimento durale e della presa di contrasto. Una radiografia del torace 9 mesi dopo la diagnosi e dopo otto cicli di ciclofosfamide ha mostrato solo un nodulo nel lobo superiore sinistro. Non sono state individuate nuove lesioni. Dopo nove cicli mensili di ciclofosfamide (dose cumulativa 17,7 g), il paziente è stato passato ad azatioprina (150 mg/die) e prednisolone orale (10 mg/die).

Fino a oggi, 12 mesi dopo la diagnosi e circa 15 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi, il paziente è rimasto clinicamente e paraclinicamente stabile, la cefalea è stata ben controllata, il papilledema è completamente regredito ed egli è stato in grado di continuare a lavorare.

Conclusioni

Il nostro caso sottolinea la necessità di eseguire un'approfondita anamnesi, un esame obiettivo e appropriati esami prima di iniziare gli interventi terapeutici. Nella nostra esperienza, l'inutile estrazione dentale come trattamento del dolore facciale farmaco-resistente è, purtroppo, un'evenienza non eccezionale e nel nostro paziente si sarebbe potuta evitare seguendo la regola del "prima la diagnosi".

Le caratteristiche più interessanti di questo caso sono i sintomi del paziente, che hanno portato all'estrazione di due denti sani prima di eseguire l'esame obiettivo e ulteriori test diagnostici, la presentazione clinica monosintomatica con cefalea cronica dovuta alla pachimeningite ipertrofica cronica isolata senza ulteriore coinvolgimento neurologico e la mancanza iniziale di c-ANCA, che ha prodotto confusione, malgrado un primo sospetto di granulomatosi di Wegener. Concludiamo che in tutti i casi di cefalea cronica grave con pachimeningite si dovrebbe considerare la granulomatosi di Wegener, anche in assenza di altri sintomi neurologici e dei tipici anti-

corpi. I risultati negativi per c-ANCA dovrebbero, pertanto, essere ripetuti se non si riesce a stabilire una diagnosi differente.

Contributi degli autori

JD ha trattato per primo il paziente, ha eseguito i test diagnostici e ha elaborato il manoscritto. SE e WS hanno eseguito i test istopatologici e hanno preparato le Figure 2b e 3. F-JD e H-PV hanno supervisionato i test diagnostici e hanno eseguito la revisione della letteratura. JW ha coordinato le immagini radiologiche e preparato le Figure 1 e 2a. FZ e FP hanno fornito il quadro concettuale, hanno scritto il manoscritto e sono coautori principali.

Conflitti di interesse

Non abbiamo conflitti di interesse.

Ringraziamenti

Ringraziamo Andrew Mason per gli utili commenti per la compilazione del manoscritto.

Bibliografia

- 1 Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004; **62**: 686-94.
- 2 Phanthumchinda K, Sinsawaiwong S, Hemachudha T, Yodnophaklao P. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis: an unusual cause of subacute and chronic headache. *Headache* 1997; **37**: 249-52.
- 3 Good CD, Jäger HR. Contrast enhancement of the cerebrospinal fluid on MRI in two cases of spirochaetal meningitis. *Neuroradiology* 2000; **42**: 448-50.
- 4 Helbok R, Pongpakdee S, Yenjun S, et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data, and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. *Neuroepidemiology* 2006; **26**: 37-44.
- 5 Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 443-52.
- 6 Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1423-29.
- 7 Schievink WI. Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and intracranial hypotension. *JAMA* 2006; **295**: 2286-96.
- 8 Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, et al. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1993; **104**: 352-61.
- 9 Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K, et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently negative for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001; **19**: 541-49.
- 10 Weinberger LM, Cohen ML, Remler BF, et al. Intracranial Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993; **43**: 1831-34.
- 11 Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, et al. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clin Chem Lab Med* 2003; **41**: 331-37.
- 12 Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, et al. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; **123**: 925-32.
- 13 Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998; **53**: 743-53.
- 14 Wung PK, Stone JH. Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; **2**: 192-200.
- 15 Aouba A, Pagnoux C, Bienvu B, et al. Analysis of Wegener's granulomatosis responses to rituximab: current evidence and therapeutic prospects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; **34**: 65-73.
- 16 de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, et al. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1215-21.
- 17 Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; **98**: 76-85.

- 18 Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 488–98.
- 19 Drachman D. Neurological complications of Wegener's granulomatosis. *Arch Neurol* 1963; **8**: 145–55.
- 20 Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; **33**: 4–9.
- 21 Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, et al. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 2006; **85**: 54–65.
- 22 Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006; **24** (suppl 41): S60–S64.
- 23 Kamimura T, Shimazaki H, Morita M, et al. Limited Wegener's granulomatosis manifested by abducens nerve palsy resulting from pachymeningitis. *J Clin Rheumatol* 2006; **12**: 259–60.
- 24 Jinnah HA, Dixon A, Brat DJ, Hellmann DB. Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener's granulomatosis. Case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 573–77.
- 25 Lim IG, Spira PJ, McNeil HP. Headache as the initial presentation of Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 571–72.
- 26 Yasuhara T, Fukuhara T, Nakagawa M, et al. Wegener granulomatosis manifesting as meningitis. Case report. *J Neurosurg* 2002; **97**: 1229–32.
- 27 Shiotani A, Mukobayashi C, Oohata H, et al. Wegener's granulomatosis with dural involvement as the initial clinical manifestation. *Intern Med* 1997; **36**: 514–18.

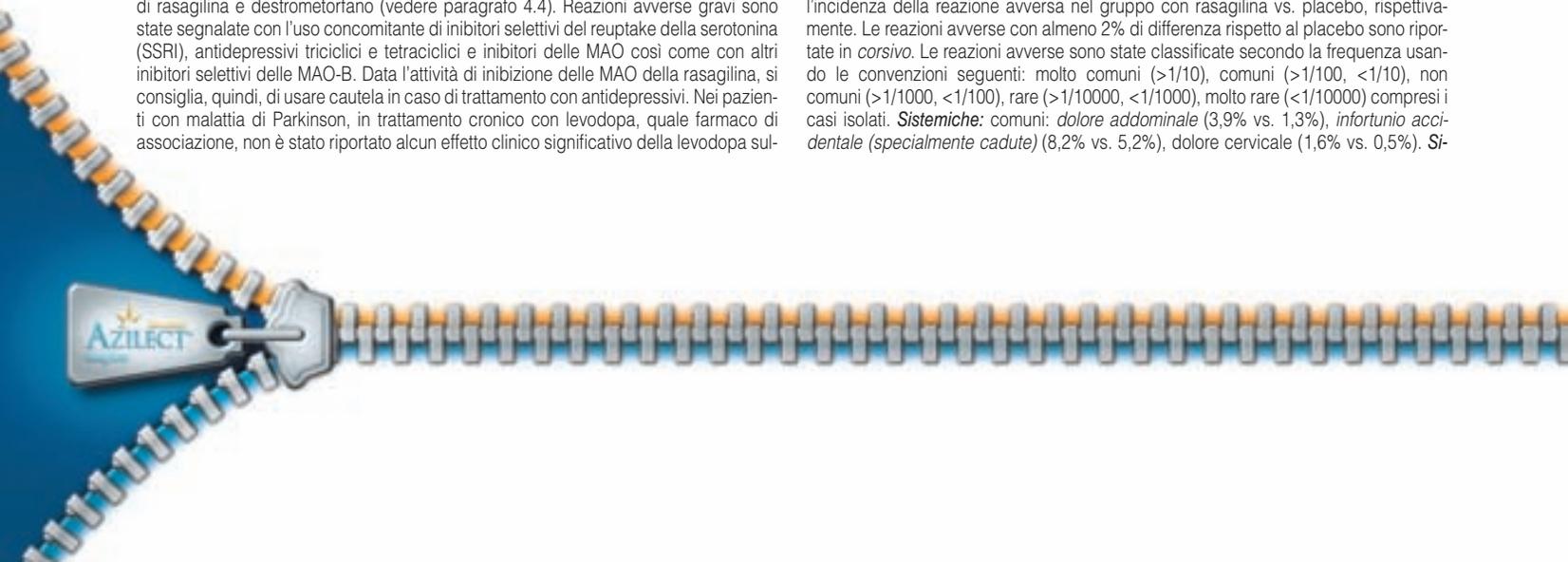
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. AZILECT 1 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Ogni compressa contiene 1 mg di rasagilina (mesilato). Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA. Compressa. Compresse di colore bianco-biancastro, rotonde, piatte e smussate ai bordi, lisce su un lato e recanti le scritte in rilievo "GIL" e "1" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. **4.1 Indicazioni terapeutiche.** AZILECT è indicato nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Rasagilina è somministrata per via orale alla dose di 1 mg, una volta al giorno, associata o non associata a levodopa. Può essere assunta sia a digiuno che a stomaco pieno. **Anziani:** non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani. **Bambini e adolescenti (<18 anni):** non è raccomandato l'uso poiché non sono state stabilite sicurezza ed efficacia in questa popolazione di pazienti. **Pazienti con insufficienza epatica:** è controindicato l'uso di rasagilina in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con insufficienza epatica moderata. Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con insufficienza epatica lieve. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4). **Pazienti con insufficienza renale:** non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità verso il principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). Trattamento concomitante con altri inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) o petidina (vedere paragrafo 4.5). Attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio della terapia con inibitori delle MAO o petidina. L'uso di rasagilina è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.5). Attendere almeno cinque settimane dall'interruzione del trattamento con fluoxetina prima di iniziare la terapia con rasagilina. Attendere almeno 14 giorni tra l'interruzione del trattamento con rasagilina e l'inizio del trattamento con fluoxetina o fluvoxamina. Si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano o simpaticomimetici, inclusi i decongestionanti nasali e orali e i farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina (vedere paragrafo 4.5). Durante il programma di sviluppo clinico della rasagilina sono stati osservati alcuni casi di melanoma che potrebbero suggerire una possibile associazione con la rasagilina. I dati raccolti tuttavia indicano che la malattia di Parkinson, e non un farmaco in particolare, è associato con un rischio più elevato di tumore cutaneo (non solo melanoma). In caso di lesione cutanea sospetta consultare uno specialista. Usare cautela all'inizio del trattamento con rasagilina in pazienti con insufficienza epatica lieve. Evitare l'uso di rasagilina in pazienti con insufficienza epatica moderata. Interrompere il trattamento con rasagilina in caso di evoluzione dell'insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Esistono un certo numero di interazioni note tra inibitori non selettivi delle MAO e altri prodotti medicinali. Rasagilina non deve essere somministrata in associazione con altri inibitori delle MAO poiché esiste il rischio di un'inibizione non selettiva delle MAO con possibile insorgenza di crisi ipertensive (vedere paragrafo 4.3). Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e inibitori delle MAO, così come con altri inibitori selettivi delle MAO-B. È controindicata la somministrazione concomitante di rasagilina e petidina (vedere paragrafo 4.3). Evitare l'uso concomitante di rasagilina e fluoxetina o fluvoxamina (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di inibitori delle MAO, così come di altri inibitori selettivi delle MAO-B e medicinali simpaticomimetici ha dato luogo a fenomeni di interazione farmacologica. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO della rasagilina, si sconsiglia la somministrazione concomitante di rasagilina e simpaticomimetici, come quelli presenti decongestionanti nasali e orali e i farmaci contro il raffreddore contenenti efedrina o pseudoefedrina (vedere paragrafo 4.4). Sono state riferite interazioni farmacologiche in caso di uso concomitante di destrometorfano e inibitori non selettivi delle MAO. Quindi, data l'attività di inibizione delle MAO della rasagilina, si sconsiglia l'uso concomitante di rasagilina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici e tetraciclici e inibitori delle MAO così come con altri inibitori selettivi delle MAO-B. Data l'attività di inibizione delle MAO della rasagilina, si consiglia, quindi, di usare cautela in caso di trattamento con antidepressivi. Nei pazienti con malattia di Parkinson, in trattamento cronico con levodopa, quale farmaco di associazione, non è stato riportato alcun effetto clinico significativo della levodopa sul-

la clearance della rasagilina. Studi *in vitro* sul metabolismo hanno mostrato che il citocromo P4501A2 (CYP1A2) è il principale enzima responsabile del metabolismo della rasagilina. La somministrazione concomitante di rasagilina e ciprofloxacina (un inibitore di CYP1A2) ha prodotto un aumento dell'83% dell'AUC della rasagilina. La somministrazione concomitante di rasagilina e teofillina (un substrato del CYP1A2) non ha avuto effetti sulla farmacocinetica dei due prodotti. Quindi, gli inibitori potenti del CYP1A2 possono alterare i livelli plasmatici di rasagilina e devono essere somministrati con cautela. In pazienti fumatori esiste il rischio di diminuzione dei livelli plasmatici della rasagilina dovuta all'induzione dell'enzima metabolico CYP1A2. Studi *in vitro* hanno dimostrato che concentrazioni di rasagilina pari a 1 µg/ml (equivalente a un livello 160 volte la C_{max} media di ~5,9-8,5 ng/ml nei pazienti affetti da malattia di Parkinson dopo dosaggio multiplo di rasagilina 1 mg), non hanno inibito gli isoenzimi del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 e CYP4A. Questi risultati mostrano che è improbabile che le concentrazioni terapeutiche di rasagilina possano interferire in modo clinicamente significativo sui substrati di questi enzimi. La somministrazione contemporanea di rasagilina ed entacapone ha determinato un aumento del 28% nella clearance orale della rasagilina. **Interazione tiramina/rasagilina:** I risultati di quattro studi di stimolazione con tiramina (in volontari e pazienti con malattia di Parkinson) insieme con i dati derivanti dal monitoraggio quotidiano della pressione sanguigna dopo i pasti (in 464 pazienti trattati con 0,5 mg/die o 1 mg/die di rasagilina o placebo come terapia di associazione con levodopa per sei mesi senza restrizioni di tiramina), e l'assenza di segnalazioni di interazione tra tiramina e rasagilina negli studi clinici condotti senza restrizioni di tiramina, indicano che la rasagilina può essere usata in modo sicuro e senza restrizioni dietetiche per la tiramina. **4.6 Gravidanza ed allattamento.** Non sono disponibili dati clinici sull'uso della rasagilina in gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, sul parto e nello sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). È necessaria prudenza nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza. I dati sperimentali indicano che la rasagilina inibisce la secrezione di prolattina e quindi potrebbe inibire la lattazione. Non è noto se la rasagilina venga escreta nel latte materno. Particolare attenzione dovrà essere prestata nella somministrazione del farmaco in donne in allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati.** Nel programma di sviluppo clinico della rasagilina un totale di 1360 pazienti è stato trattato con rasagilina pari a 2017 anni-paziente. In studi in doppio cieco controllati verso placebo, sono stati trattati con rasagilina 1 mg/die un totale di 529 pazienti pari 212 anni-paziente mentre hanno ricevuto placebo 539 pazienti pari a 213 anni-paziente. **Monoterapia.** Di seguito sono elencate le reazioni avverse riportate, con maggiore incidenza, in studi controllati verso placebo in pazienti trattati con 1 mg/die di rasagilina (gruppo rasagilina n=149, gruppo placebo n=151). Le reazioni avverse con almeno 2% di differenza rispetto al placebo sono riportate *in corsivo* Il numero tra parentesi (% di pazienti) indica l'incidenza della reazione avversa nel gruppo rasagilina vs. placebo, rispettivamente. Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando le convenzioni seguenti: molto comuni (>1/100), comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/10000), molto rare (<1/10000) compresi i casi isolati. **Sistemiche:** molto comuni: *cefalea* (14,1% vs. 11,9%) comuni: *sindrome influenzale* (6,0% vs. 0,7%), *mallessere* (2,0% vs. 0%), *dolore cervicale* (2,0% vs. 0%), reazioni allergiche (1,3% vs. 0,7%), *febbre* (2,7% vs. 1,3%). **Sistema cardiovascolare:** comuni: *angina pectoris* (1,3% vs. 0%) non comuni: *accidenti cerebrovascolari* (0,7% vs. 0%) *infarto del miocardio* (0,7% vs. 0%). **Apparato digerente:** comuni: *dispepsia* (6,7% vs. 4%), *anoressia* (1,3% vs. 0%). **Sangue e sistema linfatico:** comuni: *leucopenia* (1,3% vs. 0%). **Apparato muscoloscheletrico:** comuni: *artralgia* (7,4% vs. 4%), *artrite* (2,0% vs. 0,7%). **Sistema nervoso:** comuni: *depressione* (5,4% vs. 2%), *vertigini* (2,0% vs. 0,7%). **Apparato respiratorio:** comuni: *rinite* (2,7% vs. 1,3%). **Altri organi di senso:** comuni: *congiuntivite* (2,7% vs. 0,7%). **Cute e annessi:** comuni: *dermatite da contatto* (1,3% vs. 0%) *eritema vescicolo-bollosa* (1,3% vs. 0%), *carcinoma cutaneo* (1,3% vs. 0,7%). **Apparato urogenitale:** comuni: *urgenza urinaria* (1,3% vs. 0%). **Terapia di associazione.** Di seguito sono riportate le reazioni avverse riscontrate con maggiore incidenza negli studi controllati verso placebo in pazienti in trattamento con 1 mg/die di rasagilina (gruppo con rasagilina n=380, gruppo con placebo n=388). Il numero tra parentesi (% di pazienti) indica l'incidenza della reazione avversa nel gruppo con rasagilina vs. placebo, rispettivamente. Le reazioni avverse con almeno 2% di differenza rispetto al placebo sono riportate *in corsivo*. Le reazioni avverse sono state classificate secondo la frequenza usando le convenzioni seguenti: molto comuni (>1/100), comuni (>1/100, <1/100), non comuni (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), molto rare (<1/10000) compresi i casi isolati. **Sistemiche:** comuni: *dolore addominale* (3,9% vs. 1,3%), *infortunio accidentale (specialmente cadute)* (8,2% vs. 5,2%), *dolore cervicale* (1,6% vs. 0,5%). Si-



stema cardiovascolare: comuni: *ipotensione posturale* (4,7% vs. 1,3%) non comuni: *angina pectoris* (0,5% vs. 0%), *accidenti cerebrovascolari* (0,5% vs. 0,3%). **Apparato digerente:** comuni: *costipazione* (4,2% vs. 2,1%), *vomito* (3,4% vs. 1,0%), *anoressia* (2,1% vs. 0,5%), *secchezza delle fauci* (3,4% vs. 1,8%). **Sistema muscoloscheletrico:** comuni: *atralgia* (3,2% vs. 1,3%), *tenosinovite* (1,3% vs. 0%). **Metabolismo/Alimentazione:** comuni: *calo ponderale* (4,2% vs. 1,5%). **Sistema nervoso:** molto comuni: *discinesia* (10,3% vs. 6,4%) comuni: *distonia* (2,4% vs. 0,8%), *alterazione dell'attività onirica* (2,1% vs. 0,8%), *atassia* (1,3% vs. 0,3%). **Cute e annessi:** comuni: *rash* (2,6% vs. 1,5%) non comuni: *melanoma cutaneo* (0,5% vs. 0,3%). Altri eventi avversi importanti segnalati in altri studi clinici con rasagilina (con diversa dose o in studi senza controllo verso placebo) verificatisi ciascuno in due pazienti sono stati rhabdomiolisi (entrambi i casi legati a caduta e immobilizzazione prolungata) e secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (ADH). La natura complessa di questi casi non permette di determinare quale ruolo abbia eventualmente avuto la rasagilina nella loro patogenesi. **4.9 Sovradosaggio.** Nel corso degli studi clinici non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. In teoria, il sovradosaggio potrebbe causare una significativa inibizione delle MAO-A e MAO-B. Volontari sani sono stati trattati con 20 mg/die di prodotto in uno studio a singola dose, oppure con 10 mg/die, in uno studio della durata di dieci giorni. Gli eventi avversi osservati sono stati valutati come lievi o moderati e non correlati al trattamento con rasagilina. In uno studio con aumento progressivo delle dosi, condotto in pazienti in terapia cronica con levodopa e trattati con 10 mg/die di rasagilina sono stati riportati effetti indesiderati cardiovascolari (inclusa ipertensione e ipotensione posturale) che sono scomparsi all'interruzione del trattamento. Tali sintomi sono simili a quelli osservati per gli inibitori non selettivi delle MAO. Non esiste un antidoto specifico. In caso di sovradosaggio, monitorare i pazienti e intervenire con un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinsoniani, inibitori delle monoaminoossidasi-B. Codice ATC: N04BD02. **Meccanismo d'azione.** La rasagilina ha dimostrato di essere un potente ed irreversibile inibitore selettivo delle MAO-B, che può determinare un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. L'aumento dei livelli di dopamina ed il conseguente aumento dell'attività dopaminergica possono essere responsabili degli effetti benefici osservati con la rasagilina nei modelli di disfunzione motoria su base dopaminergica. L'1-Aminoindano è il maggiore metabolita attivo della rasagilina e non è un inibitore delle MAO-B. **Studi clinici.** L'efficacia della rasagilina è stata documentata dai risultati di tre studi: in monoterapia nello studio I e in terapia di associazione negli studi II e III. **Monoterapia.** Nello studio I, 404 pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (138 pazienti) con rasagilina 1 mg/die (134 pazienti) o rasagilina 2 mg/die (132 pazienti), senza altro farmaco di confronto attivo. In questo studio, l'obiettivo primario di efficacia era la variazione rispetto al basale del punteggio totale del Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, parti I-III). La differenza tra la variazione media tra il valore basale e quello alla 26 settimana/fine del trattamento (LOCF, Last Observation Carried Forward) è risultata statisticamente significativa (UPDRS, parti I-III: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo -4,2, 95% CI [-5,7 -2,7], $p < 0,0001$; mentre per rasagilina 2 mg versus placebo l'effetto osservato è risultato modesto -3,6, 95% CI [-5,0 -2,1], $p < 0,0001$) (UPDRS Motorio, parte II: per rasagilina 1 mg in confronto a placebo -2,7, 95% CI [-3,87 -1,55], $p < 0,0001$; per rasagilina 2 mg in confronto a placebo -1,68, 95% CI [-2,85 -0,51], $p = 0,0050$). L'effetto era evidente, malgrado la sua entità fosse modesta in questa popolazione con malattia lieve. Si è osservato un significativo e positivo effetto sulla qualità di vita (valutata mediante la scala PD-QUALIF). **Terapia di associazione.** Nello studio II i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 18 settimane con placebo (229 pazienti) o con rasagilina 1 mg/die (231 pazienti) o con entacapone 200 mg (227 pazienti), un inibitore della catecol-O-metiltransferasi (COMT), assunto insieme alla dose programmata di levodopa (LD)/inibitore della decarbossilasi. Nello studio III i pazienti sono stati randomizzati e trattati per 26 settimane con placebo (159 pazienti), rasagilina 0,5 mg/die (164 pazienti) o rasagilina 1 mg/die (149 pazienti). In entrambi gli studi la principale misura di efficacia era la variazione tra il basale e il periodo di trattamento nel numero medio di ore trascorse in stato "off" durante il giorno (stabilito sulla base di diari redatti a casa per 24 ore e compilati per tre giorni prima di ogni visita di valutazione). Nello studio II la differenza media nel numero di ore trascorse in stato "off" rispetto al placebo è stata di -0,78 ore, 95% CI [-1,18 -0,39], $p = 0,0001$. La riduzione media totale giornaliera del tempo in "off" osservata nel gruppo con entacapone (-0,80 ore, 95% CI [-1,20 -0,41], $p < 0,0001$) è stata simile a quella riscontrata nel gruppo con rasagilina 1 mg. Nello studio III la differenza media rispetto a placebo è risultata -0,94 ore, 95% CI [-1,36 -0,51], $p < 0,0001$. Anche il gruppo trattato con rasagilina 0,5 mg ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al gruppo placebo, tuttavia di minore entità. La consistenza di questi dati è stata confermata in una batte-

ria di modelli statistici aggiuntivi ed è stata dimostrata in tre coorti (ITT, per protocollo e per pazienti che hanno completato il trattamento). Gli obiettivi di efficacia secondari prevedevano la valutazione globale del grado di miglioramento effettuata dall'esaminatore, il punteggio delle sottoscale del Activities of Daily Living (ADL) in stato "off" e il punteggio UPDRS in stato "on". Rispetto al placebo, il trattamento con rasagilina ha determinato un beneficio statisticamente significativo. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** La rasagilina viene assorbita rapidamente, raggiungendo la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) in circa 0,5 ore. La biodisponibilità assoluta di rasagilina in dose singola è di circa il 36%. Il cibo non influisce sul T_{max} della rasagilina, anche se vi è una diminuzione di C_{max} e dell'esposizione (AUC) di circa il 60% e 20%, rispettivamente, se il farmaco viene assunto con un pasto ad alto contenuto di grassi. Poiché l'AUC non viene modificata in modo sostanziale, rasagilina può essere assunta sia a stomaco pieno che a stomaco vuoto. **Distribuzione.** Il volume medio di distribuzione della rasagilina dopo iniezione endovenosa di una dose singola è di 243 l. Il legame alle proteine plasmatiche dopo dose orale singola di rasagilina marcata con ^{14}C è circa 60%-70%. **Metabolismo.** Prima di essere escreta, rasagilina subisce una biotrasformazione quasi completa a livello epatico. Le vie metaboliche principali della rasagilina sono due: N-dealchilazione e/o idrossilazione con formazione di: 1-Aminoindano, 3-idrossi-N-propargil-1 aminoindano e 3-idrossi-1-aminoindano. Gli esperimenti *in vitro* indicano che entrambe le vie metaboliche della rasagilina dipendono dal sistema del citocromo P450; CYP1A2 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo della rasagilina. È stato inoltre riscontrato che la coniugazione della rasagilina e dei suoi metaboliti è una delle principali vie di eliminazione con formazione di glucuronidi. **Escrezione.** Dopo somministrazione orale di rasagilina marcata con ^{14}C , il farmaco è stato eliminato principalmente attraverso l'urina (62,6%) e attraverso le feci (21,8%) con un recupero totale dell'84,4% della dose su un periodo di 38 giorni. Meno dell'1% di rasagilina è escreto nelle urine come farmaco immodificato. **Linearità/non linearità.** La farmacocinetica della rasagilina è lineare per dosi comprese nel range 0,5 e 2 mg. La sua emivita finale è di 0,6-2 ore. **Caratteristiche nei pazienti. Pazienti con insufficienza epatica:** in soggetti con insufficienza epatica lieve, l'AUC e C_{max} erano aumentate dell'80% e 38%, rispettivamente. In soggetti con insufficienza epatica moderata, l'AUC e C_{max} erano aumentate del 568% e 83%, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4). **Pazienti con insufficienza renale:** la farmacocinetica di rasagilina in soggetti con insufficienza renale da lieve (CL_{cr} 50-80 ml/min) a moderata (CL_{cr} 30-49 ml/min) è risultata simile a quella dei soggetti sani. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute e tossicità riproduttiva. La rasagilina non presenta potenziale genotossico *in vivo* ed in numerosi sistemi *in vitro* utilizzando batteri e/o epatociti. In presenza di metaboliti attivi, la rasagilina induce un aumento delle aberrazioni cromosomiche a concentrazioni eccessivamente citotossiche che non sono utilizzate nelle condizioni di uso clinico. La rasagilina non è risultata carcinogena nei ratti ad esposizione sistemica che risulta 84-339 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die. Nel topo è stato osservato un aumento nell'incidenza di adenoma e/o carcinoma bronchiolo/alveolare associato, con un'esposizione sistemica di 144-213 volte maggiore della concentrazione plasmatica attesa nell'uomo con la dose di 1 mg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Mannitolo, Amido di mais, Amido di mais pregelatinizzato, Silice colloidale anidra, Acido stearico, Talco. **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** *Bliester:* 2 anni. *Flaconi:* 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** *Bliester:* bliester in alluminio/alluminio, confezioni da 7, 10, 28, 30, 100 o 112 compresse. *Flaconi:* flacone bianco, in polietilene ad alta densità con o senza tappo di sicurezza a prova di bambino contenente 30 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Teva Pharma GmbH, Kandelstr 10 - D-79199 Kirchzarten - Germania.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. EU/1/04/304/001-007.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. 21-02-2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. 25-01-2006



N06DX01 Ebixa[®] memantina

Riassunto delle caratteristiche di prodotto COMPRESSE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di memantina idrocloruro (equivalente a 8,31 mg di memantina). **Eccipienti:** ogni compressa rivestita con film contiene 166 mg di lattosio monoidrato, vedere paragrafo 4.4. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film. Compresse rivestite con film di colore bianco, tendenti al bianco sporco, rastremate verso il centro oblunghe, biconvesse, con una singola linea di rottura su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La terapia deve essere iniziata esclusivamente se, una persona che assiste il paziente, si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del farmaco al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le linee guida attuali. Ebixa deve essere somministrata una volta al giorno e deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora. Le compresse possono essere assunte vicino o lontano dai pasti. **Adulti. Titolazione della dose.** La dose massima giornaliera è di 20 mg. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati la dose di mantenimento si raggiunge aumentando di 5 mg per settimana per le prime 3 settimane come segue: **Prima settimana (giorno 1-7):** il paziente deve assumere mezza compressa da 10 mg rivestita con film (5 mg) una volta al giorno per 7 giorni. **Seconda settimana (giorno 8-14):** il paziente deve assumere una compressa da 10 mg rivestita con film (10 mg) una volta al giorno per 7 giorni. **Terza settimana (giorno 15-21):** il paziente deve assumere una compressa e mezza da 10 mg rivestita con film (15 mg) una volta al giorno per 7 giorni. **Dalla quarta settimana in poi:** il paziente deve assumere due compresse da 10 mg rivestite con film (20 mg) al giorno. **Dose di mantenimento.** La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno. **Anziani.** Sulla base degli studi clinici, la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (due compresse una volta al giorno) come descritto sopra. **Bambini e adolescenti.** L'uso di Ebixa non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia. **Alterazione della funzionalità renale.** Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50-80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 30-49 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, attenendosi allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5-29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. **Alterazione della funzionalità epatica.** In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Ebixa è sconsigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia. Evitare l'uso concomitante di antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale - SNC) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5). Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV), o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo. **Eccipienti:** Le compresse contengono lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni: • La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione

concomitante di memantina con agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio. • Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso riportato pubblicato sul possibile rischio della associazione tra memantina e fenitoina. • Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici. • Vi può essere la possibilità di ridotti livelli serici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide. • Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali. In studi di farmacocinetica a dose singola (PK), in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil. In uno studio clinico in volontari giovani sani non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina. La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Gravidanza e allattamento. Non esistono dati disponibili in relazione all'assunzione di memantina in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Non si conoscono rischi potenziali per gli esseri umani. Non assumere memantina in gravidanza a meno che non sia esplicitamente necessario. Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Ebixa altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati. Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con Ebixa e 1.595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Ebixa non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con Ebixa rispetto a quello trattato con placebo sono stati capogiri (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%), sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%). Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con Ebixa e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), molto rari ($\leq 1/10.000$), non note (non valutabili dai dati disponibili).

Alterazioni del sistema nervoso	Comuni	Capogiri
	Non comuni	Disturbi dell'andatura
	Molto rare	Convulsioni
Patologie gastrointestinali	Comuni	Stipsi
	Non comuni	Vomito
	Non note	Pancreatite ²
Infezioni ed infestazioni	Non comuni	Infezioni fungine
Patologie vascolari	Comuni	Ipertensione
	Non comuni	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comuni	Cefalea
	Non comuni	Fatica
Disturbi psichiatrici	Comuni	Sonnolenza
	Non comuni	Confusione
	Non comuni	Allucinazioni ¹
	Non note	Reazioni psicotiche ²

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado severo.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

Riassunto delle caratteristiche di prodotto COMPRESSE

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con Ebixa.

4.9 Sovradosaggio. Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. **Sintomi.** Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea). Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmateresi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti. Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore e incoscienza. **Trattamento.** In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata. In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapica: altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01. Esistono evidenze sempre maggiori che il malfunzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa. Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale. **Studi Clinici.** Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave [punteggio totale Mini Mental State Examination (MMSE)] al basale compreso tra 3 e 14 ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi [analisi dei casi osservati Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$]. Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto statisticamente significativo rispetto al placebo sull'endpoint primario: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana (last observation carried forward – LOCF). In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti. Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'endpoint primario di efficacia alla ventiquattresima settimana. Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale MMSE < 20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (incluendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs. 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. **Assorbimento.** Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il t_{max} è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina. **Distribuzione.** Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio di liquido cefalo-rachidiano LCR/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche. **Biotrasformazione.** Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4-6-idrossi-memantina, e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo

P 450. In uno studio con ¹⁴C-memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale. **Eliminazione.** Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m² e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare. La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4). L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad esempio da una dieta carnivora ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti. **Linearità.** Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg. **Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico.** Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μ mol nella corteccia frontale umana. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare. Nei roditori è stata osservata fosfolipidosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfilifiche cationiche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati effetti avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. *Nucleo compressa:* Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Acido silicico colloidale anidro, Talco, Magnesio stearato. *Rivestimento compressa:* Acido metacrilico-copolimero etil acrilato (1:1), Sodio lauril solfato, Polisorbato 80, Talco, Triacetina, Emulsione di simeticone.

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Confezioni blister da 7, 10, 14 o 20 compresse per strip di blister. Vengono presentate confezioni da 14, 28, 30, 42, 49 x 1, 50, 56, 56 x 1, 70, 84, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1, 112, 980 (10 x 98) o 1000 (20 x 50) compresse. Le confezioni 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 e 100 x 1 compresse rivestite con film sono in blister in dosi unitarie. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9 – DK-2500 Valby – Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/001-3

EU/1/02/219/007-012

EU/1/02/219/014-021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/05/2002

Data dell'ultimo rinnovo: 15/05/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2008

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Confezioni da 56 compresse (10 mg)

Prezzo al pubblico 128,72 euro

Rimborsabilità: classe C

N06DX01 Ebixa[®] memantina

Riassunto delle caratteristiche di prodotto GOCCE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebixa 10 mg/g **gocce orali**, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di soluzione contiene 10 mg di memantina idrocloruro (equivalente a 8,31 mg di memantina). Una goccia di soluzione è equivalente a 0,5 mg di memantina idrocloruro. **Eccipienti:** 1 g di soluzione contiene 100 mg di sorbitolo E420 e 0,5 mg di potassio, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

La soluzione è trasparente e da incolore a tendente al giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La terapia deve essere cominciata esclusivamente se, una persona che assiste il paziente, si rende disponibile a monitorare regolarmente la somministrazione del prodotto medicinale al paziente. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le linee guida attuali. Ebixa deve essere somministrato una volta al giorno e deve essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le gocce possono essere assunte vicino o lontano dai pasti. **Adulti. Titolazione della dose.** La dose massima giornaliera è di 20 mg. Per ridurre il rischio di effetti indesiderati la dose di mantenimento si raggiunge aumentando 5 mg per settimana per le prime 3 settimane come segue: **Prima settimana (giorno 1-7):** Il paziente deve assumere 10 gocce (5 mg) al giorno per 7 giorni. **Seconda settimana (giorno 8-14):** Il paziente deve assumere 20 gocce (10 mg) al giorno per 7 giorni. **Terza settimana (giorno 15-21):** Il paziente deve assumere 30 gocce (15 mg) al giorno per 7 giorni. **Dalla quarta settimana in poi:** Il paziente deve assumere 40 gocce (20 mg) una volta al giorno.

Dose di mantenimento. La dose di mantenimento consigliata è di 20 mg al giorno. **Anziani.** Secondo studi clinici la dose consigliata per i pazienti oltre i 65 anni di età è di 20 mg al giorno (40 gocce una volta al giorno) come descritto sopra. **Bambini e adolescenti.** L'uso di Ebixa non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di studi sulla sicurezza ed efficacia. **Alterazione della funzionalità renale.** Nei pazienti con funzionalità renale lievemente compromessa (clearance della creatinina 50-80 ml/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 30-49 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. Se ben tollerata dopo almeno 7 giorni di trattamento, la dose può essere aumentata fino a 20 mg al giorno, in accordo allo schema di titolazione standard. Nei pazienti con compromissione severa della funzionalità renale (clearance della creatinina 5-29 ml/min) la dose giornaliera deve essere di 10 mg al giorno. **Alterazione della funzionalità epatica.** In pazienti con funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (Child-Pugh A e Child-Pugh B) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono disponibili dati sull'utilizzo di memantina in pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica. La somministrazione di Ebixa non è consigliata in pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

4.3 Controindicazioni. Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Si raccomanda cautela in pazienti con epilessia, precedente storia di convulsioni o pazienti con fattori predisponenti per l'epilessia. Evitare l'uso concomitante di altri antagonisti-N-metil-D-aspartato (NMDA) quali amantadina, ketamina, o destrometorfano. Questi composti agiscono sullo stesso sistema recettoriale di memantina, quindi le reazioni avverse (principalmente a livello del sistema nervoso centrale - SNC) possono essere più frequenti o più evidenti (vedere anche paragrafo 4.5). Alcuni fattori che possono aumentare il pH delle urine (vedere paragrafo 5.2 "Eliminazione") richiedono un accurato controllo del paziente. Questi fattori includono drastici cambiamenti di alimentazione, ad esempio da una dieta a base di carne ad una vegetariana, o una eccessiva ingestione di soluzioni tampone alcalinizzanti per lo stomaco (antiacidi). Anche il pH delle urine può aumentare a causa di acidiosi tubulare renale (RTA) o gravi infezioni del tratto urinario da *Proteus*. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico recente, insufficienza cardiaca congestizia non compensata (NYHA III-IV), o ipertensione non controllata. Di conseguenza, è disponibile un numero limitato di dati ed i pazienti con tali condizioni cliniche vanno tenuti sotto controllo. **Eccipienti:** Le gocce orali contengono sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione. A causa degli effetti farmacologici e del meccanismo di azione di memantina possono verificarsi le seguenti interazioni: • La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici e anticolinergici possono essere aumentati durante il trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come memantina. Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti. La somministrazione concomitante di memantina con agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può

modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio. • Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Entrambi i composti sono chimicamente associati a quelli del tipo antagonisti-NMDA. Lo stesso dicasi per ketamina e destrometorfano (vedere paragrafo 4.4). Esiste solamente un caso riportato pubblicato sul possibile rischio della associazione tra memantina e fenitoina. • Altri principi attivi come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici. • Vi può essere la possibilità di ridotti livelli serici di idroclorotiazide in caso di somministrazione concomitante di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide. • Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi isolati di aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) in pazienti in trattamento concomitante con warfarin. Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o dell'INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali. In studi di farmacocinetica a dose singola (PK), in soggetti giovani sani, non sono state osservate interazioni principio attivo-principio attivo rilevanti tra memantina e gliburide/metformina o donepezil. In uno studio clinico in volontari giovani sani non si sono osservati effetti rilevanti di memantina sulla farmacocinetica di galantamina. La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfatazione *in vitro*.

4.6 Gravidanza e allattamento. Non esistono dati disponibili in relazione all'assunzione di memantina in gravidanza. Studi su animali indicano che esiste una possibile riduzione della crescita intrauterina per livelli di esposizione al farmaco identici o lievemente più alti dei livelli di esposizione umana (vedere paragrafo 5.3). Non si conoscono rischi potenziali per gli esseri umani. Non assumere la memantina in gravidanza a meno che non sia esplicitamente necessario. Non è noto se memantina sia escreta con il latte materno, ma considerata la lipofilia della sostanza, è probabile che tale passaggio avvenga. Le donne che assumono memantina non devono allattare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Generalmente la malattia di Alzheimer di grado da moderato a severo può compromettere la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Poiché Ebixa altera in modo da lieve a moderato la capacità di guidare veicoli o usare macchinari, è necessario informare i pazienti ambulatoriali della necessità di prestare attenzione.

4.8 Effetti indesiderati. Negli studi clinici nella malattia di Alzheimer da lieve a severa, che hanno coinvolto 1.784 pazienti trattati con Ebixa e 1.595 pazienti trattati con placebo, l'incidenza globale di reazioni avverse nei trattati con Ebixa non differiva da quelli trattati con placebo; le reazioni avverse erano generalmente di gravità da lieve a moderata. Le reazioni avverse che si sono manifestate con una più elevata incidenza nel gruppo trattato con Ebixa rispetto a quello trattato con placebo sono stati capogiri (6,3% vs 5,6% rispettivamente), cefalea (5,2% vs 3,9%), stipsi (4,6% vs 2,6%), sonnolenza (3,4% vs 2,2%) e ipertensione (4,1% vs 2,8%). Le reazioni avverse riportate nella tabella seguente derivano dagli studi clinici con Ebixa e dalle segnalazioni dopo la sua introduzione in commercio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono state classificate in accordo alla classificazione sistemica organica e secondo la convenzione sulla frequenza: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), molto rari ($\leq 1/10.000$), non note (non valutabili dai dati disponibili).

Alterazioni del sistema nervoso	<i>Comuni</i>	Capogiri
	<i>Non comuni</i>	Disturbi dell'andatura
	<i>Molto rare</i>	Convulsioni
Patologie gastrointestinali	<i>Comuni</i>	Stipsi
	<i>Non comuni</i>	Vomito
	<i>Non note</i>	Pancreatite ²
Infezioni ed infestazioni	<i>Non comuni</i>	Infezioni fungine
Patologie vascolari	<i>Comuni</i>	Iperensione
	<i>Non comuni</i>	Trombosi venosa/ tromboembolismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Comuni</i>	Cefalea
	<i>Non comuni</i>	Fatica
Disturbi psichiatrici	<i>Comuni</i>	Sonnolenza
	<i>Non comuni</i>	Confusione
	<i>Non comuni</i>	Allucinazioni ¹
	<i>Non note</i>	Reazioni psicotiche ²

¹ Le allucinazioni sono state osservate principalmente nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado severo.

² Casi isolati riportati durante l'esperienza post-marketing.

Riassunto delle caratteristiche di prodotto GOCCE

La malattia di Alzheimer è stata associata a depressione, ideazione suicidaria e suicidio. Durante l'esperienza post-marketing questi eventi sono stati riportati in pazienti trattati con Ebixa.

4.9 Sovradosaggio. Solo una limitata esperienza circa il sovradosaggio è disponibile dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing. **Sintomi.** Sovradosaggi relativamente alti (rispettivamente 200 mg e 105 mg al giorno per 3 giorni) sono stati associati a sintomi di stanchezza, debolezza e/o diarrea o a nessun sintomo. Nei casi di sovradosaggio con dose inferiore a 140 mg o sconosciuta, i pazienti hanno mostrato sintomi a carico del sistema nervoso centrale (confusione, senso di eccessiva stanchezza, sonnolenza, vertigini, agitazione, aggressività, allucinazioni e disturbi dell'andatura) e/o di origine gastrointestinale (vomito e diarrea). Nel caso più estremo di sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto all'assunzione orale di un totale di 2000 mg di memantina con effetti sul sistema nervoso centrale (coma per 10 giorni, ed in seguito diplopia ed agitazione). Il paziente ha ricevuto un trattamento sintomatico e plasmaferesi. Il paziente è guarito senza riportare postumi permanenti. Anche in un altro caso di elevato sovradosaggio, il paziente è sopravvissuto e si è rimesso. Il paziente ha assunto per via orale 400 mg di memantina. Il paziente ha manifestato sintomi a carico del sistema nervoso centrale quali irrequietezza, psicosi, allucinazioni visive, proconvulsività, sonnolenza, stupore e incoscienza. **Trattamento.** In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico. Non esiste un antidoto specifico per l'intossicazione o il sovradosaggio. Devono essere utilizzate, quando appropriate, le procedure cliniche standard di rimozione del principio attivo, quali, ad esempio, lavanda gastrica, medicinali a base di carbone attivo (interruzione del potenziale ricircolo entero-epatico), acidificazione delle urine, diuresi forzata. In caso di segni e sintomi di sovrastimolazione generale del sistema nervoso centrale (SNC), deve essere preso in considerazione un attento trattamento clinico sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapica: altri farmaci anti-demenza, codice ATC: N06DX01. Esistono evidenze sempre maggiori che il mal funzionamento della neurotrasmissione glutamatergica, in particolare quella mediata dai recettori NMDA, contribuisca sia alla manifestazione dei sintomi sia alla progressione della malattia nella demenza neurodegenerativa. Memantina è un antagonista non competitivo dei recettori NMDA voltaggio-dipendente, a moderata affinità. Essa modula gli effetti dei livelli tonici patologicamente elevati di glutammato che possono comportare una disfunzione neuronale. **Studi Clinici.** Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da moderata a grave (punteggio totale Mini Mental State Examination – MMSE al basale compreso tra 3 e 14) ha incluso 252 pazienti. Lo studio ha dimostrato l'efficacia del trattamento con memantina nei confronti del placebo a 6 mesi [analisi dei casi osservati Clinician's Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): $p=0,025$; Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): $p=0,003$; Severe Impairment Battery (SIB): $p=0,002$]. Uno studio con memantina in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 10 e 22) ha incluso 403 pazienti. I pazienti trattati con memantina hanno mostrato un migliore effetto statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con placebo sull'endpoint primario: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0,003$) e CIBIC-plus ($p=0,004$) alla 24^a settimana [last observation carried forward (LOCF)]. In un altro studio in monoterapia nel trattamento della malattia di Alzheimer da lieve a moderata (punteggio totale MMSE al basale compreso tra 11 e 23) sono stati randomizzati 470 pazienti. Nell'analisi primaria definita prospetticamente, non è stata raggiunta la significatività statistica all'endpoint primario di efficacia alla ventiquattresima settimana. Una metanalisi di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a severa (punteggio totale MMSE < 20) relativa a sei studi di fase III, controllati con placebo, della durata di sei mesi, (includendo studi in monoterapia e studi in pazienti trattati con dosi stabili di inibitori dell'acetilcolinesterasi) hanno mostrato che era presente un effetto statisticamente significativo in favore del trattamento con memantina per i domini cognitivi, globali e funzionali. Quando i pazienti sono stati identificati relativamente al peggioramento concomitante in tutti e tre i domini, i risultati hanno mostrato l'effetto statisticamente significativo di memantina nel prevenire il peggioramento; il doppio dei pazienti trattati con placebo ha mostrato un peggioramento in tutti e tre i domini (21% vs 11%, $p<0,0001$) rispetto ai pazienti trattati con memantina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento. Memantina ha una biodisponibilità assoluta pari a circa il 100%. Il t_{max} è compreso tra 3 e 8 ore. Non vi sono indicazioni relative all'influenza del cibo sull'assorbimento di memantina. **Distribuzione.** Dosi giornaliere di 20 mg hanno portato a concentrazioni plasmatiche steady-state di memantina comprese tra 70 e 150 ng/ml (0,5-1 μ mol) con notevoli variazioni tra i singoli individui. Con la somministrazione di dosi giornaliere comprese tra 5 e 30 mg, è stato calcolato un rapporto medio di liquido cefalorachidiano LCR/siero di 0,52. Il volume di distribuzione si aggira intorno ai 10 l/kg. Circa il 45% di memantina si lega alle proteine plasmatiche. **Biotrasformazione.** Nell'uomo, circa l'80% del materiale in circolo rapportabile a memantina è presente come composto principale. I principali metaboliti umani sono N-3,5-dimetil-gludantano, la miscela isomerica di 4-6-idrossi-memantina,

e 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano. Nessuno di questi metaboliti mostra un'attività antagonista-NMDA. *In vitro* non è stato rilevato alcun metabolismo catalizzato da citocromo P 450. In uno studio con ¹⁴C-memantina somministrata per via orale, in media l'84% della dose è stata recuperata entro 20 giorni, con oltre il 99% ad escrezione renale. **Eliminazione.** Memantina viene eliminata in maniera monoesponenziale con un $t_{1/2}$ terminale compreso tra le 60 e le 100 ore. In volontari con funzionalità renale normale, la clearance totale (Cl_{tot}) è pari a 170 ml/min/1,73 m² e parte della clearance renale totale avviene tramite secrezione tubulare. La gestione al livello renale coinvolge anche il riassorbimento tubulare, probabilmente mediato da proteine di trasporto cationico. La percentuale di eliminazione renale di memantina in presenza di urine alcaline può essere ridotta di un fattore compreso tra 7 e 9 (vedere paragrafo 4.4). L'alcalinizzazione delle urine può risultare da modifiche drastiche nel regime dietetico, ad esempio da una dieta carnivora ad una vegetariana, oppure dalla ingestione massiccia di soluzioni tampone gastriche alcalinizzanti. **Linearità.** Studi su volontari hanno dimostrato una farmacocinetica lineare nel dosaggio compreso tra 10 e 40 mg. **Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico.** Ad una dose di memantina di 20 mg al giorno i livelli di LCR corrispondono al valore k_i (k_i = costante di inibizione) di memantina, pari a 0,5 μ mol nella corteccia frontale umana.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. In studi a breve termine sui ratti, memantina, come altri antagonisti-NMDA, ha indotto vacuolizzazione neuronale e necrosi (lesioni di Olney) solo in seguito a dosi che portano a concentrazioni sieriche di picco molto elevate. Atassia ed altri segni preclinici hanno preceduto la vacuolizzazione e la necrosi. Dal momento che gli effetti non sono stati osservati in studi a lungo termine su roditori e animali diversi, la rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Alterazioni oculari sono state rilevate in maniera inconsistente in studi di tossicità ripetuta nei roditori e nei cani, ma non nelle scimmie. Specifici esami oftalmoscopici negli studi clinici con memantina non hanno evidenziato alcuna alterazione oculare. Nei roditori è stata osservata fosfolipidiosi nei macrofagi polmonari causata da accumulo di memantina nei lisosomi. Questo effetto è noto da altri principi attivi con proprietà amfifiliche cationiche. Esiste una possibile correlazione tra questo accumulo e la vacuolizzazione osservata nei polmoni. Questo effetto è stato rilevato esclusivamente a dosi elevate nei roditori. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Non è stata osservata alcuna genotossicità dopo test di memantina in analisi standard. Non c'è evidenza di cancerogenicità in studi che durano tutta la vita nei topi e nei ratti. Memantina non era teratogena nel ratto e nel coniglio, anche a dosi tossiche per la madre, e non sono stati notati effetti avversi di memantina sulla fertilità. Nel ratto è stata osservata una riduzione della crescita fetale a livelli di esposizione identici o leggermente superiori rispetto all'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. Potassio sorbato, Sorbitolo E420, Acqua purificata.

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 4 anni. Una volta aperto, utilizzare il contenuto del flacone entro 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione. Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Flaconi in vetro scuro (classe idrolitica III) con contagocce contenente soluzione da 20, 50, 100 o 10 x 50 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

H. Lundbeck A/S

Ottilavej 9 – DK-2500 Valby – Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/219/004-6

EU/1/02/219/013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/05/2002

Data dell'ultimo rinnovo: 15/05/2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2008

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu>

Flaconi da 50 g (10 mg/g)

Prezzo al pubblico 114,93 euro

Rimborsabilità: classe C