

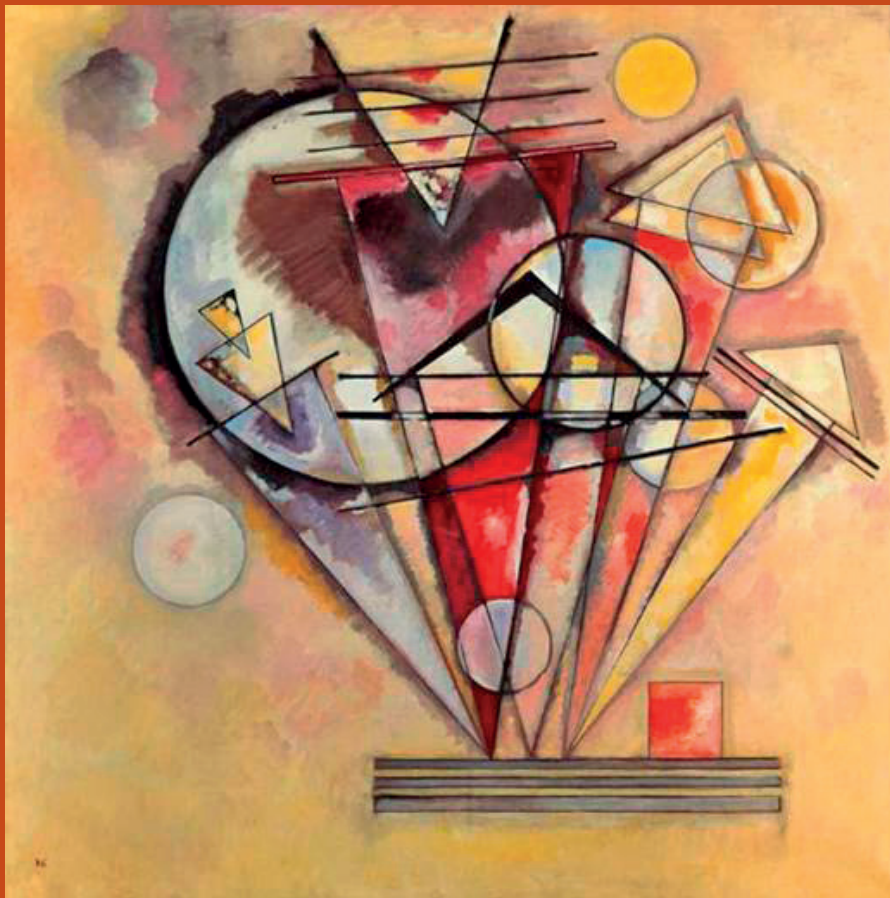
II MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE



Società dei Neurologi,
Neurochirurghi e
Neuroradiologi Ospedalieri

Sin
SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA

DALLE SINDROMI ALLE MALATTIE NEUROLOGICHE: RICERCA TRASLAZIONALE, APPROPRIATEZZA DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA



6-7-8 APRILE 2018
FIRENZE

CENTRO DIDATTICO MORGAGNI
Viale Giovan Battista Morgagni 44, Firenze

ABSTRACT BOOK

Con il patrocinio di:



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



TEACHING COURSE

NEURORADIOLOGIA INTERVENTISTICA. MAV ED ANEURISMI CEREBRALI NON ROTTI: CHE FARE?

Storia naturale rischio di rottura e studi osservazionali degli aneurismi non rotti

Sandra Bracco (Siena)

The prevalence of unruptured intracranial aneurysms in the adult population is about 3%. With increasing availability of modern imaging techniques, such as magnetic resonance angiography and computed tomography angiography, an increasing number of aneurysms is being detected. The current endovascular or surgical treatment options to prevent aneurysmal rupture with its devastating consequences could be invasive and carry considerable risks of complications. For most small aneurysms in the anterior circulation, the predicted risk of rupture is much smaller than the risk of treatment complications, and therefore, many of these small aneurysms are left untreated. However, a small proportion of these aneurysms do rupture, and because these aneurysms by far outnumber other aneurysms, most instances of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) come from small aneurysms in the anterior circulation. Studies based on epidemiology, natural history location and size of intracranial aneurysms permitted to identify a new model that provides the absolute risk of rupture at five years (PHASES: Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH from another aneurysm, Site of aneurysm). Recent studies using image-based computational fluid dynamics (CFD) modeling and statistical analyses have identified connections between the hemodynamic properties of intracranial aneurysms and the likelihood of their growth and rupture. Ruptured aneurysms seemed to have a greater area of lower wall shear stress (WSS) compared with the parent artery in narrow-necked aneurysms, while ruptured aneurysms seemed to have a greater degree of WSS diversity and area of the higher WSS or lower WSS compared with the parent artery in wide-necked aneurysms. 4D flow MRI is a relatively quick method for obtaining WSS in vivo, a hemodynamic parameter which has shown promise in risk stratification for rupture. Low or stagnant flow causes an inflammatory response in the vascular wall, promoting atherogenesis and leukocyte infiltration. In fact, in histological analyses of ruptured and unruptured aneurysms, it was found that ruptured aneurysms were characterized by inflammatory infiltration as well as apoptosis and degeneration of the wall matrix. Aneurysm wall enhancement on high resolution MRI (HRMRI) and/or "black-blood" sequences might be a sign of inflammatory change. Symptomatic aneurysms exhibited wall enhancement on HRMRI. Therefore, wall enhancement on HRMRI might predict an unsteady state of an intracranial saccular aneurysm. Therefore, while the rupture episode itself is triggered by temporary pressure and/or frequency surge and wall failure, the predisposition of an intracranial aneurysm wall to rupture is due to biologic degradation, mediated by the interaction between hemodynamics and pathobiology with time.

BIBLIOGRAPHY Varble et Al, Differences in morphological and hemodynamic characteristics for "PHASES-based" intracranial aneurysms locations, AJNR 2017 38(11): 2105-2110. Meng et Al, High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis, AJNR 2014 35:1254 - 62. Peng et Al, Relationship between aneurysm wall enhancement and conventional risk factors in patients with unruptured intracranial aneurysms: A blackblood MRI study, Interv Neuroradiol 2016 Oct 22(5): 501

Indicazioni e trattamento endovascolare

Guido Andrea Lazzarotti (Pisa)

Gli aneurismi intracranici hanno prevalenza variabile a seconda delle casistiche dal 2 al 6 % della popolazione. Circa il 90 % negli aneurismi intracranici sono di tipo sacculare. Dal punto di vista clinico si differenziano principalmente in aneurismi rotti, responsabili di emorragia cerebrale, e aneurismi non rotti. Questi ultimi possono essere sintomatici o nella maggior parte dei casi asintomatici. Il trattamento

endovascolare è attualmente preferibile rispetto al trattamento chirurgico della maggior parte dei casi di aneurismi sia rotti che non rotti. Le indicazioni al trattamento di un aneurisma non rotto, con lo scopo di prevenirne la rottura, devono prendere in considerazione le caratteristiche sia dell'aneurisma, in particolare sede e dimensioni, sia del paziente che ne è portatore. Il trattamento endovascolare si esegue in sala angiografica in anestesia generale abitualmente mediante accesso arterioso femorale mediante cateterismo coassiale sotto guida fluoroscopica delle arterie intracraniche attraverso le arterie carotidi o vertebrali. Il trattamento classico consiste nel posizionamento di spirali metalliche a distacco controllato nella sacca aneurismatica per provocarne la progressiva trombosi. Negli aneurismi complessi o con colletto largo possono essere utilizzati cateteri con palloncino o stent intracranici per mantenere le spirali all'interno della sacca aneurismatica garantendo la pervietà dell'arteria portante. Uno speciale tipo di stent di nuova generazione a bassa porosità detto "flow-diverter" posizionato nell'arteria portante a copertura del colletto aneurismatico può provocare da solo la progressiva trombosi della sacca aneurismatica sino all'esclusione circolatoria. I pazienti sottoposti a trattamento endovascolare necessitano di un percorso di follow-up neuroradiologico variabile per modalità e durata che prevede controlli generalmente mediante esame angio-RM."

PRE-CONGRESS

MALATTIE NEUROMUSCOLARI: UNA NUOVA SFIDA PER IL NEUROLOGO

Una nuova sfida per il neurologo. Le complicanze neuromuscolari in corso di immunoterapia oncologica

Laura Insana (Siena)

La terapia con anticorpi immunomodulanti (ImAbs) diretti contro cytotoxic T-lymphocyte antigene 4 (CTLA4), programmed death 1 (PD1) ed il suo ligando (PDL1), ha determinato un significativo beneficio clinico in molte neoplasie maligne, come melanoma metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) e carcinoma renale in fase avanzata. Questi anticorpi essendo antagonisti delle molecole checkpoint espresse sia dai linfociti T attivati (CTLA4 e PD1) sia sulla superficie delle cellule tumorali (PDL1), ne bloccano l'attivazione, impedendo al tumore di eludere il sistema immunitario. In relazione al meccanismo d'azione stesso degli ImAbs, la tossicità associata è immunomediata, dovuta all'attivazione principalmente dei linfociti T. Tra queste complicanze, definite immune-related Adverse- Events (irAEs), le più frequenti sono rash cutanei, coliti ed epatiti. Tuttavia, seppur raramente, possono verificarsi anche complicanze sia a carico del sistema nervoso centrale (NirAEs) sia neuromuscolare (NMirAEs). Nell'attività di consulenza alla UOC di Immunoterapia Oncologica della AOUS, dal 2010 ad oggi, abbiamo diagnosticato NMirAEs in 9 pazienti: 7 affetti da melanoma metastatizzato in trattamento di II o III linea con Ab anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD1 (pembrolizumab o nivolumab) e anti-PDL1 (durvalumab), in monoterapia o in terapia di combinazione; una paziente affetta da adenocarcinoma gastrico trattato con Ab anti-PD1 nell'ambito di un trials clinico ed un paziente affetto NSCLC. La gravità di ogni NMirAE è stata stadiata secondo i criteri Common Toxicities Criteria (CTCAE). Nella nostra casistica, la maggior parte dei pazienti ha sviluppato tossicità di grado 2; solo due pazienti hanno riportato una tossicità severa: un caso di grado 3 (M/70 anni) con Polineuropatia Infiammatoria Cronica Demielinizzante (CIDP-like) e l'altro di grado 4 (M/50 anni) con Sindrome di Guillain-Barrè. I due pazienti affetti da polineuropatia (PNP) cronica assonale sensitiva (F/40 anni) e sensitivo-motoria (M/73 anni) hanno presentato una forma lieve, in un caso evoluta in remissione senza trattamento specifico. Come riportato in letteratura, il tipo di NMirAE più frequente è la Miastenia di cui riportiamo 3 casi: un caso (M/71 anni) di Miastenia Oculare, uno di Miastenia Gravis (F/76 anni), entrambi sieronegativi, ed un caso (M/85 anni) sieropositivo associato a miosite. Il trattamento, oltre all'interruzione temporanea o definitiva della immunoterapia oncologica, si è basato sulle IVIg nel caso di GBS e su corticosteroidi negli altri casi, associati a piridostigmina nei casi di Miastenia. Nella maggior parte dei casi si è assistito ad una risposta terapeutica migliore e più rapida

di quanto osservato nelle analoghe forme di malattia autoimmune primaria. La diagnosi differenziale si pone con le patologie immunomediate primarie, con quelle secondarie a chemioterapia e con le forme paraneoplastiche. Il riconoscimento ed il trattamento precoce dei NMirAEs, nuova sfida per il neurologo, sono essenziali per garantirne la remissione o il contenimento. E'auspicabile dunque una conoscenza delle proprietà immunitarie degli ImAbs ed una stretta collaborazione con l'oncologo che chiede, oltre alla diagnosi e alla terapia, anche una valutazione congiunta del rischio di eventuale ritrattamento.

Le nuove terapie nelle malattie muscolari

Giulia Ricci (Pisa)

There is no curative therapy for the majority of muscle disease, although innovative therapeutic approaches have been investigated over recent years and some new promising drugs are now available, for instance for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked progressive degenerative muscle disorder caused by the absence of dystrophin. corticosteroids are the standard supportive treatment for DMD however, recently a surge of new therapeutics, such as stop codon readthrough agents, exon-skipping agents, and utrophin modulators, aim to replace dystrophin in myocytes or to prevent muscle damage caused by the absence of dystrophin. New and emerging drugs for DMD with completed phase IIb or phase III trials and includes ataluren (nonsense mutation suppression), eteplirsen (exon 51 skipping), and idebenone (adenosine triphosphate ATP modulation). Spinal muscular atrophy (SMA) is most commonly caused by insufficient levels of survival motor neuron (SMN) protein (which is critical for motor neuron maintenance) secondary to deletions or mutations in the SMN1 gene. Nusinersen (SPINRAZA(TM)) is a modified antisense oligonucleotide that binds to a specific sequence in the intron, downstream of exon 7 on the pre-messenger ribonucleic acid (pre-mRNA) of the SMN2 gene. This modulates the splicing of the SMN2 mRNA transcript to include exon 7, thereby increasing the production of full-length SMN protein. Nusinersen has been recently approved in Italy for intrathecal use in paediatric and adult patients with SMA.

Miastenia: il contributo diagnostico della metodica di analisi della singola fibra stimolata

Antonello Grippo (Firenze)

Objective: to obtain normative values of the Frontal muscle of healthy volunteers (HV) by stimulated single-fiber electromyography (SFEMG) using concentric needle electrode (CNE). Methods: frontal muscles SFEMG, after stimulation with needle electrodes of the temporal branch of facial nerve, was conducted in 16 HV (6 males, mean age 43.1, range 20-60 years). Filter settings were 1000 Hz-10 kHz. The mean consecutive difference (MCD) of the individual fiber and the mean MCD per study were determined. Results: using the 95% percentile the upper normal limit for the individual fibers of jitter and the mean MCD per study in the HV was 37 μ s and 27 μ s respectively. Having defined these limits we evaluated 15 patients affected by seronegative Ocular Myasthenia Gravis (OMG) and in 14 patients with Ptosis or Diplopia of undetermined origin (PD-U). All patients OMG showed mean MCD >27 μ s and > 3 individual fiber Jitter >37 μ s. All patients referred for diplopia or ptosis who showed mean MCD <27 μ s and no individual fiber Jitter >37 μ s were diagnosed as PD-U. Conclusions: The 95% prediction limit might be optimal cut-off value, depending on the clinical question. The obtained reference values were narrow than those reported previously using concentric needles. Stimulation jitter recordings with CNE could be used in practice; borderline findings (mean MCD around 27 μ s, 4 individual fiber Jitter >37 μ s) should be carefully assessed in a prospective way in consecutive patients with clinical suspicion of Myasthenia Gravis will be enrolled.

PRE-CONGRESS

CURE PALLIATIVE E MALATTIE NEUROLOGICHE CRONICHE

Cosa cambia con la legge sul testamento biologico

Stefania Bastianello (Milano)

Uno dei diritti fondamentali per le persone affette da malattie inguaribili è poter essere informati e poter scegliere liberamente le terapie. La volontà dei malati deve essere ascoltata e rispettata, ad esempio, quando si tratta di decidere se proseguire o sospendere trattamenti gravosi come la tracheotomia. L'intervento ha come obiettivo di descrivere il lavoro condotto da AISLA iniziato nel 2014 sulle scelte terapeutiche e sulle DAT e come questo si inserisce nella cornice normativa della legge n. 219.

LETTURA INAUGURALE

Aggregati proteici nella patogenesi delle malattie neurodegenerative: nuove prospettive terapeutiche.

Maria Grazia Spillantini (Cambridge)

Molte malattie neurodegenerative, incluse le più comuni, quali la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson, sono caratterizzate dalla presenza nel sistema nervoso di aggregati proteici che possono essere sia extracellulari come le placche amiloidi della malattia di Alzheimer, sia intracellulari, come gli aggregati formati da proteina tau - presenti nella malattia di Alzheimer, in alcune forme di demenza frontotemporale, nella degenerazione corticobasale e nella paralisi sopranucleare progressiva - o gli aggregati di alfa-sinucleina presenti nella malattia di Parkinson, nella demenza a corpi di Levi e nell'atrofia multi-sistemica. In particolare è stato dimostrato che la presenza e la diffusione progressiva degli aggregati proteici intracellulari si correla con il processo neurodegenerativo e con la progressione dei sintomi clinici della malattia. In che modo e per quali ragioni tali aggregati proteici anomali, costituiti da proteine normalmente presenti nel sistema nervoso, si formino non è noto, ma è chiaro che prevenire la loro formazione e la loro diffusione rappresenta una possibile strategia terapeutica o quantomeno una possibilità di rallentare la progressione delle patologie neurodegenerative. I nuovi approcci terapeutici infatti, sono sempre più indirizzati a ridurre o prevenire la formazione di aggregati proteici. Per esempio un possibile approccio è costituito dall'utilizzo di anticorpi che riconoscono gli aggregati proteici promuovendone la distruzione e inibendone la diffusione. Un altro approccio consiste nella somministrazione di piccole molecole in grado di prevenire la formazione di aggregati proteici tossici. Nel nostro laboratorio, abbiamo testato una di queste piccole molecole che interferisce con la formazione di aggregati contenenti alfa-sinucleina, dimostrandosi in grado di prevenire, nei modelli animali, la disfunzione dopaminergica caratteristica della malattia di Parkinson.

LETTURA MAGISTRALE

Trial clinici vs Real world data in neurologia: effetto placebo e nocebo

Gaetano Zaccara (Firenze)

Il placebo è una sostanza inerte che determina un effetto clinico benefico. L'effetto placebo è l'effetto clinico che si osserva dopo somministrazione di tale sostanza. Per effetto nocebo si intende invece un effetto clinico negativo, caratterizzato in genere dalla comparsa di effetti collaterali, dopo somministrazione di un placebo. In clinica il risultato di qualunque tipo di intervento medico produce effetti legati sia alla azione farmacologica della sostanza, se si tratta di un farmaco, che effetti aspecifici, il così detto effetto placebo. L'analisi degli studi clinici in cui i pazienti sono randomizzati al trattamento attivo o al placebo,

consente di quantificare questi fenomeni. Nel caso degli studi clinici in cui sono stati sperimentati nuovi farmaci per il trattamento delle epilessie farmaco-resistenti, l'efficacia è misurata calcolando il numero di pazienti che in ciascun braccio dello studio presentano un miglioramento della frequenza delle loro crisi in misura pari o superiore al 50%. In questi studi è stato osservato che l'effetto placebo varia tra il 10 ed il 20%. Se consideriamo che il farmaco attivo determina in generale un miglioramento del 50% delle crisi in circa il 40-50% dei pazienti, ne consegue che l'effetto placebo conta per circa il 25-50% dell'effetto clinico osservato. Una meta-analisi di tutti gli studi condotti in questo ambito, ha evidenziato che l'effetto placebo è aumentato nel corso degli anni. Ciò ha delle conseguenze pratiche rilevanti. Ad esempio perché la differenza tra placebo e sostanza attiva sia significativa, è ora necessario utilizzare casistiche più numerose con la conseguenza di un netto aumento dei costi della sperimentazione clinica. Al contrario, l'effetto nocebo può essere misurato analizzando la percentuale di pazienti che sospendono il placebo per intolleranza. Questa si aggira intorno al 4% ed è rimasta costante negli anni. I fattori in gioco responsabili dell'effetto placebo sono molteplici. In parte si tratta semplicemente di effetti statistici che hanno a che fare con fluttuazioni spontanee della intensità della sintomatologia. Una seconda componente è costituita quindi dalle aspettative positive o negative che i pazienti hanno riguardo al trattamento sperimentale. Infine una parte dell'effetto placebo dipende dall'influenza esercitata dagli sperimentatori sui pazienti e dalle loro personali convinzioni. Un aspetto particolare è quello dell'effetto placebo nei bambini. È stato osservato che questo è maggiore di quello che si osserva nell'adulto. È possibile che la maggiore ampiezza dell'effetto placebo nel bambino dipenda in realtà dalle aspettative dei genitori. È interessante infine ricordare che l'effetto placebo si osserva anche negli studi condotti sull'animale. Nel corso della relazione verranno discussi tutti questi aspetti e le relative conseguenze pratiche

I SESSIONE

LE MALATTIE NEUROLOGICHE TEMPO DIPENDENTI

Trombolisi sistemica: l'evoluzione dei criteri di inclusione

Raffaella Valenti (Prato)

I criteri di inclusione classici (derivate dagli studi NINDS 1996) per la trombolisi sistemica sono:

- Età 18 - 80 anni
- Diagnosi clinica di ictus ischemico determinante un deficit neurologico misurabile del linguaggio, della funzione motoria, della funzione cognitiva, dello sguardo, della visione e/o neglect.
- Esordio dei sintomi noto e definito entro 4.5 ore dall'inizio della somministrazione della terapia trombolitica.
- I sintomi dell'ictus sono presenti da almeno 30 minuti in assenza di significativo miglioramento prima del trattamento. I sintomi vanno distinti da un episodio di ischemia generalizzata (es. sincope), una crisi epilettica o emicranica.
- I pazienti o un familiare debbono aver ricevuto informazione sul trattamento e aver dato il consenso all'utilizzo dei loro dati e alle procedure di follow up.

A questi si aggiungono tutta una serie di condizioni, prima considerati criteri di esclusione assoluta, in cui la trombolisi è possibile dopo valutazione del rapporto rischio/beneficio:

- Età > 80 aa, se esordio dei sintomi noto e definito entro 3 ore dall'inizio della somministrazione della terapia trombolitica? Deficit neurologici minori o rapido miglioramento dei sintomi prima dell'inizio dell'infusione? Ictus grave valutato clinicamente (NIHSS>25) e/o tramite neuroimmagini
- Pazienti in trattamento con anticoagulanti orali con farmaci aVK e INR ≤ 1.7 e con anticoagulanti diretti assunti almeno da 48 ore? Anamnesi positiva o sospetta di aneurisma non rotto
- Sintomi iniziati più di 3 ore prima dell'inizio dell'infusione o orario di insorgenza dei sintomi non noto (qualora le neuroimmagini avanzate definiscano una zona di mismatch tessutale e/o consentano di datare l'evento almeno entro le 3 ore)

- Ictus ischemico negli ultimi 3 mesi (valutando caso per caso)
- Crisi convulsiva all'esordio dell'ictus
- PA sistolica >185 mmHg o diastolica >110 mmHg, o necessità di trattamento aggressivo per ridurre la PA entro tali limiti
- Glucosio <50 or > 400 mg/dl
- Paziente con storia di ictus e diabete concomitante
- Chirurgia maggiore o trauma significativo non cranico > 14 giorni
- Storie di patologie del SNC: neoplasia, intervento chirurgico (valutando caso per caso)
- Stato di gravidanza (valutando caso per caso)

La trombolisi sistemica è da considerarsi un trattamento sicuro e in grado di ridurre la disabilità nel paziente con ictus e un atto medico salva vita nella maggior parte dei casi. Pochi sono ad oggi i criteri di esclusione assoluta alla trombolisi sistemica. Per i criteri di esclusione relativa valutare caso per caso, considerando il paziente nella sua interezza (condizioni generali, stato clinico persistente, aspettative di vita), oltre che le indicazioni delle linee guida ed informando il paziente e/o familiari.

Indicazioni alla trombectomia meccanica

Samuele Cioni (Siena)

I risultati dei recenti trials" per la terapia endovascolare hanno rivoluzionato la strada e pertanto le indicazioni alla trombectomia meccanica intesa come trattamento efficace per lo stroke ischemico dove sono coinvolte le occlusioni di arteria di grosso calibro sia del circolo intracranico anteriore che posteriore. In questa presentazione cercheremo di esplorare le attuali indicazioni a questo trattamento tempo dipendente anche in relazione alla pubblicazione di recenti linee guida nazionali e internazionali."

Il neuroimaging nella fase iperacuta dell'ictus ischemico

Enrico Fainardi (Firenze)

I recenti Trials pubblicati nel 2015 (ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT PRIME, REVASCAT e MR CLEAN, DAWN e DEFUSE 3) hanno dimostrato definitivamente l'efficacia del trattamento endovascolare nei pazienti con ictus ischemico acuto entro 6 ore e dalle 6 alle 24 ore dall'esordio dei sintomi. Questi studi ci hanno insegnato che la TC è preferibile alla RM come strumento di selezione dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione e che il protocollo TC deve comprendere la TC standard senza mdc per escludere l'ematoma intraparenchimale nei pazienti ammessi entro le 4.5 ore dall'ictus con NIHSS < 6 (finestra per la trombolisi endovenosa, la TC standard per l'identificazione dei segni precoci di infarto e l'Angio-TC per l'identificazione della sede di occlusione in quelli che giungono in ospedale entro 6 ore dall'esordio con NIHSS \geq 6 (finestra del trattamento endovascolare con o senza trombolisi e.v. associata) e la TC standard, l'Angio-TC per valutazione l'identificazione della sede di occlusione e la valutazione dei circoli collaterali e la TC perfusionale per l'analisi del volume del core infartuale e della penombra ischemica nei pazienti accolti a 6-24 ore dall'insorgenza dei sintomi. Infatti in questi Trials i pazienti con circoli collaterali buoni, piccolo core e larga penombra presentavano una prognosi favorevole. La valutazione dell'estensione dei circoli collaterali è migliore utilizzando la tecnica Angio-TC multifasica, mentre il mismatch perfusionale Tmax - CBF è più superiore a quello classico MTT - CBV nel definire core e penombra. Il volume di core e penombra deve essere calcolato attraverso software di analisi quantitativa automatica per essere attendibile e non più con metodi semiquantitativi (applicazione del punteggio ASPECTS alle mappe perfusionali) o qualitativi (analisi visiva). Le dimensioni ottimali del core e della penombra utili per la selezione dei pazienti sono di 70 ml per il core e un mismatch Ratio \geq 1.8 per la penombra. Dato però che l'affidabilità del mismatch Tmax - CBF nell'identificare il core infartuale non è ancora pienamente soddisfacente, la recente proposta di usare una nuovo modello di mismatch perfusionale Tmax - Tmax ha suscitato notevole interesse anche perché questo approccio sembra superiore al mismatch Tmax - CBF

nel delineare core e penombra. La stretta relazione fra entità dei circoli collaterali e parametri perfusionali suggerisce al momento di impegnare un'analisi combinata rappresentata dall'analisi simultanea della collateralità con tecnica Angio-TC multifasica e di core e penombra con TC perfusionale per ottenere il maggior numero di informazioni possibili che permettano una corretta selezione dei pazienti per il trattamento endovascolare.

I SESSIONE **LE MALATTIE IMMUNUMEDIATE**

Le encefaliti nelle malattie autoimmuni

Silvia Casagrande (Firenze)

Per encefalite si intende qualsiasi encefalopatia acuta determinata da un processo infiammatorio a carico del parenchima cerebrale. L'eziologia più frequente è quella infettiva, con una netta predominanza di infezioni virali. Grazie all'identificazione di anticorpi diretti contro la cellula neuronale associati a quadri clinici del tutto sovrapponibili a quelli infettivi, il panorama eziologico di questi disordini è significativamente variato negli ultimi anni. Secondo i dati presenti in letteratura, in più del 20% dei casi di encefalite, è possibile identificare un meccanismo autoimmune sulla base dell'esame istologico o di una positività anticorpale. E' tuttavia ormai nota anche l'esistenza di encefaliti autoimmuni non associate ad anticorpi conosciuti, il meccanismo immunologico alla base delle quali è ancora oggetto di ricerca. Si ritiene pertanto che il numero di encefaliti autoimmuni sia ampiamente sottostimato e destinato a crescere nei prossimi anni. Una diagnosi eziologica tempestiva è di primaria importanza ai fini di iniziare un trattamento precoce, associato ad una riduzione della disabilità residua e del tasso di ricadute. Per tale motivo, nel 2016 un panel di esperti ha proposto nuovi criteri diagnostici basati su dati clinici e strumentali di primo livello volti a permettere la diagnosi precoce anche in assenza di una positività anticorpale.

Imaging delle encefaliti autoimmuni

Ilaria Pesaresi (Pisa)

Con il termine "encefaliti autoimmuni" si identificano le classiche encefaliti paraneoplastiche, le encefaliti in corso di malattia autoimmune e quadri di più recente identificazione in cui il danno è mediato da specifici anticorpi diretti contro proteine di superficie. I quadri clinici e di imaging sono variabili e cambiano in funzione del profilo anticorpale. Il pattern più caratteristico alla Risonanza Magnetica (RM) è quello di interessamento del sistema limbico, anche se frequente è l'interessamento extra-limbico. In molti casi inoltre non sono presenti reperti RM di rilievo. Sebbene la RM di per sé non sia dotata di una elevata specificità diagnostica, l'integrazione dei reperti RM e del quadro elettroclinico consente di porre il sospetto di encefalite con una elevata accuratezza, permettendo spesso di intraprendere la terapia immunosoppressiva ancor prima di aver ottenuto la conferma diagnostica tramite la ricerca anticorpale sul liquor.

Ruolo dei farmaci biologici nelle malattie neurologiche immunomediate

Sabrina Matà (Firenze)

Per terapia biologica, secondo AIFA in accordo alla definizione data dalla FDA, si deve intendere l'insieme dei "farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico, oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia." "Appartengono alla categoria dei farmaci biologici prodotti quali ormoni ed enzimi, emoderivati e medicinali immunologici come sieri e vaccini, immunoglobuline ed allergeni, oppure anticorpi monoclonali." Le prime terapie biologiche, e quelle per le quali questo termine fu coniato nel secolo scorso, sono state le vacci-

nazioni. In ambito neuroimmunologico risalgono agli anni '80 gli studi pionieristici sulla "tolleranza orale" inducibile mediante somministrazione di MBP negli animali affetti da EAE; purtroppo l'effetto terapeutico ottenuto nel modello animale non fu replicato nei pazienti affetti da Sclerosi Multipla (SM). Sempre agli anni '80 risale la scoperta dell'efficacia delle immunoglobuline umane nel trattamento di un certo numero di affezioni neurologiche autoimmuni, numero andato esponenzialmente crescendo nei decenni successivi. Agli anni '90 si devono gli studi, e la conseguente approvazione, della terapia della SM con l'Interferone beta, primo farmaco biologico per patologie autoimmuni neurologiche ad essere ottenuto con l'ausilio delle biotecnologie. Negli ultimi 20 anni si è infine sviluppato lo studio degli anticorpi monoclonali e la loro applicazione in ambito neuroimmunologico. La caratteristica fondamentale di questi farmaci è la loro altissima specificità, potendo bloccare in modo selettivo una sola componente, molecolare o cellulare, del sistema immunitario, senza colpire altri organi o tessuti del corpo umano. Progressivamente le biotecnologie hanno consentito un miglioramento della produzione dei monoclonali, creando varianti con percentuale sempre più elevata di origine umana fino ai più recenti, totalmente umani. Non privi di effetti collaterali, primo fra tutti l'aumentato rischio di infezioni gravi, monoclonali come il Natalizumab, l'Alemtuzumab e l'Ocrelizumab hanno modificato in modo decisivo le possibilità e le scelte terapeutiche non solo della SM, ma anche della Miastenia Gravis, della Neuromielite ottica e delle neuropatie autoimmuni. Sono infine in corso studi molto promettenti su monoclonali con azione sul sistema di riparazione del danno della mielina e dell'assone.

II SESSIONE

LE RETI CLINICHE NELLE MALATTIE NEUROLOGICHE

Le malattie neurologiche: i livelli di programmazione dei percorsi clinico-assistenziali e le reti cliniche

Paolo Zolo (Arezzo)

È divenuta evidente negli ultimi 50 anni una profonda trasformazione del quadro epidemiologico con l'incremento vertiginoso della patologia cronico degenerativa: attualmente negli US la spesa sanitaria per l'assistenza di tali patologie rappresenta l'80% dell'intero budget per la sanità', In Italia analogamente le malattie croniche assorbono oltre il 75 % delle risorse sanitarie pubbliche. Si pone così forza una trasformazione del sistema del welfare e dell'organizzazione sanitaria al fine di adeguare le risposte ai nuovi bisogni assistenziali e nell'obiettivo finale di rendere sostenibile costi, mantenendo o incrementando la qualità del servizio e la sua equità universalistica.

La lotta alla cronicità richiede nuovi strumenti : di particolare rilievo il sistema dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) che per quanto ancora in fase di evoluzione sia metodologica che operativa può rappresentare un terreno per una nuova Governance Clinica, per l'ottimizzazione delle risorse disponibili, di continuità Ospedale-Territorio e per realizzare forme nuove di multidisciplinarietà e multidisciplinarietà'. Le Malattie Neurologiche si caratterizzano proprio per la loro caratteristica di patologie cronico-degenerative: Ictus e postictus, demenze e M di Alzheimer, Parkinson e parkinsonismi, SLA e malattie genetiche, Sclerosi Multipla. Accanto al tema dei PDTA relativi a tali malattie il sistema in fase di ridefinizione (vedi Decreto Balduzzi, 2012) richiede una profonda trasformazione delle cure primarie e della Medicina Generale: affermazione della Medicina di Iniziativa, proattiva (AFT), reti cliniche programmate e integrate in costante dialogo tra loro, nuovi rapporti tra Ospedale e Territorio, tra Sanitario e Sociale, una nuova visione della Prevenzione Primaria e Secondaria (medicina predittiva) e della Riabilitazione.

S1

ARGOMENTI DI NEUROCHIRURGIA

Tecnica frameless per biopsia di lesione intracerebrale

Andrea Peluso (Pisa)

Il progressivo incremento delle conoscenze in merito alle caratteristiche biologiche e biomolecolari delle lesioni del sistema nervoso centrale, in particolar modo delle neoplasie primitive, e la loro conseguente disomogeneità nella risposta ai protocolli di terapia, ha ulteriormente confermato la necessità di ottenere diagnosi più dettagliate possibile, al fine di ottimizzare il trattamento del singolo paziente. Nonostante la diffusione di tecnologie di diagnostica radiologica sempre più avanzate, la necessità di diagnosi di certezza con esame istologico e analisi biomolecolare permane un punto cruciale nell'iter diagnostico-terapeutico di molte lesioni cerebrali, anche indipendentemente dalla reseccabilità chirurgica. La biopsia cerebrale, quando indicata, rimane la procedura standard. La metodica stereotassica, compiutamente definita a metà del secolo scorso e successivamente perfezionata, è stata applicata alla biopsia cerebrale dopo l'avvento dell'imaging tomografico. È da allora rimasta nel tempo sostanzialmente invariata nei suoi principi, pur con alcune evoluzioni tecniche, e rappresenta tuttora la tecnica più diffusa. Parallelamente l'implementazione progressiva delle metodiche di neuronavigazione ha consentito la diffusione di procedure biottiche frame-less. Questo approccio, elimina il notevole discomfort creato al paziente dal casco stereotassico, nella moderna ottica della progressiva riduzione di invasività delle manovre diagnostico-terapeutiche. Abbiamo confronto le due metodiche in termini di affidabilità diagnostica e outcome clinico-radiologico, in una serie consecutiva di 141 biopsie cerebrali effettuate tra il Luglio 2011 e il Maggio 2017 presso la UO Neurochirurgia dell'AOUP.

Craniotomie decompressive indicazioni e limiti

Laura Lipa (Siena)

La craniectomia decompressiva è la tuttora controversa risposta chirurgica all'ipertensione endocranica refrattaria a trattamento medico, sia essa ad eziologia post-traumatica che post-ischemica, e ha come scopo il contenimento del danno secondario. Proveremo ad analizzare il razionale della pratica e le più recenti linee guida, sia sullo stroke che sul trauma cranico, per cercare di orientare e condividere il percorso terapeutico di questi pazienti - e delle loro famiglie - alla luce delle evidenze disponibili.

C1

LA DIAGNOSTICA STRUMENTALE NEUROFISIOLOGICA TEMPO DIPENDENTE

Lo Stato di Male Epilettico

Adele Polese (Pisa)

Lo stato di male epilettico è un'emergenza neurologica comune, ma spesso sottovalutata, con notevoli costi associati all'assistenza sanitaria, morbilità e mortalità. Lo stato epilettico (SE) è una emergenza medica che comporta un rischio di morte o lesioni permanenti del paziente (Simon et al. 1985; Lothman, 1990) e, per la sua precisazione clinico-diagnostica e per il trattamento, richiede spesso un ricovero ospedaliero. La definizione di stato di male epilettico è definito come la condizione in cui l'attività epilettica persiste per 30 o più minuti. Le crisi possono assumere la forma di crisi prolungate o di attacchi ripetuti senza ripresa tra essi. La ricerca clinica si è concentrata sulla cessazione delle crisi precoci in ambiente preospedaliero. Lo stato di male epilettico viene inoltre identificato sempre più in ambiente

ospedaliero poiché è sempre più comune l'uso del monitoraggio prolungato dell'elettroencefalogramma. Può non essere chiaro se il trattamento sia rivolto a interrompere lo SE o a prevenirlo, ma lo stabilire un tempo d'intervento breve ha il principale scopo di enfatizzare il fatto che le crisi epilettiche prolungate possono avere un alto rischio di complicazioni e richiedono, di conseguenza, un tempestivo ed efficace trattamento. I tempi utili per un trattamento al fine di impedire il crearsi di lesioni a carico del SNC sono così brevi che diagnosi e trattamento devono procedere contemporaneamente per migliorare i risultati. Importante l'interazione medico (medicina d'urgenza-neurologo-rianimatore) e tecnico di neurofisiopatologia. Per pazienti ricoverati ad esempio in terapia intensiva sotto terapia farmacologica e sedativa il monitoraggio dell'attività elettrica cerebrale può rappresentare la sola via per controllare l'attività critica. L'attività encefalica epilettica è potenzialmente dannosa per i neuroni corticali quindi è necessario l'utilizzo di anestetici sopprimendo l'attività fino a giungere a una attività di burst suppression. Dopo l'arrivo del paziente nell'area emergenza, entro quanto tempo attivare il neurologo? Ed entro quanto tempo è utile iniziare un monitoraggio elettroencefalografico e quindi è necessario attivare il Tecnico di Neurofisiopatologia?

Le metodiche strumentali neurofisiologiche nella valutazione del coma post-anossico e traumatico

Cesarina Cossu (Firenze)

Le metodiche strumentali neurofisiologiche nella valutazione del coma post-anossico e traumatico. Nei pazienti comatosi, affetti da un'encefalopatia post-traumatica e post-anossica, gli esami neurofisiologici, in particolare l'elettroencefalogramma (EEG) ed i Potenziali Evocati Somatosensoriali (PES), vengono utilizzati per la valutazione prognostica del recupero dello stato di coscienza (entrambe le eziologie) e dell'eventuale grado di disabilità (esclusivamente per l'eziologia post-traumatica). Nel coma post-anossico l'assenza della risposta corticale N20 del PES bilateralmente assume un valore prognostico sfavorevole certo per il recupero dello stato di coscienza. Nel coma post-traumatico, il riscontro di un PES corticale assente bilateralmente, anche se non ha valore prognostico sfavorevole certo al 100% come nel post-anossico, ci dà comunque un alto valore prognostico sfavorevole (90%) per il recupero dello stato di coscienza ed in questo caso anche per la disabilità residua (grave). Tali esami, data la loro importanza prognostica, devono essere eseguiti da personale esperto con attitudine a lavorare in ambienti "difficili" quali le terapie intensive. Inoltre, per i suddetti motivi la qualità della registrazione soprattutto nei casi di assenza bilaterale della risposta N20 corticale non deve lasciare spazio a dubbi di interpretazione: la risposta assente deve essere ben interpretabile e replicabile. In un contesto quale, la Terapia Intensiva, nella registrazione del PES, per ottenere una risposta chiara ed inequivocabile, si possono utilizzare farmaci che agiscono sulla placca neuromuscolare eliminando gli artefatti di natura muscolare, tenendo comunque sempre presente che anche la sedazione farmacologica ci aiuta ad attenuare o eliminare tali artefatti. Nel coma post-anossico anche l'EEG presenta un'elevata utilità ai fini prognostici per esempio permette di ottenere informazioni circa il recupero dello stato di coscienza già in una fase molto precoce (nelle prime 12 ore) ove determinati pattern EEG sono indicativi di prognosi favorevole certa per il recupero dello stato di coscienza. Questo è possibile soprattutto perché i pazienti hanno generalmente una blanda sedazione che non influenza la continuità dell'attività di fondo del tracciato. Nel coma post-traumatico al contrario, nei primi giorni, il paziente è sottoposto ad una sedazione importante che influisce sulla valutazione del tracciato. In entrambi i casi l'EEG presenta non solo un'utilità dal punto di vista prognostico ma anche diagnostico, soprattutto nella valutazione di eventuali crisi epilettiche o stati epilettici non convulsivi, complicanza frequente dell'eziologia post-traumatica o nella valutazione dell'eventuale presenza di uno stato mio clonico, complicanza di alcune encefalopatie ipossi-ischemiche.

S2

LE EPILESSIE: DALL'INQUADRAMENTO AL TRATTAMENTO

La nuova classificazione delle crisi epilettiche

Carmen Barba (Firenze)

Un sistema di classificazione delle crisi e delle sindromi epilettiche è indispensabile per consentire la comunicazione fra coloro che si occupano di epilessia e per poter confrontare i dati e i risultati degli studi e delle ricerche.

L'ILAE (International League Against Epilepsy) è l'organizzazione che ha dato i maggiori contributi alla classificazione e alla terminologia con cui indicare le crisi e le sindromi epilettiche. Nella classificazione del 1989 (ILAE, 1989), le sindromi epilettiche sono distinte in generalizzate e legate a una localizzazione (in base al tipo di crisi) e in idiopatiche, sintomatiche e criptogeniche (in base all'eziologia). Nel corso degli anni, questo schema è stato rivisto e nella stesura del 2001 (Engel, 2001) è stato proposto l'utilizzo di una terminologia standard, ma sufficientemente flessibile da prendere in considerazione alcuni aspetti pratici e dinamici della diagnosi. Successivamente, l'ILAE ha elaborato una proposta di revisione della classificazione delle epilessie (Berg et al., 2010) che ha introdotto una nuova terminologia per la componente eziologica distinguendo cause genetiche, strutturali-metaboliche e sconosciute a sostituzione dei termini di "idiopatico" e "sintomatico", mentre i concetti di "generalizzato" e "focale" sono stati ritenuti ancora validi solo per indicare la modalità di inizio e propagazione delle crisi epilettiche. Infine, nel 2017 è stata pubblicata su *Epilepsia* la nuova classificazione delle epilessie (Scheffer et al., 2017) che ha identificato tre livelli di diagnosi: il primo relativo al tipo di crisi epilettica, il secondo al tipo di epilessia (focale, generalizzata o combinata focale e generalizzata) ed il terzo alla identificazione della sindrome epilettica specifica.

Dal punto di vista eziologico sono stati individuati sei sottogruppi: genetico, strutturale, metabolico, infiammatorio, immunitario e sconosciuto; l'eziologia è stata incorporata ad ogni livello di diagnosi, dato che può avere implicazioni terapeutiche rilevanti. Inoltre, sono state introdotte alcune categorie nosologiche nuove come la distinzione tra encefalopatia epilettica, encefalopatia di sviluppo ed encefalopatia di sviluppo ed epilettica. Il termine "benigno" è stato sostituito dai termini "autolimitato" e "farmacoresponsivo". Gli autori auspicano che questa nuova classificazione possa contribuire a migliorare la cura dei pazienti con epilessia e implementare la ricerca in questo ambito.

Berg AT, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009.

Epilepsia. 2010;51:676-85.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389.

Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.

Scheffer IE, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-521.

La genetica delle epilessie. Quali percorsi

Elena Parrini (Firenze)

L'epilessia è una condizione che colpisce circa l'1% della popolazione e comprende uno spettro clinico ampio e eterogeneo di sindromi che differiscono per caratteristiche cliniche, eziologia e prognosi. La ricerca genetica nell'ambito delle epilessie rappresenta al momento un'area di grande interesse sia per la diagnostica clinica sia per la comprensione dei meccanismi che ne sono alla base. Gli studi di genetica

molecolare, insieme a quelli su modelli genetici animali, hanno permesso di stabilire che diversi geni associati a epilessia sono implicati nel controllo dell'eccitabilità neuronale. Questi studi hanno aperto nuove prospettive di trattamento.

Circa il 30% di tutte le epilessie non ha una causa apparente, non è cioè associata a elementi clinici e anamnestici indicativi di alterazione del sistema nervoso, oltre l'epilessia stessa. Le epilessie così dette idiopatiche sono caratterizzate da aspetti caratteristici comuni che includono un esordio legato all'età, un normale sviluppo neurologico e cognitivo, la normale attività di fondo all'elettroencefalogramma, la negatività degli esami per neuroimmagini. Lo studio dell'andamento delle anomalie EEG in veglia e in sonno è di grande utilità per la diagnosi e la caratterizzazione delle diverse forme.

Le alterazioni genetiche finora individuate sono responsabili di forme rare a trasmissione dominante, che si esprimono con convulsioni ripetute in epoca neonatale o infantile precoce, con convulsioni febbrili o con crisi parziali che persistono in età adulta. Un esempio è l'epilessia mioclonica grave dell'infanzia caratterizzata da ricorrenza di crisi convulsive spesso prolungate, in corso di rialzo febbrile, per un lungo periodo dell'età infantile. La sindrome è legata a mutazioni del gene SCN1A in quasi tutti i casi. La maggior parte dei pazienti presenta mutazioni de novo (90%); nel 50% si tratta di mutazioni troncanti, nei restanti casi di mutazioni missenso o di splicing.

Circa il 30% delle gravissime forme di epilessia ad esordio precoce definite encefalopatie epilettiche hanno una origine monogenica identificabile. Esempi sono: CDKL5, ARX, STXBP1, SCN8A e PCDH19. I pazienti presentano manifestazioni epilettiche ripetute, soprattutto sotto forma di spasmi infantili o crisi focali-multifocali, ritardo dello sviluppo neurologico e cognitivo e disturbi del comportamento e della relazione-comunicazione.

Negli ultimi anni, grazie alle metodiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), è stato identificato un elevato numero di nuovi geni associati a gravi encefalopatie epilettiche con insorgenza precoce, ad oggi sono stati identificati circa 50 geni ma il numero è destinato a crescere ulteriormente. Queste metodiche vengono oggi utilizzate per la diagnostica molecolare delle epilessie in quanto permettono di analizzare un pannello di geni associati ad epilessia oppure l'intero esoma. Questo approccio consente di arrivare alla diagnosi in tempi rapidi e con costi contenuti soprattutto nei casi con quadro clinico complesso. Ciò è di fondamentale importanza per il trattamento dei pazienti e la consulenza genetica.

S3

MALATTIE GENETICHE E METABOLICHE

Malattia di Fabry

Costanza Simoncini (Pisa)

La malattia di Fabry è una rara forma di malattia da accumulo lisosomiale, X-linked, causata da una mutazione a carico del gene GAA, che codifica per l'enzima alfa-galattosidasi. Il deficit enzimatico porta ad un progressivo ed anormale accumulo di glicosfingolipidi neutri, soprattutto la globotriaosilceramide (Gb3) nei lisosomi con conseguente danno a carico delle cellule bersaglio, prevalentemente le cellule epiteliali renali, i miociti cardiaci, i neuroni, le cellule del sistema nervoso autonomo, le cellule che compongono le pareti vasali (entodelio, cellule muscolari lisce, tonaca avventizia). La malattia di Fabry generalmente progredisce nel tempo e i segni/sintomi variano al variare dell'età del paziente. Nei casi tipici l'esordio avviene durante l'infanzia o l'adolescenza con sintomi quali dolore di origine nervosa, comparsa di angiocheratomi, vasospasmi periferici, anomalie oftalmologiche ed edema sovrappalpebrale. L'esordio "clinico" può essere molto più tardivo, nell'età adulta quando anziché i sintomi precoci compaiono quelli legati alla ormai avanzata compromissione strutturale e funzionale d'organo. La diagnosi di malattia di Fabry è complessa a causa del numero di organi/sistemi coinvolti e dei fenotipi clinici non specifici e della sua rarità. La progressione clinica della malattia si manifesta tra i 30-40 anni quando per i numerosi organi coinvolti compaiono manifestazioni cliniche quali insufficienza cardiaca, renale e accidenti cerebrovascolari. La

morte di solito sopraggiunge durante la quarta/quinta decade di vita ed è secondaria all'interessamento cardiaco, renale o cerebrale anche se l'avvento della dialisi e della terapia enzimatica sostitutiva sta sensibilmente prolungando la vita media dei pazienti

Mutazioni glucocerebrosidasi

Lorenzo Kiferle (Prato)

Le mutazioni nel gene glucocerebrosidasi (GBA), codificante l'enzima lisosomiale che è carente nella malattia di Gaucher, costituiscono un importante e comune fattore di rischio per lo sviluppo della Malattia di Parkinson (MP) e parkinsonismi. I primi studi effettuati furono studi nei quali venne associata la presenza di malattia di Gaucher a casi di malattia di Parkinson, seppur rari. Da studi successivi emerse una aumentata frequenza di mutazioni GBA rispetto ai controlli in MP sporadici e malattia a corpi di Lewy, con una frequenza dal 4 al 7%. Il fenotipo del parkinsonismo associato a GBA presenta una età di insorgenza più precoce e una compromissione cognitiva più severa. Inoltre, in pazienti MP non portatori di mutazione GBA, l'attività di GBA, di catepsina D e di Beta esoenzima sono ridotte nel liquor, a sottolineare il fatto che il deficit di GBA può determinare una disregolazione di altri componenti del complesso lisosomiale, innescando un circolo vizioso nel quale la perdita della attività di GBA determina un accumulo di alfa sinucleina, la quale a sua volta è responsabile di una alterazione del trafficking di GBA e un peggioramento ulteriore della funzione lisosomiale. In conclusione, data la frequenza in MP sporadici, il fenotipo clinico e i meccanismi fisiopatologici che sottendono una disregolazione lisosomiale anche in MP non mutati per GBA, studi ulteriori e una sempre maggiore attenzione deve essere rivolta alle mutazioni GBA per una miglior comprensione della fisiopatologia della malattia di Parkinson sporadica.

C2

IL CONTRIBUTO DELLA PROFESSIONE INFERMIERISTICA NEL PERCORSO ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE NEUROLOGICO NELL'ASL TOSCANA CENTRO

Sistemi a risposta rapida: un supporto all'assistenza infermieristica nel processo di cura del paziente neurologico

Lucia Magnani (Firenze)

E' facile constatare che sempre più nei reparti di medicina dei nostri presidi ospedalieri, si accolgono un numero crescente di pazienti assai complessi. La presa in carico di questa popolazione di utenti implica la gestione e l'attuazione di programmi assistenziali disegnati in modo specifico sui bisogni di salute di ciascun paziente. L'ospedale per intensità di cura è il modello adottato dalla Regione Toscana con la realizzazione di moduli/aree di ricovero "aperte e variabili" graduati per intensità di bisogno assistenziale. In USL Toscana Centro questa tipologia di pazienti complessi da degenze 2A (aree speciali a più alta intensità. es: Stroke, NIV, scompensi metabolici, etc) sono circa il 10% dei ricoverati in area medica ed hanno maggiori probabilità di aumentare la loro criticità durante la degenza in ospedale. Vi sono prove coerenti che segnali di allarme spesso precedono eventi avversi gravi come la morte inattesa, l'arresto cardiaco e l'ammissione non programmata alle unità di terapia intensiva. Tuttavia, non sono sempre identificati e se lo sono, potrebbero non essere messe in atto risposte adeguate e tempestive. I fattori che contribuiscono a un mancato riconoscimento e risposta a un paziente in via di deterioramento sono complessi e sovrapposti: incoerente monitoraggio e/o non riconoscimento dei cambiamenti nei segni vitali insufficiente conoscenza dei segni e dei sintomi che allertano sul loro deterioramento incertezza sull'opportunità di chiamare l'assistenza ritardi nella notifica al personale medico dei segni di deterioramento ritardi da parte del personale medico nel rispondere a tale notifica carenza di competenze e conoscenze sulla gestione dei pazienti in fase di deterioramento tra il personale medico e infermieristico

difficoltà da parte del personale di reparto nel richiedere prontamente supervisione o consulenza incapacità di comunicare con altri membri del personale in merito a dubbi, anche in situazioni di passaggio di consegne guasto dell'apparecchiatura essenziale poca chiarezza in merito ai ruoli e alle responsabilità per la cura del deterioramento dei pazienti. Per questi motivi diventano di supporto all'assistenza i track and trigger systems ovvero strumenti tramite i quali è possibile definire il livello di criticità del paziente. L'obiettivo nella struttura ospedaliera è quello di fornire una rapida risposta all'evento acuto, prima da parte del personale di reparto, poi da una équipe specializzata, il compito primario del personale infermieristico è di rilevare tramite il track and trigger system le criticità del paziente e di allertare subito il team di risposta rapida o l'anestesista o chi è stato deciso secondo il processo prescelto. La tecnologia diventa quindi il supporto per il raggiungimento di questo obiettivo. Le soluzioni universali devono ancora essere identificate, ma è così importante per un ospedale comprendere la propria situazione e sviluppare un approccio sistematico e coordinato a gestione del sistema di allarme clinico. L'obiettivo in USL Toscana Centro, è la riorganizzazione di tutte le linee mediche per intensità di cure e complessità assistenziale confermando i principi chiave dei concetti di standardizzazione e flessibilità, con un progetto per migliorare il flusso del paziente.

Il management della terapia a pressione negativa (TPN) nei pazienti complessi a domicilio nell'ASL Toscana Centro

Francesca Falciani (Firenze)

Le lesioni cutanee sono sempre più rilevanti epidemiologicamente per la crescente aspettativa di vita, l'aumento dell'età media, il prevalere di patologie cronico degenerative, i problemi sanitari in situazioni di comorbidità, l'aumento dei soggetti non autosufficienti, l'esigenza di interventi sanitari interdisciplinari con approccio globale alla persona. Nel mondo 12,5 mil di persone sono affette da questo problema in Italia i soggetti con lesione cutanea sono circa 2 milioni e possono andare incontro a ricoveri dai 16 ai 32 giorni con spesa di circa 850 mil di EUR l'anno. Le persone affette da lesioni cutanee sono un problema sanitario di forte rilevanza sociale e ad oggi la tecnologia è in grado di offrire trattamenti più specifici e avanzati per poter risolvere più velocemente e con meno disagio e dolore il loro problema. Le tecnologie sanitarie, specie quelle più complesse, sono utilizzate in ambito ospedaliero, in realtà negli ultimi anni si è assistito ad un cambiamento importante nell'approccio all'assistenza territoriale e domiciliare. Sempre più pazienti complessi che necessitano di tecnologie avanzate vengono assistiti a casa con forte coinvolgimento dei familiari e dei servizi socio-sanitari. Si tratta di persone con patologie neurologiche, SLA, medullosesi, affetti da gravi BPCO sono persone anche giovani con un'aspettativa di vita relativamente lunga che richiedono alta intensità assistenziale ed impiego di tecnologie sanitarie avanzate. La scelta dei Dispositivi Medici appropriati alla situazione clinica ed alla gestione nell'ambiente domestico diventa un importante snodo del percorso clinico assistenziale pianificato per questa tipologia di persone. E' di ormai comprovata efficacia clinica una tecnologia avanzata per il trattamento delle ulcere cutanee, la terapia a pressione negativa (TPN), che viene ampiamente utilizzata in ambito ospedaliero per il trattamento di lesioni profonde o grosse perdite di sostanza di varia eziologia ed in ambito chirurgico nella prevenzione delle complicanze nei pazienti a rischio, e nelle complicazioni del sito chirurgico. La Regione Toscana nel 2010 con Delibera GRT n °568 del 31-05-2010 sollecita le Aziende Sanitarie all'elaborazione di un "percorso assistenziale" per il trattamento delle lesioni difficili con definizioni di direttive di uso della TPN per garantire la terapia anche ai pazienti in regime di Assistenza Domiciliare e per garantirne la continuità di trattamento. Nell'Azienda USL Toscana Centro già dal 2009 i pazienti ricoverati negli ospedali dell'Azienda che usufruiscono della TPN, vengono dimessi proseguendo il trattamento a domicilio con un progetto di continuità ospedale-territorio inoltre il trattamento con TPN viene garantito anche ai pazienti domiciliari che rispondono ai criteri per la sua applicazione, in particolare per i pazienti con ulcere da pressione di terza e quarta categoria con grossa perdita di sostanza che possono interessare anche i pazienti con gravi patologie neurologiche, benchè si garantisca loro un'adeguata prevenzione. Con l'esperienza di questi anni possiamo affermare che l'utilizzo della TPN gestita all'interno di percorsi dedicati e strutturati

garantisce il successo finale della terapia consentendo risparmi notevoli in termini di costi di gestione di ulcere di difficile guarigione, di ricoveri per complicanze ricorrenti e in termini di qualità di vita per il

Le principali buone pratiche assistenziali in ambito neurologico: stato dell'arte nell'ASL Toscana Centro

Alessandro Cecchi (Firenze), David Buccioni (Firenze)

Le organizzazioni sanitarie sono per definizione organizzazioni complesse, il progredire del tempo ha reso queste tipo di organizzazioni ancor più complesse, a causa del maggior numero di variabili coinvolte: tecnologia, relazioni interprofessionali, numerosità degli stakeholder, natura degli input e degli output, molteplicità degli outcome.

In questo contesto assume sempre più rilevanza la sicurezza delle cure prestate agli utenti.

Charles Vincent 1 (2011), con una delle più note definizioni a livello internazionale, definisce la sicurezza delle cure come "quel processo finalizzato ad evitare, prevenire e mitigare effetti avversi o danni derivanti dal processo di assistenza sanitaria".

La sicurezza del paziente costituisce la base per una buona assistenza sanitaria. Il fatto che un trattamento medico e sanitario possa causare danno, anziché guarire o curare, è il motivo per ritenere la sicurezza del paziente il fondamento della qualità delle cure.

La recente normativa riguardante la sicurezza delle cure e cioè la Legge 8 marzo 2017, n. 24 "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" già dal suo primo articolo ribadisce questo concetto "La sicurezza delle cure è parte costitutiva del diritto alla salute ed è perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività."

Gli strumenti identificati dalla normativa utilizzabili dagli operatori sanitari per il perseguimento di questo fine sono le linee guida e le buone pratiche.

Per le organizzazioni diviene così essenziale l'individuazione e la gestione di quelle linee guida cliniche e buone pratiche assistenziali e per la sicurezza che possono essere applicabili in ogni singolo contesto.

Dall'applicazione di questi strumenti In questo contesto acquisisce sempre maggior importanza il concetto di risultati raggiunti, diventa sempre più importante la sostenibilità nella Governance clinica.

Un Sistema Avanzato di Monitoraggio può contribuire significativamente al miglioramento della qualità dell'assistenza attraverso lo sviluppo di espressioni avanzate di governance clinica, favorendo così l'allineamento dei comportamenti gestionali e professionali.

Con il sistema di monitoraggio "Dati di Funzionamento", identificando le performance delle singole strutture operative sono, sia uno strumento indispensabile per management aziendale, sia uno strumento di garanzia per i cittadini di buona organizzazione il quale, in una visione futuribile delle nostre organizzazioni sanitarie, potrebbe scegliere il contesto a seconda delle performance espresse.

Il sistema è stato progettato per essere dinamico e resiliente al tempo stesso, grazie alla possibilità di aggiornare requisiti e indicatori dei processi clinici con strumenti agili, in funzione della dimostrazione della loro affidabilità, robustezza, adeguatezza sia sotto il profilo tecnico che politico-gestionale.

Possedere un sistema avanzato di monitoraggio è la modalità più efficace per gestire sistemi complessi, forse l'unica efficace, Strumento indispensabile per la Governance clinico-assistenziale."

Simposio satellite con il contributo educativo non condizionante di Merck

CLADRIBINA COME OPPORTUNITÀ DI GOVERNANCE DELLA SCLEROSI MULTIPLA:CONFRONTO TRA STAKEHOLDER REGIONALI

GLI ATTUALI “UNMET NEEDS” DEL TRATTAMENTO IN SM: LE OPPORTUNITÀ DI CLADRIBINA

Pasquale Palumbo (Prato)

Lo scenario dei trattamenti farmacologici nella SM sta completamente mutando. Siamo passati da 5 scelte di farmaco nel 2010 alle 15 scelte nel 2017 e le ultime frontiere della ricerca ci offrono molecole sempre più innovative, con brevi cicli di somministrazioni orali, intervalli lunghi di astensione dalla terapia farmacologica ed efficacia clinica che si estende ben al di là del trattamento attivo.

Vengono discussi i principali bisogni insoddisfatti nella SM recidivante che richiederebbero una terapia efficace con pochi controlli, una migliore aderenza terapeutica, una efficacia duratura ed un buon profilo di sicurezza con conseguente minore necessità di cambiamento del farmaco ed un trattamento che determini una attività antinfiammatoria direttamente dentro il SNC.

La Cladibrina si presenta come una molecola interessante in grado di andare incontro ad alcuni unmet needs anche se sono necessari una serie di controlli e precauzioni come una RM prima della somministrazione iniziale, uno screening differenziale per infezioni latenti (tubercolosi ed epatite B e C) prima dell'inizio della terapia nel primo e secondo anno e la vaccinazione dei pazienti con virus della varicella-zoster negativi all'anticorpo.

E' inoltre necessario un monitoraggio dei linfociti ematici, che devono essere normali prima di iniziare il trattamento nel primo anno e devono risultare almeno $800 / \text{mm}^3$ prima dell'inizio del secondo anno. La conta linfocitaria è richiesta anche al terzo e settimo mese dopo l'inizio di ogni anno di trattamento. La modalità di somministrazione dovrebbe migliorare l'aderenza terapeutica che negli studi risulta non soddisfacente anche nella SM. Inoltre l'efficacia fino al quarto anno e con due anni che non richiedono assunzione del farmaco, insieme al profilo di tollerabilità, dovrebbe ridurre la possibilità di cambiamento del trattamento farmacologico. Infine la peculiarità del meccanismo d'azione di questa molecola di attraversare la BEE, potrebbe favorire una aggressione diretta dell'infiammazione locale e della neurodegenerazione nel compartimento del SNC.

E' evidente che sono necessari ulteriori progressi nella scienza di base e nei fattori genetici senza dimenticare tutti gli altri unmet needs espressi dai pazienti ed indipendenti dalla terapia farmacologica (politiche di salute pubblica, interventi psico sociali, supporto amministrativo ed accesso ai servizi, competenze relazionali e comunicative degli operatori sanitari, assistenza medica ai sintomi fisici, mobilità, riabilitazione, assistenza domiciliare, social network solidale) e le priorità che possono migliorare la loro vita, ottimizzando la capacità di essere produttivi. Una ulteriore attenzione deve essere riservata anche alla gestione dei costi associati al trattamento.

III SESSIONE

ACQUISIZIONI SCIENTIFICHE E PROSPETTIVE IN NEURO-ONCOLOGIA

La nuova classificazione WHO dei tumori cerebrali: aspetti istopatologici e molecolari

Eleonora Aronica (Amsterdam)

La nuova classificazione WHO dei tumori cerebrali: aspetti istopatologici e molecolari Eleonora Aronica
1Department of (Neuro)Pathology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands
2SEIN - Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, The Netherlands. Una diagnosi patologica accurata è fondamentale per la gestione clinica ottimale dei pazienti con tumori cerebrali. I recenti progressi nella genetica e nelle tecniche di biologia molecolare hanno permesso di comprendere meglio la patogenesi dei tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC). Di conseguenza, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha invitato gruppi di esperti a rivedere il sistema di classificazione di tumori cerebrali, introducendo, un nuovo approccio diagnostico basato sull'integrazione delle

caratteristiche istopatologiche con quelle genetico-molecolari per identificare entità tumorali specifiche e garantire un trattamento sempre più personalizzato. Nel maggio del 2016 è stata pubblicata la quinta edizione della classificazione dei tumori del SNC che ora rappresenta lo standard di riferimento per la diagnosi e una migliore stratificazione delle strategie terapeutiche. La classificazione del 2016 con il suo approccio genetico-molecolare ha contribuito in particolare a ristrutturare la categoria dei tumori cerebrali embrionali and i gliomi diffusi con modificazioni della terminologia and incorporazione di entità genetiche definite. Tuttavia, non per tutte le entità tumorali i marcatori molecolari sono stati identificati e il numero di entità tumorali molecolarmente definite si sta espandendo molto più rapidamente tecniche disponibili per per una diagnostica precisa e affidabile. Una categoria che richiede revisione è, per esempio, rappresentata dai tumori cerebrali a basso grado associati a epilessia focale con esordio precoce, che spesso presentano fenotipi glio-neuronali. La disponibilità di un database delle caratteristiche molecolari (per esempio sulla base del profilo di metilazione del DNA tumorale), applicando algoritmi di apprendimento automatico, potrebbe quindi aiutare a standardizzare le procedure diagnostiche. Sulla base di questi recenti sviluppi, è chiaro che vi è la necessità rifinire la classificazione attuale and valutare se l'utilizzo di un approccio globale per la classificazione dei tumori cerebrali può avere un impatto significativo sulla precisione diagnostica rispetto ai metodi standard. Tuttavia, è fondamentale interpretare questo nuovo livello di informazione nel contesto clinico, radiologico e patologico.

Ruolo del neuroimaging nell'algoritmo diagnostico delle neoplasie cerebrali

Alfonso Cerase (Siena)

Negli ultimi 50 anni, la Neuroradiologia ha ampiamente contribuito al progresso di diagnosi in vivo, cura e prognosi dei Pazienti con neoplasia cerebrale, grazie allo sviluppo di Tomografia Computerizzata (TC) e - soprattutto - Risonanza Magnetica (RM). La RM ha fornito la migliore, e più raffinata, evidenza di numero e localizzazione delle lesioni nella complessa anatomia dell'encefalo, favorendo l'approccio chirurgico e la relativa sicurezza rispetto alle aree eloquenti, nonché l'evidenza della possibile componente infiltrativa, più difficile da asportare per la ridotta evidenza all'ispezione chirurgica. Il progresso tecnologico ha reso disponibili varie tecniche non morfologiche ("fisiologiche") che, rendendo la RM ormai "multimodale" o "multiparametrica", forniscono informazioni - qualitative e quantitative - che fanno comprendere più profondamente patogenesi ed evoluzione delle neoplasie cerebrali. La RM, cioè, fornisce un grande numero di "imaging biomarkers" che, calcolati e "computati" nella Radiomica, guideranno caratterizzazione, diagnosi, trattamento e prognosi. Distribuzione dell'acqua cioè la cellularità (Diffusione-RM), ambiente neurochimico (Spettroscopia-RM), entità della microvascolarizzazione e stato della barriera emato-encefalica (Perfusione- e Permeabilità-RM) consentono di valutarne l'anaplasia. La scelta dell'approccio chirurgico è favorito dalla localizzazione dei fasci di sostanza bianca (Tensore di Diffusione-RM / "Trattografia") e delle funzioni cerebrali tramite la registrazione delle modifiche dell'effetto "blood oxygen level dependent" dopo specifici compiti (RM funzionale). Le potenzialità dello studio RM sono essenziali sia nella diagnosi differenziale con patologia non-neoplastica (ascenso? lesione infiammatoria?) o del tipo di neoplasia (in presenza di lesione aggressiva/anaplastica: glioma anaplastico? metastasi? linfoma?) che nel monitoraggio del trattamento chirurgico, radioterapico, chemioterapico ed immunoterapico, quando i cosiddetti "pseudo-fenomeni" possono rendere complesso dimostrare o escludere la progressione di malattia. La Medicina Nucleare, grazie alla Tomografia ad Emissione di Positroni abbinata alla TC e agli amminoacidi marcati, è molto accurata, ma ridotta accessibilità e costi ne limitano l'utilizzo. Nella pratica clinica, la TC resta indicata per accessibilità e velocità di esecuzione per identificare o escludere lesioni intracraniche grossolane (emorragia acuta, idrocefalo, effetto massa), specie in Pazienti sofferenti e poco collaboranti: pertanto, rappresenta la modalità principale in emergenza-urgenza (crisi epilettiche, deficit neurologici acuti-subacuti, etc.). La TC resta elettiva per calcificazioni e gas/aria; è anche la modalità più utilizzata nel primo controllo post-operatorio per valutare l'entità della resezione chirurgica. La RM rappresenta poi l'esame elettivo per sospetto diagnostico, programmazione chirurgica e monitoraggio. In conclusione, anche grazie alla disponibilità di "software" di elaborazione ("post-processing") di semplice approccio

ed utilizzo, il ruolo del Neuroradiologo si è evidentemente accresciuto, comunque a fronte di relativamente maggiore tempo-macchina e tempo di elaborazione. La piena realizzazione di queste potenzialità nell'attività neuroradiologica quotidiana dipenderà anche dalla distribuzione delle risorse e dalle modalità organizzative.

Nuove frontiere nella terapia delle neoplasie cerebrali

Alba Brandes (Bologna)

Nuove frontiere nella terapia delle neoplasie cerebrali Alba A Brandes- Direttore UOC di Oncologia Medica, Azienda USL - Bologna Le neoplasie cerebrali sono tumori rari nell'adulto, con una incidenza inferiore a 5 casi su 100'000 per anno. A rendere ancor più complesso il quadro diagnostico è la presenza di molteplici sottotipi istopatologici ognuno caratterizzato da decorsi clinici, prognosi e terapie differenti fra loro. Inoltre, la recente revisione del WHO prevede che la diagnosi debba integrare anche le caratteristiche biomolecolari, imprescindibili per la diagnosi. Il glioblastoma è l'istotipo istologico più frequente, il cui trattamento per il paziente di età inferiore ai 70 anni è stato stabilito nel 2005 dallo studio EORTC/NCIC che ha dimostrato la superiorità in termini di sopravvivenza e tempo alla progressione della combinazione di radioterapia e temozolomide seguito da temozolomide adiuvante. Più recentemente, la stessa combinazione, ma con la radioterapia ipofrazionata si è dimostrata efficace anche nel paziente anziano. Anche nell'ambito del trattamento dei glioblastomi alla prima diagnosi sono in corso studi che valutano l'aggiunta di nivolumab alla terapia standard. Lo studio randomizzato Checkmate 498 ha valutato l'aggiunta di nivolumab alla radioterapia nei pazienti con MGMT non metilato. Questo studio è stato recentemente chiuso e sono attesi i risultati. Lo studio Checkmate 548 sta invece valutando nivolumab in associazione a chemio e radioterapia nei pazienti con glioblastoma MGMT metilato. Questo studio è ancora in corso. Una ulteriore prospettiva è caratterizzata dall'aggiunta di un inibitore del proteasoma in grado di passare la barriera ematoencefalica, il marizomib. Tale farmaco verrà associato a radioterapia e temozolomide in uno studio randomizzato promosso da EORTC di prossima apertura.

LETTURA MAGISTRALE

50 anni di Neurologia: incontri e percorsi

Antonio Federico (Siena)

Verrà riportata una sintesi delle varie esperienze effettuate dall'autore, a partire dai primi incontri con la Neurologia e le Neuroscienze, le esperienze all'estero, la collaborazione con illustri maestri italiani e stranieri e con numerosi collaboratori, tutti che hanno influenzato i percorsi di ricerca e che hanno portato ad importanti risultati scientifici pubblicati sulle più importanti riviste internazionali, con particolare riguardo alle ricerche sulla CADASIL, sulla Xantomatosi cerebrotendinea, sulle malattie mitocondriali ed altre malattie neurometaboliche, sulle leucodistrofie, sulle neuroimaging, sulla neurooftalmologia e sui meccanismi di apoptosi nelle malattie neurodegenerative. Tali risultati sono stati possibili anche grazie agli incontri con preziosi collaboratori che hanno con entusiasmo e competenza affrontato le varie tematiche.

Verrà infine riportata l'esperienza politica neurologica, da quella all'interno della Società Italiana di Neurologia a quelle all'interno della European Academy of Neurology e della World Federation of Neurology che ha consentito di avere rapporti con i più grandi esponenti della neurologia nazionale e mondiale.

Il messaggio finale per i più giovani è che è importante vivere all'interno di un ambiente ricco di stimoli scientifici e culturali, di essere aperti alle novità ed agli incontri e essere disponibili a far nascere da essi occasioni di sviluppo e di crescita scientifica. Infine, la raccomandazione di guardare ogni paziente con la curiosità di una novità e di riuscire a spiegare le differenze in termini biologici.

IV SESSIONE

LE MALATTIE NEUROLOGICHE RARE: DALLA ORGANIZZAZIONE TOSCANANA A QUELLA EUROPEA

Presente e futuro nell'organizzazione toscana per le malattie rare

Cecilia Berni (Firenze)

Il gruppo di coordinamento Regionale per le malattie rare, costituito da strutture specialistiche di coordinamento di rete distinte per tipologia clinica, dal Registro Toscano Malattie Rare e dal Forum delle Associazioni Toscane Malattie Rare ha condiviso una serie di interventi innovativi per il sistema di rete regionale toscana per le malattie rare. Le nuove modalità di compilazione elettronica on line di certificazione diagnostica e piano terapeutico attraverso il Registro Toscano delle malattie rare, hanno permesso di garantire il monitoraggio dell'attività e l'accreditamento nella rete dei presidi specialistici che producono la nuova modulistica. Il Registro Toscano è diventato lo strumento ufficialmente riconosciuto di questo nuovo sistema che, oltre ad essersi arricchito di nuove informazioni di grande utilità sul piano epidemiologico, di ricerca e di pianificazione sanitaria, garantisce implicitamente una copertura più ampia della rilevazione delle nuove diagnosi. E' stato inoltre programmato inoltre un nuovo impegno delle strutture toscane nella definizione e condivisione di alcuni percorsi diagnostico terapeutici e assistenziali dedicati ad alcune malattie rare ma anche di modelli per la condivisione di percorsi. E' attualmente in corso l'aggiornamento delle modalità di costituzione dei Centri di Competenza per le Malattie Rare che superi l'attuale rete per presidi specialistici e risponda a quanto raccomandato dal Piano in ordine ai criteri di designazione e valutazione dei Centri di expertise. Il processo in corso si è intersecato con il processo di selezione e partecipazione alle reti ERN (European Reference Networks on Rare Diseases). La Regione Toscana è la regione con il maggior numero di centri specializzati coinvolti nelle reti ERN e Toscana è una delle due strutture italiane coordinatrici di ERN: la reumatologia dell'AOU Pisana, centro coordinatore della ERN ReCONNET.

L'azione regionale a favore delle malattie rare passa anche attraverso interventi di orientamento, informazioni e supporto. Il Sito www.malattierare.toscana.it si è progressivamente arricchito di nuovi contenuti per migliorare il contenuto informativo a beneficio non solo dei pazienti, ma anche della rete di operatori del mondo sanitario e sociale interessati all'assistenza alle malattie rare. La Rete pubblica e i dati statistici vengono costantemente aggiornati permettendo la consultazione delle strutture accreditate su tutte le patologie rare in esenzione. Anche il Centro di Ascolto Regionale per le malattie rare della Regione Toscana nella sua mission di supporto e di orientamento del paziente e dei professionisti delle rete, si sta rivelando sempre più un soggetto del sistema, non solo attraverso la sua attività, ma anche attraverso l'analisi dei suoi feedback che consente di monitorare i percorsi attivati. Il Centro di ascolto regionale è da gennaio anche a disposizione dell'Istituto Chimico Farmaceutico Militare di Firenze per rispondere e supportare i cittadini anche sull'uso terapeutico della cannabis, grazie al protocollo di Intesa firmato tra la Regione Toscana e l'Agenzia Industrie Difesa con gli obiettivi di rafforzamento dell'informazione e formazione sui farmaci cannabinoidi, e di estensione alla ricerca e sperimentazione clinica no profit, con particolare attenzione ai farmaci orfani.

Le ricadute nazionali della interazione europea

Domenica Taruscio (Roma)

Le malattie rare (MR), per le loro peculiarità, sono state identificate dall'Unione Europea come uno dei settori della sanità pubblica per i quali è fondamentale la collaborazione tra gli Stati Membri; per questa ragione, le MR sono state oggetto di decisioni, regolamenti e raccomandazioni comunitarie volte a incentivare sia le iniziative nazionali, sia le collaborazioni transnazionali. Documenti comunitari molto importanti sono: "EU Commission's Communication Rare Diseases: Europe's challenges (COM(2008)679final)" e "Recommendation of the Council of the European Union on an action in the field of rare diseases (2009/C151/02)". In particolare, quest'ultimo è stato di fondamentale importanza per lo sviluppo di piani nazionali per le MR negli Stati Membri dell'Unione Europea, incluso il nostro Paese, in quanto raccomandava

di elaborare e attuare, entro la fine del 2013, piani o strategie appropriate per le MR o esplorare misure nell'ambito di altre strategie di sanità pubblica, al fine di garantire ai pazienti l'accesso a un'assistenza qualitativamente elevata, dal punto di vista diagnostico e terapeutico. Inoltre, di fondamentale importanza è stata Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera, la quale, all' Articolato 12, prevede lo sviluppo di reti europee di riferimento (ERN). Nel marzo 2017 sono state istituite 24 ERN che coinvolgono operatori sanitari in tutta Europa e hanno l'obiettivo di affrontare malattie o disturbi rari e complessi che richiedono un trattamento altamente specializzato e un insieme di conoscenze e di risorse. Le ERN sono network di centri di expertise, prestatori di cure sanitarie e laboratori che hanno un'organizzazione che supera i confini di un singolo stato; le ERN sono fondamentali per la condivisione delle conoscenze e il coordinamento delle cure sanitarie attraverso l'Unione Europea. Il nostro Paese partecipa, mediante i propri Centri di expertise, a 23 ERN.

In conclusione, le ricadute nazionali più macroscopiche della interazione europea sono: i. la realizzazione del primo Piano Nazionale per le malattie rare (2013-2016); ii. la partecipazione dei nostri Centri di expertise delle malattie rare alle ERN che porterà ad un rimodellamento funzionale della Rete nazionale delle malattie rare, istituita nel 2001 con DM 279.

V SESSIONE

AGGIORNAMENTI IN NEUROFISIOLOGIA

Potenziali evocati laser nell'analisi del dolore neuropatico

Ferdinando Sartucci (Pisa)

Tradizionalmente il dolore neuropatico è stato indagato in passato con tecniche elettrofisiologiche classiche (studi di conduzione, elettromiografia, riflessi nocicettivi e potenziali evocati somato-sensoriali). Il limite di tali indagini era che esploravano soprattutto le grosse fibre afferenti e non le fibre A β e C, specificamente coinvolte nella nocicezione. Il gap è stato superato dall'introduzione nella pratica clinica dei LEP (Potenziali Evocati Laser), un'avanzata metodologia di stimolazione esogena delle terminazioni nervose cutanee nocicettive tramite impulsi laser, oggetto di questa presentazione anche se vengono accennate altre modalità di indagine del dolore nocicettivo.

I LEP si basano sull'uso di un laser in grado di penetrare all'interno della cute in modo mirato, senza rischi e senza danneggiare nessun tessuto. Le risposte cerebrali dei LEP sono correlate all'attivazione dei nocicettori A β (fibre mieliniche a conduzione rapida) e C (fibre non mieliniche a conduzione lenta); tale stimolazione non attiva i meccanorecettori a bassa soglia di eccitazione collegati alle fibre A β .

Sono stati effettuati e pubblicati numerosi lavori scientifici per valutare l'efficacia dei laser a Nd:YAP e a CO₂ nello studio del sistema nocicettivo attraverso l'elicitazione dei potenziali cerebrali. Clinicamente, le onde principali dei LEP registrate attraverso elettrodi posti sulla superficie del cuoio capelluto sono caratterizzati da una grande ampiezza di segnale e un basso livello di rumore (complesso N2-P2).

Rispetto ad altre tecniche di stimolazione, come ad esempio i CHEP (Contact Heat Evoked Potential), l'impiego del laser ha il vantaggio che può essere utilizzato per stimolare una qualsiasi area del corpo con uno spot di dimensioni variabili (le sonde per i CHEP necessitano di una superficie piana per essere correttamente posizionate). Il principale svantaggio dei CHEP rispetto ai LEP è rappresentato dal fatto che i primi non riescono, in molti casi, a indurre segnali relativi all'attivazione delle fibre C.

Numerose pubblicazioni scientifiche hanno dimostrato che la registrazione e lo studio dei LEP costituiscono il metodo più affidabile per valutare il sistema nocicettivo umano nella sua interezza, dalla cute fino alla corteccia cerebrale. Dalla copiosa mole di letteratura è emerso che lo studio dei LEP è risultato estremamente utile nell'analisi di tutte le sindromi dolorose di varia origine, incluse quelle dovute a neuropatie periferiche, mielopatie, infarti cerebrali, nevralgie post-erpetiche, nevralgie del trigemino, fibromialgia e cefalea, ma anche nella valutazione dell'efficacia dei farmaci analgesici e delle terapie fisiche.

Stimolazione cerebrale non invasiva: prospettive e criticità in ambito clinico

Massimo Cincotta (Firenze)

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) si è progressivamente affermata in ambito clinico dalla metà degli anni ottanta come tecnica non invasiva ed indolore per la valutazione funzionale delle vie motorie cortico-spinali. La metodica consente inoltre di studiare molteplici meccanismi eccitatori ed inibitori corticali con un approccio complementare a quello delle metodiche di neuroimaging funzionale. Infine è stato dimostrato che la TMS ripetitiva (rTMS) può modulare l'eccitabilità delle reti neuronali corticali, fornendo il razionale per un potenziale impiego terapeutico. Più recentemente anche la stimolazione transcranica con corrente diretta (tDCS) e altre modalità di stimolazione elettrica a bassa intensità sono state proposte come tecniche di neuromodulazione non invasiva. Una prospettiva di rilievo è rappresentata dall'utilizzo di queste metodiche per potenziare l'effetto di interventi neuroriabilitativi. I dati disponibili sull'efficacia terapeutica sono stati in parte sistematizzati in linee guida basate sull'evidenza (Lefaucheur et al., 2014, 2017). In particolare, un livello di evidenza tale da supportare l'efficacia della rTMS è già stato ottenuto in alcune condizioni quali la depressione maggiore farmacoresistente ed il dolore neuropatico cronico e dati promettenti si stanno accumulando in altre patologie neuropsichiatriche quali, ad esempio, la malattia di Parkinson, l'ictus cerebrale in fase riabilitativa e le dipendenze. A fronte di questo, la rTMS presenta criticità in termini d'efficienza, relative alla durata dei trattamenti, al costo delle apparecchiature e all'impegno prolungato di personale altamente specializzato. Per quanto concerne la tDCS i costi della strumentazione sono inferiori e l'utilizzo meno complesso ma le evidenze d'efficacia sono per il momento minori rispetto alla rTMS. Inoltre la tDCS può prestarsi a un uso "fai da te" che non offre garanzie di sicurezza se non controllato da personale qualificato. Infine l'impiego delle tecniche di neurostimolazione cerebrale non invasiva a scopo terapeutico in ambito clinico non è ancora regolamentato e rimborsato dal servizio sanitario nazionale. Lefaucheur et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150-206. Lefaucheur et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). Clin Neurophysiol 2017;128:56-92.

VI SESSIONE

NOVITA' DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE IN NEUROLOGIA

Meccanismi di neurodegenerazione: quale futuro per la neuroprotezione?

Fiona Limanaqi (Pisa)

L'autofagia e l'ubiquitina-proteasoma costituiscono i due principali sistemi di pulizia e riciclo delle cellule eucariotiche in quanto addetti a catalizzare completamente il contenuto di proteine alterate e organuli danneggiati. Di fatti, disfunzioni a loro carico sono alla base dell'insorgenza e progressione di tumori, malattie sistemiche e neurodegenerazione. Dal punto di vista morfologico e biochimico, essi sono stati tradizionalmente considerati come due processi indipendenti e segregati. Tuttavia, studi recenti hanno dimostrato che i due sistemi interagiscono e sono comunemente regolati da vie di segnalazione cellulare quali m-TOR. Questi dati sono stati recentemente confermati anche a livello morfologico, dove i due sistemi coesistono in un unico organulo definito "autofagoproteasoma". Tale organulo, recentemente inserito tra le linee guida dell'autofagia, si caratterizza per la co-localizzazione di antigeni autofagici (LC3 e Beclin1) e proteasomici (P20S o pa700). Nonostante alcuni studi interpretino tale fusione come un percorso catabolico per eliminare le subunità proteasomiche, i nostri studi preliminari ci hanno indotto a ipotizzare che tale co-localizzazione possa potenziare i meccanismi di clearing cellulare. Quando il proteasoma è ancora attivo, potrebbe di fatti aiutare l'autofagia a fornire neuroprotezione. Per verificare questa ipotesi abbiamo utilizzato due condizioni sperimentali: (i) cellule che sovraesprimono mTOR, sia in condizioni basali che dopo inibizione dose-dipendente di mTOR (ii) tossicità indotta da metanfetamina (METH),

una tossina "parkinsoniana" nota per compromettere sia l'autofagia che il proteasoma. Abbiamo dunque verificato se mTOR regola la fusione tra autofagia e proteasoma e se tale autofagoproteasoma si associa ad una modulazione della neurotossicità indotta da METH. I nostri dati mostrano che, mentre l'inibizione di mTOR aumenta l'autofagoproteasoma, la METH produce l'effetto opposto. L'inibizione dell'autofagoproteasoma indotta da METH è correlata alla neurotossicità, mentre il suo aumento indotto da inibitori di mTOR fornisce neuroprotezione. È interessante notare che, in seguito all'inibizione di mTOR, tutte le particelle P20S si uniscono alle particelle LC3, senza alcuna rilevanza di P20S isolato. Inoltre, poiché le componenti autofagiche e proteasomiche appaiono all'interno dello stesso immuno-precipitato insieme ad altre proteine quali p62 e alfa-sinucleina, è probabile che un'interazione molecolare sia alla base della fusione tra proteasoma e autofagia. Questi dati pongono l'ipotesi intrigante che l'autofagoproteasoma possa funzionare indipendentemente da una semplice rimozione delle subunità del proteasoma. Tale organulo rappresenta non solo un nuovo strumento per studiare i meccanismi molecolari alla base dei processi di clearance in condizioni fisiologiche, ma soprattutto, un sofisticato e complesso apparato che giovando della fusione sinergica della via autofagica e proteasomica potrebbe essere dotato di attività catalitica potenziata. Queste caratteristiche lo configurano come un nuovo potenziale target nel prevenire meccanismi di tossicità cellulare quando si rendono necessarie catalisi estremamente potenti di quantità eccessive di substrati ossidati, caratterizzanti svariate malattie neurodegenerative quali Parkinson, Alzheimer e SLA.

Neuroimaging Biomarkers

Graziella Donatelli (Pisa)

La risonanza magnetica (RM) è uno strumento radiologico impiegato frequentemente nel percorso diagnostico di pazienti con disturbi neurologici, utile nella detezione e caratterizzazione di alterazioni morfologiche o di segnale del tessuto nervoso. In alcuni casi, tuttavia, l'utilizzo di sistemi RM operanti a campi magnetici convenzionali (1,5 T) non consente di identificare alterazioni encefaliche pur in presenza di quadri clinici patologici, come ad esempio nei pazienti affetti da Malattia di Parkinson. La disponibilità di sistemi RM operanti a campi magnetici maggiori (3T e 7T) ha aperto nuove prospettive nel campo della ricerca clinico-radiologica in diversi disordini neurologici, tra cui le malattie neurodegenerative. Tali sistemi consentono di ottenere immagini ad alta risoluzione spaziale e ottimizzare contrasti dipendenti dall'intensità del campo magnetico utilizzato, come accade con le sequenze T2*-pesate. Queste peculiarità dei sistemi RM 7T e 3T sono state sfruttate negli ultimi anni per studiare alterazioni morfologiche e/o di segnale di specifiche regioni encefaliche connesse con i quadri clinici e anatomo-patologici della Malattia di Alzheimer, della Malattia di Parkinson e della Sclerosi Laterale Amiotrofica. Tali alterazioni potrebbero costituire marcatori radiologici di malattia, di prognosi o marcatori potenzialmente utili nella valutazione della risposta a trattamenti medici.

Novità diagnostiche nella Sclerosi Multipla

Pietro Maggi (Bruxelles)

La diagnosi di sclerosi multipla (SM) dipende oramai immancabilmente dall'utilizzo della risonanza magnetica nucleare (RMN), tecnica in grado di supportare o addirittura sostituire le informazioni cliniche nel dimostrare la disseminazione della malattia nello spazio e nel tempo. Nonostante i notevoli vantaggi in termini di rapidità ed accuratezza apportati dall'utilizzo dell'IRM nel work-up diagnostico della SM, le tecniche di risonanza magnetica correntemente utilizzate nella pratica clinica sono gravate da una bassa specificità patologica. Di conseguenza, la percentuale di diagnosi erronee rimane elevata, interessando fino al 20% dei pazienti con SM e risultando in scelte terapeutiche non appropriate e talvolta dannose. Tra le patologie che più facilmente possono essere confuse con la SM ci sono le vasculopatie infiammatorie del sistema nervoso centrale (SNC), un gruppo eterogeneo di patologie che possono presentare

caratteristiche cliniche e radiologiche del tutto sovrapponibili a quelle osservate in corso di sclerosi multipla ma che richiedono strategie di trattamento molto diverse. Come recentemente suggerito nel contesto dei nuovi criteri McDonald 2017 per la diagnosi di SM, nuove tecniche di immagine in grado di valutare la presenza di una vena al centro delle lesioni della sostanza bianca e/o di un anello infiammatorio ipointenso ai margini delle lesioni, sono oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica proprio per il loro elevato potenziale diagnostico e fisiopatologico. In effetti, la presenza di una vena al centro delle lesioni della sostanza bianca è una caratteristica istopatologica peculiare della SM che ad oggi può essere rilevata utilizzando tecniche di IRM ad elevata risoluzione. Un recente studio multicentrico (Maggi et al. *Annals of Neurology* 2018) suggerisce come il cosiddetto segno della vena centrale possa aiutare nella diagnostica differenziale tra la SM e le vasculopatie infiammatorie primarie e secondarie del SNC migliorando la specificità ed accuratezza senza ridurre la sensibilità della diagnosi di SM. Questi risultati insieme alle recenti evidenze riassunte nel documento di consenso della società nord americana di neuroimmagini nella SM (Sati et al. *Nature Review Neurology* 2016) indicano come il “segno della vena centrale” abbia un ruolo potenzialmente molto importante nel migliorare la diagnosi della SM. In questa presentazione si discuterà il ruolo di alcune innovative tecniche di IRM nel work-up diagnostico e nella comprensione fisiopatologica della sclerosi multipla.”

Simposio satellite con il contributo educativo non condizionante di Sanofi Genzyme

NUOVE EVIDENZE CORRELATE ALL'ATROFIA CEREBRALE IN SCLEROSI MULTIPLA

Brain Volume Loss negli studi registrativi delle nuove terapie in Sclerosi Multipla

Maria Laura Stromillo (Siena)

L'atrofia cerebrale riflette la perdita neuronale e il processo di demielinizzazione. La neurodegenerazione è un processo che parte precocemente e gioca un ruolo cruciale nella sclerosi multipla, determinando, in vivo, una riduzione del volume cerebrale che può essere visualizzata e quantificata mediante la Risonanza Magnetica. La progressione dell'atrofia cerebrale è correlata con l'accumulo di disabilità. Non ancora parametro d'impiego nella routine l'atrofia rappresenta una misura di progressione della malattia, un indicatore prognostico di disabilità a lungo termine e di efficacia delle terapie. Agire su questa componente garantisce un maggior successo terapeutico e il raggiungimento dell'obiettivo dell'assenza di attività di malattia

Lettura satellite con il contributo educativo non condizionante di Biogen

I farmaci SM e gravidanza

Isabella Righini (Firenze)

I farmaci SM e la gravidanza Dott.ssa Isabella Righini Dipartimento di Neurofarma Università di Firenze La sclerosi multipla (SM) esordisce generalmente in età giovanile adulta (con un picco tra i 20 e i 40 anni). Considerando che circa 2/3 dei pazienti è costituito da giovani donne, la valutazione delle possibili interazioni tra malattia e gravidanza e tra questa e le eventuali terapie in atto per la SM assume un ruolo di gran rilievo nella gestione delle prime fasi della malattia. L'ultimo decennio ha visto un'esplosione di farmaci efficaci nel ridurre l'attività di malattia nella forma recidivante-remittente (RR). In prima linea, oltre agli interferoni e al glatiramer acetato, sono state approvate ulteriori molecole ad azione immunomodulante: il dimetilfumarato e la teriflunomide a queste, si è aggiunta inoltre la formulazione pegilata dell'interferone

beta1a. In seconda linea, o comunque per le forme particolarmente attive di malattia, abbiamo ad oggi a disposizione natalizumab, fingolimod e alemtuzumab. Studi focalizzati e dati derivanti dai registri, hanno permesso la gestione di questi farmaci nell'ottica di una gravidanza, in particolar modo per valutarne il rischio di aborto spontaneo, di complicanze gravidico-fetali e di anomalie dello sviluppo, oltre alla loro compatibilità con l'allattamento. La prossima disponibilità di nuove molecole, come ocrelizumab, rende necessario un continuo aggiornamento delle conoscenze in questo ambito e un consolidamento dei dati già acquisiti, in modo da permettere alla donna con SM di decidere serenamente e consapevolmente se e quando intraprendere il progetto di una gravidanza.

S4

EMERGENZE NEI DISORDINI DEL MOVIMENTO

Disturbi ipercinetici

Elisa Unti (Massa)

La prima definizione di emergenza nei disordini del movimento è stata fornita da Poston e Frucht nel 2008 "any movement disorder which evolves over hours to days, in which failure to appropriately diagnosis and manage patients can result in morbidity or even mortality". I disordini ipercinetici quali corea, ballismo, dystonia, tremore e mioclono possono essere manifestazioni neurologiche acute talora tali da richiedere ricovero in terapia intensiva.

Un corretto inquadramento di questi disturbi prevede un'attenta anamnesi familiare, talora forme genetiche possono presentarsi con esordio acuto specie in concomitanza di eventi precipitanti spesso infettivi. L'anamnesi farmacologica deve essere meticolosa e mirata anche in base alla presentazione clinica dominante per esempio sono stati descritti casi di corea in seguito a assunzione di contraccettivi orali e anticonvulsivanti, così come il mioclono può essere secondario all'assunzione di inibitori MAO, inibitori del reuptake della serotonina e della serotonina-norepinefrina, anfetamine, cocaina, antidepressivi triciclici, oppiacei, levodopa, gabapentin.

Dal punto di vista bioumorale è necessario escludere disfunzioni endocrine, metaboliche e infiammatorie/reumatologiche ed infine l'imaging permette di escludere cause quali emorragie cerebrali e patologie da accumulo, quadri degenerativi o malfomativi.

Nella maggioranza dei casi questi disturbi si associano a prognosi positiva, rappresenta tuttavia un'eccezione lo stato distonico (SD), anche definito "dystonic storm", "life-threatening dystonia", "desperate dystonics" e "dystonic state".

Lo SD è definito come "increasingly frequent and severe episodes of generalized dystonia, which necessitate urgent hospital admission", i primi casi descritti risalgono al 1982 e fanno principalmente riferimento ad un episodico aggravamento di forme genetiche di distonia generalizzata o paralisi cerebrali infantili, in realtà può presentarsi anche come isolato in assenza di pregressa anamnesi di distonia. Spesso è possibile identificare un fattore precipitante che conduce allo SD, un'ampia revisione della letteratura condotta dal Fasano A e collaboratori nel 2012 ha individuato nel 51.7% dei casi un processo infettivo, modifiche terapeutiche nel 30.0%, intervento chirurgici nel 6.7%, disfunzioni metaboliche nel 5.0%, e spegnimento della stimolazione cerebrale profonda nel 5.0%, tuttavia nel 32,6% dei casi non è stato possibile identificare un trigger.

L'approccio farmacologico rappresenta la prima linea principalmente mediante impiego di Tetrabenazina e Triesifenidile, i casi non responsivi richiedono la sedazione farmacologica (benzodiazepine e propofol o come seconda linea barbiturici) e approccio chirurgico (deep brain stimulation del globo pallido interno come prima scelta).

In conclusione è importante il riconoscimento di questi disturbi perchè in buona parte associati ad outcome positivo, ma ancor più è importante il ruolo del neurologo nella gestione di quelle emergenze come lo SD che possono essere fatali se non correttamente trattate ed inquadrate.

Fasano A, Ricciardi L, Bentivoglio AR, et al. Status dystonicus: predictors of outcome and progression patterns of underlying disease. *Mov Disord* 2012;27:783-788.

S5

PROGNOSI NEUROLOGICA DEL COMA POST-ANOSSICO

Prognosi neurofisiologica precoce in corso di ipotermia terapeutica

Maddalena Spalletti (Firenze)

Le linee guida dell'American Academy of Neurology del 2006 per la prognosi neurologica del coma post-anossico si riferivano a pazienti non trattati con ipotermia terapeutica e includevano indicatori clinici e, tra i predittori neurofisiologici, solo i PES e non l'EEG. Per i pazienti trattati con ipotermia è stato successivamente dimostrata una minor affidabilità prognostica degli indicatori clinici a 72 ore, mentre l'affidabilità dei PES si è confermata. L'avvento dell'ipotermia ha permesso inoltre di rivalutare il ruolo prognostico dell'EEG: in particolare è stato maggiormente compreso il variare del significato prognostico dei pattern EEG in funzione del tempo trascorso dall'arresto cardiaco. Tali studi hanno evidenziato come esistano non solo pattern EEG a significato prognostico sfavorevole, ma anche alcuni pattern (in particolare l'attività EEG continua) che, in fase precoce, assumono un elevato significato prognostico favorevole. Negli ultimi anni una terminologia standardizzata per l'EEG dedicata al paziente critico (Hirsch et al., 2013) ha permesso la raccolta di dati omogenei con maggior confrontabilità tra gli studi. Da tali studi emerge l'importanza di una valutazione multimodale neurofisiologica EEG-PES, tenendo presente la differente tempo-dipendenza dei due test quanto a significato prognostico (sostanzialmente tempo-indipendenti i PES e altamente tempo-dipendente l'EEG). Le più recenti linee-guida disponibili, prodotte da una task force belga dedicata all'argomento (Taccone et al., 2017), hanno ulteriormente sottolineato la necessità di una multimodalità specificando gli indicatori più affidabili e le tempistiche di valutazione.

Indicazione al percorso riabilitativo in funzione di 4 indicatori prognostici

Maenia Scarpino (Firenze)

Introduction: Prognosticating outcome after cardiac arrest(CA) requires a multimodal approach. However, evidence for combination of methods is limited. We evaluated whether the combination of electroencephalography(EEG), somatosensory evoked potentials(SEPs) and brain computed tomography(CT) could predict poor outcome.Methods: We screened our database regarding patients successfully resuscitated after CA, for whom EEG, SEPs and brain CT were available within 24 hours. EEG patterns were classified according to American Clinical Neurophysiological Society terminology, SEPs were graded taking into account the cortical responses of each hemisphere, grey matter/white matter(GM/WM)ratio was evaluated at brain CT. EEG patterns, SEP findings and GM/WM ratio (with a specificity of 100%) were, individually and in combination, related to poor outcome (death/unresponsive wakefulness state) at 6 month follow-up, using the cerebral performance categories(CPC).Results: EEG, SEPs and brain CT were available in 183/273 (67%) patients. Bilateral absent/absent-pathologic(AA/AP) cortical SEPs predicted a poor outcome with a sensitivity of 58.5%. GM/WM ratio <1.21 predicted a poor outcome with a sensitivity of 50.4%. Isoelectric/burst-suppression EEG patterns predicted a poor outcome with a sensitivity of 43%. If at least one of these poor prognostic patterns was present, sensitivity for an ominous outcome increased to 71.5%. If, in the same subject, two poor prognostic patterns were simultaneously present, sensitivity was 48%. If all three poor prognostic patterns were present, sensitivity decreased by up to 23%.Conclusion: In this population, the combination of EEG, SEPs and brain CT improved the sensitivity or the certainty of poor outcome prediction in a single patient.

C3

L'APPROCCIO RIABILITATIVO INTEGRATO NEGLI ESITI DI ICTUS

Intervento logopedico nella disfagia e nei disturbi del linguaggio

Gaia Conti

Lo scopo di questo intervento è quello di descrivere un percorso assistenziale e riabilitativo del paziente colpito da ictus acuto, cercando di uniformare i comportamenti dei professionisti che trattano il paziente e qualificare i livelli di assistenza e trattamento seguendo criteri di appropriatezza ed efficacia proponendo strumenti e linguaggi condivisi. La presa in carico logopedica precoce prevede una valutazione del linguaggio con test strutturati per cercare di determinare se il paziente ha un disturbo di tipo disartrico o afasico in quanto la presenza di disartria è più frequentemente predittiva di un disturbo disfagico. La valutazione del rischio disfagia si articola in tre step: -Screening: nelle 24-48 ore dall'ingresso in ospedale, il medico di reparto e l'infermiere devono somministrare un test di screening (test dell'acqua) per valutare il rischio di disfagia. E' ormai accertato infatti che un'indagine precoce della disfagia in pazienti con stroke acuto riduca non solo le complicanze ma anche la durata del ricovero e la spesa sanitaria generale. La formazione del personale infermieristico è indispensabile, in quanto l'esecuzione e soprattutto l'interpretazione del test è operatore dipendente. Se il test risultasse positivo, sarà necessaria una valutazione di II livello per garantire la messa in sicurezza del paziente in merito al rischio di ab-ingestis ed all'eventuale somministrazione di farmaci, procedendo al posizionamento di un SNG o passando ad un'alimentazione omogenea.-Valutazione di II livello: effettuata dal logopedista somministrando il Bedside Swallowing Assessment al letto del paziente. Da questa può scaturire la necessità di approfondire l'indagine con una valutazione medico-strumentale di III livello.-Valutazione di III livello: se ritenuto necessario dal logopedista, e se il paziente appartiene ad una popolazione ad alto rischio di disfagia, è effettuata con FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing) dal medico foniatra o ORL, opportunamente formato sulla conoscenza della fisiopatologia della deglutizione e sui principi di riabilitazione. La valutazione clinica strumentale dovrà stabilire l'integrità delle strutture coinvolte nella deglutizione così come il fisiologico funzionamento degli effettori orali, della faringe e della laringe durante il passaggio del bolo. Potrà essere procrastinata od omessa in caso di condizioni cliniche generali non stabilizzate (in particolare se compromesse le condizioni respiratorie), in caso di mancanza di collaborazione o qualora questa non possa modificare il piano di trattamento. L'indagine endoscopica con studio dinamico della deglutizione (FEES) utilizza un nasofaringoscopia, permettendo lo studio della sola fase faringea della deglutizione (escluso il tempo del whiteout), ma ricavando anche informazioni indirette sulla fase orale ed esofagea. La FEES permette uno studio elettivo dello sfintere laringeo e della sensibilità, oltre alla visualizzazione e gestione dei ristagni. È eseguibile sul letto del paziente e in ambulatorio dedicato.

Intervento ortottico nella riabilitazione dell'ictus

Laura Taddei

L'intervento ortottico nella riabilitazione dell'ictus prevede due fasi fondamentali. La prima è quella della valutazione visiva motoria e sensoriale che si avvale della somministrazione di test o esami diagnostici individuati a seconda dei disturbi visivi riferiti dal paziente. La seconda è quella riabilitativa che prevede, dove possibile, esercizi di motilità oculare e l'uso di ausili ottici. Il paziente può giungere all'attenzione dell'ortottista sia in fase acuta che in fase post acuta lamentando vari disturbi visivi diversi: confusione o/e diplopia oppure perdita di campo visivo. Nel primo caso viene valutato l'aspetto motorio con test come quello della motilità oculare, attraverso le nove posizioni diagnostiche di sguardo, lo schermo di Hess e il cover test. L'alterazione della motilità oculare, nell'ictus, è quasi sempre riconducibile ad una lesione a livello dei nervi cranici III (oculomotore comune) che innerva i muscoli retto mediale, obliquo inferiore, retto superiore, retto inferiore; IV (trocleare) che innerva il muscolo Obliquo Superiore e VI (abducente)

che innerva il muscolo retto Laterale . Gli esami proposti hanno l'intento di individuare i muscoli deficitari e misurare l'angolo di deviazione. Ciò ci permette di seguire nel tempo il recupero e/o la stabilizzazione del danno per poi procedere alla fase riabilitativa. Dopo 6 mesi, se il danno è stabile si procede ad una nuova valutazione e, dove possibile, alla prova e/o prescrizione di lenti prismatiche che aiutano il paziente a ritrovare la visione binoculare. Se l'angolo di deviazione, una volta stabilizzato, è ancora molto ampio e non è possibile compensarlo con l'ausilio ottico, si invia il paziente al chirurgo strabologo. Il paziente, nella fase riabilitativa, viene seguito nell'utilizzo dell'ausilio prescritto e sottoposto a controlli periodici. Nel secondo caso, quando il paziente giunge alla nostra osservazione con riduzione campimetrica , si procede con la valutazione del campo visivo. Questo esame può essere di tipo manuale o computerizzato e ne viene proposta la tipologia tenendo conto dell'aspetto cognitivo del paziente, della sua collaborazione e dell'età. Il campo visivo potrà riportare deficit di tipo emianopsico, quadrantopsico a seconda del livello in cui si localizza il danno. La riabilitazione del danno campimetrico è molto soggettiva e dipende spesso dalla motivazione del paziente e di come accetta e si abitua all'ausilio ottico. Il recupero spontaneo avviene raramente ; di solito il paziente si abitua alla situazione spostando lo sguardo dalla parte anoptica. L'ortottista cerca, con l'aiuto di strumentazione o ausili ottici , di riallocare ed espandere il campo visivo intatto nella parte di campo visivo cieco. Il paziente, nella fase riabilitativa, viene educato all'utilizzo dell'ausilio prescritto e sottoposto a controlli periodici. Il compito dell'ortottista è quello di migliorare la condizione visiva del paziente con ictus, valutando l'iter riabilitativo migliore al fine di ripristinare la visione binoculare o espandere il campo visivo . Le raccomandazioni seguite dal professionista devono sempre essere calate nel singolo paziente, nella motivazione dello stesso e nelle esigenze quotidiane .

COMUNICAZIONI ORALI

SESSIONE I

MALATTIE NEUROMUSCOLARI

1. SINGLE-FIBER EMG (SFEMG) WITH CONCENTRIC NEEDLE ELECTRODE IN THE DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS

Ferdinando Sartucci (Pisa)

Autori: F. Sartucci^{1,2,3}, M. Bartolotta¹, M. Barsotti¹, M. Santin¹, A. Di Rollo¹, T. Bocci¹

(¹ Department of clinical and experimental medicine, Cisanello Neurophysiopathology Unit, Pisa University Medical School, Pisa, Italy; ² Integrated Care Department medical specialty, AOUP, Pisa; ³ Neuroscience Institute, CNR, Pisa, Italy)

Background and rationale: single-fiber electromyography (SFEMG) is the most sensitive neurophysiological test for the diagnosis of myasthenia gravis (MG). Its use is limited by the potential risk of transmission of infections. It allows to assess safety factor of neuromuscular transmission by measuring the neuromuscular jitter, which reflects the time variability of processes in the motor end-plate. Jitter is increased in any condition with disturbed end-plate function, such as myasthenic conditions or reinnervation. Jitter is increasingly being measured with concentric needle (CN) electrodes, even if they are more prone to artefacts than single fiber EMG recordings. Our study aimed to evaluate jitter analysis with CNEs for the diagnosis of MG. **Material and Methods:** We performed a retrospective study to validate whether a disposable concentric needle electrode (CNE) (a conventional 37-mm CNE with 2-kHz low-cut filtering) can be used in place of a single-fiber (SF) electrode for jitter measurements in M). Normal values for voluntary contraction of extensor digitorum communis (EDC) muscle were collected from 20 healthy subjects. The method was validated by a retrospective analysis of 10 consecutive MG patients, the "gold standard" being a positive acetylcholine receptor (AChR) antibody titer after the time of the electrophysiological study, the clinical diagnosis and therapeutic response. **Results:** Jitter values of $>44 \mu\text{s}$, calculated from single-fiber-like action potential pairs, proved the possibility of neuromuscular junction disorders and constitute an indication for a further diagnostic investigation. The sensitivity was 96.4% (95% confidence interval 87.5%-99.6%), with no false-positive results, similar to traditional SFEMG. **Conclusion:** our data confirm that the disposable CNE may be a cost effective alternative to a single-fiber electrode in EDC muscle if strict criteria are used for acceptable signals and may represent a justifiable alternative tool more easy than traditional SFEMG in the diagnosis of MG.

2. ULTRASOUND (US) EVALUATION OF CRANIAL NERVES: THERE IS A ROLE IN CLINICAL PRACTICE?

Ferdinando Sartucci (Pisa)

Autori: F. Sartucci^{1,2,3}, M. Bartolotta¹, M. Barsotti¹, L. Ulivi¹, T. Bocci¹, M. Santin¹

(¹ Department of clinical and experimental medicine, Cisanello Neurophysiopathology Unit, Pisa University Medical School, Pisa, Italy; ² Integrated Care Department medical specialty, AOUP, Pisa; ³ Neuroscience Institute, CNR, Pisa, Italy)

Background and rationale: Neuromuscular ultrasounds refers to the use of high resolution ultrasounds (HRUS) of nerve and muscle to assess neuromuscular disorders. HRUS of cranial nerves is a novel sub-domain, which may provide additional value in the assessment of cranial nerves in different neurological disorders. The technique is at its initial stages of research and the most accessible and investigated cranial nerves are the optic, facial, vagus, and spinal accessory nerves, even if data are available on others. We report our experience with HRUS in disorders involving these nerves aimed to help future investigations in the field. **Material and Methods:** We performed a retrospective study reviewing US recordings of cranial nerves made in our laboratory, including 16 optic, 31 facial, 120 vagal and 8 spinal accessory nerves. **Results:** optic nerve sonography resulted useful in measurement of optic nerve diameter (crossed

section area, CSA), that was increased in intracranial pressure and not in optic neuritis, and minimally reduced in ischemic disorders. Facial nerve, scanned during 1st week and after three months from Bell's palsy, predicted poor recovery at 3 months in cases of enlarged facial nerve due to perineural edema. Vagus nerve size resulted decreased in autonomic neuropathy with parasympathetic involvement; enlarged in demyelinating neuropathies and spared in motor neuron disease. Spinal accessory nerve was investigated in 8 cases of iatrogenic lesions, allowing to distinguish precisely axonotmesis from neurotmesis. Conclusion: our data confirm that ultrasounds are a safe, inexpensive, rapid, and well-tolerated modality useful complement of electrodiagnostic studies in the evaluation of cranial nerves. Therefore, US should be included in the instrumental baggage in any Neurophysiological laboratory.

3. MUTAZIONI DEL GENE RECETTORE DELLA RIANODINA 1 (RYR1) POSSONO MANIFESTARSI CLINICAMENTE CON ISOLATI EPISODI DI RABDOMIOLISI

Giulia Ricci (Pisa)

Autori: G. Ricci¹, C. Simoncini¹, G. Ali², D. Frosini¹, Lucia Chico¹, Fulvia Baldinotti³, Denise Cassandrini⁴, Gabriele Siciliano¹

(¹ Neurologia AOUP, Dipartimento Di Medicina Clinica e Sperimentale, Università Di Pisa, Pisa; ² Anatomia Patologica, Dipartimento Di Patologia Chirurgica, Medica e Molecolare, Università Di Pisa, Pisa; ³ U.O. Laboratorio Genetica Medica, Ospedale Santa Chiara, Pisa; ⁴ Ircss Stella Maris, Calambrone, Pisa)

Introduzione: La rabdomiolisi rappresenta una manifestazione frequente nella pratica clinica neuromuscolare che può rimanere non caratterizzata, malgrado vari accertamenti. Mutazioni in eterozigosi del gene RYR1 sono state recentemente riconosciute in una percentuale sostanziale di pazienti che si presentano con episodi singoli o ripetuti di rabdomiolisi. In genere in questi casi la rabdomiolisi è scatenata dallo sforzo muscolare, meno frequentemente da infezioni virali, alcol o farmaci. La maggior parte dei pazienti non presenta deficit di forza persistenti e in genere non riferisce una storia positiva per ipertermia maligna. La biopsia muscolare può mostrare minime alterazioni aspecifiche. I familiari possono essere asintomatici, tuttavia il sospetto clinico e lo studio familiare sono importanti al fine di identificare soggetti potenzialmente suscettibili a ipertermia maligna. Presentiamo due casi clinici esemplificativi. Caso clinico 1: V.R., donna di anni 61, familiarità apparentemente negativa per malattie muscolari (anche se nella madre veniva riferita una lieve iperCKemia mai indagata), sportiva (maratoneta). All'età di 48 anni presenta un episodio di rabdomiolisi con mialgie dopo attività sportiva. Da allora la paziente si accorge di un lieve ma persistente incremento della CPK ematica. Dall'età di 59 anni inizia inoltre a sviluppare un quadro di distonia multifocale ingravescente con lateroflessione destra del tronco, molto invalidante; tale disturbo migliora dopo impianto stereotassico bilaterale di neurostimolatori del globo pallido interno. Tra i vari accertamenti, ha eseguito biopsia muscolare che evidenziava una miopatia vacuolare. L'indagine genetica del gene RYR1 effettuata per il dato anamnestico di rabdomiolisi, ha evidenziato la presenza della seguente mutazione in eterozigosi: c.C14477T (p.T4826I). Caso clinico 2: G.G.M., uomo di anni 40, non riportata familiarità per malattie muscolari. Da alcuni anni lamenta ricorrenti episodi di rabdomiolisi con mioglobinuria, per cui spesso deve accedere in pronto soccorso. Tali episodi sono in genere scatenati dallo sforzo fisico. I valori di CPK, nei periodi intercritici, sono nella norma o moderatamente alterati (circa 1000 U/L). Non lamenta altri sintomi. La biopsia muscolare ha evidenziato alterazioni mitocondriali. Lo studio del DNA per il gene RYR1 ha rilevato la seguente mutazione in eterozigosi: c.8327C>T (p.S2776F).

4. LA DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICA NELLE DISTROFIE MUSCOLARI: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO CON FENOTIPO LIEVE AD ESORDIO TARDIVO E DIAGNOSI DI LGMD2L

Costanza Simoncini (Pisa)

Autori: C. Simoncini¹, V. Montano¹, G. Ricci¹, V. Zampa³, L. Cali Cassi², S. Barsotti⁴, F. Baldinotti⁵, G. Siciliano¹

(¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Neurologia, Pisa; ² Dipartimento di Chirurgia della mano e microchirurgia ricostruttiva, Pisa; ³ Dipartimento di Radiologia Diagnostica e Interventistica, Pisa; ⁴ Dipartimento Di Medicina Clinica e Sperimentale, Reumatologia, Pisa; ⁵ U.O. Laboratorio Genetica Medica, Pisa)

Presentiamo il caso di una donna di 71 anni, giunta alla nostra attenzione inviata dai Colleghi della Reumatologia. Circa 10 anni prima riscontro occasionale di iperCKemia (3000-4000 U/L) in assenza di una sintomatologia muscolare. All'epoca, dato il quadro di iperCKemia, la paziente aveva eseguito accertamenti tra cui una risonanza magnetica muscolare che aveva mostrato atrofia dei ventri della loggia posteriore, del vasto mediale e infiltrazione adiposa del vasto intermedio; era stata sottoposta inoltre a biopsia muscolare con reperti di polidimensionalismo fibrile, sparse fibre ipotrofiche ed in degenerazione con endofagocitosi. Nel sospetto iniziale di una forma infiammatoria ha intrapreso per breve periodo terapia steroidea e alcuni cicli di Immunoglobuline senza beneficio. Quando giunge alla nostra attenzione la paziente è ancora asintomatica dal punto di vista muscolare eccetto che per una lieve difficoltà nel salire le scale. All'esame obiettivo neurologico la paziente presentava modesto deficit di forza prossimale agli arti inferiori soprattutto nella flessione della gamba sulla coscia a destra (MRC 4/5), una chiara ipotrofia dei muscoli della loggia posteriore delle cosce ed una rilevante (pseudo)ipertrofia dei polpacci, dei muscoli glutei e dei quadricipiti femorali. Un controllo di risonanza muscolare era invariato rispetto al precedente eseguito. L'esame del DNA per distrofina e lamina A/C è risultato negativo. Sottoposta a pannello NGS per LGMD la paziente è risultata portatrice della mutazione in omozigosi c.191dupA nel gene ANO5.

5. EDARAVONE NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: L'ESPERIENZA PISANA DEI PRIMI 4 MESI DI TERAPIA

Elena Caldarazzo Ienco (Pisa)

Autori: E. Caldarazzo Ienco¹, C. Bisordi¹, G. Muratore¹, M. Fabbrini¹, D. Pala¹, D. Giannese², M. F. Egidi², A. LoGerfo¹, L. Chico¹, U. Bonuccelli¹, G. Siciliano¹

(¹ U.O. Neurologia, Dipartimento Di Medicina Clinica e Sperimentale, AOUP; ² U.O. Nefrologia Trapianti e Dialisi, AOUP)

Edaravone è una molecola ad azione antiossidante che si è dimostrata capace di proteggere l'endotelio e le cellule neuronali esposte ad alti livelli di stress ossidativo nello stroke ischemico e in modelli animali di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA).

In data 28 giugno 2017, a seguito dell'approvazione del medicinale Edaravone (Radicut/Radicava) negli Stati Uniti da parte della Food & Drug Administration, AIFA ha incluso lo stesso nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, istituito ai sensi della Legge 23 dicembre 1996 n.648, per il trattamento dei pazienti con diagnosi definitiva o probabile di SLA. Gli specifici criteri di inclusione per l'erogazione del farmaco derivano dall'evidenza, dimostrata dallo studio giapponese di fase III, in doppio cieco, randomizzato verso placebo, eseguito dall' "Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group" (Abe et al., 2017), di un rallentamento della progressione di malattia in pazienti con breve storia di malattia e lieve disabilità funzionale. Lo schema di trattamento prevede la somministrazione di Edaravone 60 mg ev/die a cicli di 28 giorni con un primo ciclo della durata di 14 giorni consecutivi, seguiti da 14 giorni di sospensione e cicli successivi della durata di 10 giorni su 14 seguiti sempre da 14 giorni di sospensione.

Presentiamo i dati dei primi 4 mesi di terapia di 7 pazienti affetti da SLA seguiti presso l'Ambulatorio Neuromuscolare della Clinica Neurologica di Pisa.

In particolare sono stati valutati parametri clinici (ALFFRSr, ALSAQ5, MRC 4 arti, score di interessamento di I motoneurone, FVC) e marcatori periferici di stress ossidativo (prodotti di ossidazione avanzata delle proteine, capacità ferro-riducente plasmatica e tioli totali). Presentiamo inoltre i dati di monitoraggio

di sicurezza del farmaco valutati con prelievi seriali per funzionalità epatica, renale, emocromo, coagulazione, CPK, segnaliamo la comparsa di un effetto avverso e descriviamo il management dello stesso.

6. IL RUOLO DELLA TIMECTOMIA NEL TRATTAMENTO DELLA MIASTENIA OCULARE CON ANTICORPI ANTI-RECETTORE ACETILCOLINA POSITIVI NON ASSOCIATA A TIMOMA

Melania Guida (Pisa)

Autori: M.Guida¹, R. Ricciardi^{1,2}, M. Maestri¹, A. De Rosa¹, S. Rizzo¹, M. Lucchi², F. Melfi³, U. Bonuccelli¹

(¹ Dipartimento Di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Neurologia, Università Di Pisa e AOU Pisana, Pisa; ² Dipartimento Di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Chirurgia Toracica, Università Di Pisa e AOU Pisana, Pisa; ³ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro Multidisciplinare Di Chirurgia Robotica, Università di Pisa e AOP Pisana, Pisa)

Obiettivi: L'efficacia della timectomia nel trattamento della Miastenia Gravis (MG) generalizzata con anticorpi anti-recettore acetilcolina (AChRAb) non associata a timoma è ormai noto, mentre è ancora controverso il suo ruolo nel trattamento della MG oculare sieropositiva. Sono infatti pochi gli studi disponibili in letteratura che esaminano questo aspetto. **Materiali e metodi:** Abbiamo selezionato retrospettivamente 20 pazienti con MG oculare (classe I secondo Osserman e MGFA) con AChRAb positivi non associata a timoma sottoposti a timectomia tra il 1991 and 2016 (7M/13F; età media all'esordio della malattia $34 \pm 10,5$ anni; età media alla timectomia $37,5 \pm 12,4$ yrs). La timectomia è stata effettuata tramite sternotomia mediana in 16 pazienti e tramite VATS robot-assistita nei rimanenti 4 soggetti. Abbiamo inoltre selezionato un gruppo di controllo di 20 pazienti consecutivi con MG oculare sieropositiva seguiti presso il nostro Centro da almeno un anno (16M/4F; età media all'esordio della malattia $49,8 \pm 18,1$ anni). Abbiamo considerato come outcome primari il MGFA post-intervention status e il dosaggio medio quotidiano di prednisone. Per l'analisi statistica sono stati usati i test Chi-square e Mann-Whitney. **Risultati:** MGFA post-intervention status è statisticamente differente tra i due gruppi ($p < 0.04$). Nove pazienti operati (45%) versus 2 pazienti non operati (10%) hanno raggiunto la remissione completa e 5 soggetti operati (25%) versus 8 soggetti non operati (40%) hanno ottenuto la remissione farmacologica. Il dosaggio medio di cortisone è significativamente inferiore nel gruppo dei pazienti operati ($5,5 \pm 10,8$ mg/die) rispetto a quello dei pazienti non operati ($13,8 \pm 17,8$ mg/die) ($p < 0.012$). **Discussione e conclusione:** Nonostante i limiti propri di uno studio retrospettivo e il piccolo campione esaminato, il nostro studio suggerisce che la timectomia è in grado di determinare un più elevato tasso di remissione totale e l'utilizzo di dosi inferiori di cortisone anche nella MG oculare con AChRAb positivi. Proponiamo quindi che la timectomia venga tenuta presente e anche nel trattamento della MG oculare sieropositiva, anche in considerazione del rischio di generalizzazione e della disponibilità delle moderne tecniche chirurgiche mini-invasive.

7. COME VERTUNNO. SU UN CASO DI MIOSITE ORBITARIA

Mario Falcini (Prato)

Autori: M. Falcini¹; D. Degl'Innocenti²; A. Caruso¹; L. Kiferle¹; C. Ponchiotti³; P. Palumbo¹

(¹ U.O. Neurologia; ² U.O. Medicina I, ³ U.O. Oculistica, Ospedale Santo Stefano, Prato)

Le miositi orbitarie, possono essere mono o bilaterali, interessare singoli muscoli orbitari, tutti i muscoli conici, o perfino parcellari. Riconoscono cause infettive, infiammatorie, autoimmuni primarie o secondarie, o possono essere primarie. Descriviamo un caso di miosite primaria che ha interessato tutti i muscoli orbitari.

8. UN CASO DI SEVERA PANDISAUTONOMIA IMMUNOMEDIATA

Michele Vastola (Firenze)

M. Vastola¹, S. Casagrande¹, L. Burberi⁴⁻⁵, A. Morettini⁴, A. Amantini³, L. Massacesi¹⁻² and A. Barilaro²

(¹ Dipartimento di Neuroscienze, Università di Firenze, ² Neurologia II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, ³ Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, ⁴ Medicina della Complessità Assistenziale 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, ⁵ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze)

Donna di 26 anni che accede al pronto soccorso, circa una settimana dopo un episodio infettivo a carico delle alte vie aeree, per la comparsa improvvisa di intensa lombalgia bilaterale, parestesie agli arti inferiori con andamento ingravescente a rapida diffusione prossimale con coinvolgimento della regione sellare. Durante la degenza comparsa di ipoestesia termo-dolorifica cutanea nelle stesse sedi, di parestesie alla III branca del trigemino bilateralmente e di ritenzione urinaria. Eseguita RM rachide cervico-dorsale con mdc, elettromiografia e studio dei potenziali evocati somato-sensitivi ai 4 arti, risultati nella norma. Nei giorni seguenti comparsa di nausea e vomito, con quadro radiologico di ileo paralitico ed acalasia esofagea, e di ipotensione ortostatica determinante sintomi presincopali.

Alla rachicentesi dissociazione albumino-citologica con proteine 1,72 g. Negativi gli esami infettivologici su liquor e siero. Lo studio neurofisiologico del nervo pudendo ha evidenziato una alterazione nei distretti di pertinenza S3-S4 bilateralmente. Nel sospetto di una neuropatia autonoma acuta immunomediata eseguito ciclo di terapia con immunoglobuline ev. Somministrati inoltre corticosteroidi ev ad alte dosi. Al controllo ENG/EMG a distanza di una settimana dal precedente, lieve riduzione delle VCM e delle VCS agli arti inferiori, lieve aumento delle latenze delle risposte F agli arti inferiori, con qualche risposta asso-
assonica, riduzione di ampiezza delle risposte H e risposta simpatico cutanea alterata ai 4 arti. Assetto autoanticorpale per connettiviti, anti gangliosidi e anticorpi anti recettore ganglionico dell'acetilcolina, negativi. Positività ad alto titolo di anticorpi anti-TG e TPO in eutiroidismo. Dimessa con indicazione a graduale riduzione del dosaggio della terapia steroidea. Per la persistenza della sintomatologia disautonomica veniva consigliato posizionamento di calze elastiche, terapia con levosulpiride e piridostigmina bromuro.

Nelle settimane successive la paziente ha presentato progressivo recupero, pressoché completo, dei sintomi sensitivi e miglioramento dell'ipotensione ortostatica e delle funzioni sfinteriche, ma persistenza di vomito ed inappetenza con rilevante perdita di peso.

Pur in assenza dei criteri maggiori elettrofisiologici per diagnosi di poliradicoloneuropatia infiammatoria demielinizante acuta, le manifestazioni disautonomiche e la buona risposta al trattamento suggeriscono una pandisautonomia quale variante di Sindrome di Guillan Barré.

SESSIONE II

SCLEROSI MULTIPLA

9.

A CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL SCORE CAN PREDICT BENIGN DISEASE COURSE IN MULTIPLE SCLEROSIS: A 12 YEAR FOLLOW-UP STUDY

Lorenzo Razzolini (Firenze)

Autori: ¹L. Razzolini, Md, ²E. Portaccio, Md, ³M.L. Stromillo, Md, ¹B. Goretti, Phd, ¹C. Niccolai, Phd, ¹L. Pastò, Md, ¹I. Righini, Md, ³M. Battaglini, Msc, ³A. Giorgio, Md, ³N. De Stefano, Md, ¹M.P. Amato, Md

(¹ Department of Neurofarba, Neuroscience Division, University of Florence, Italy ; ² Irccs Don Gnocchi Foundation, Florence, Italy ³ Department of Neurological and Behavioral Sciences, University Of Siena, Italy)

Background definition of benign multiple sclerosis (BMS) remains controversial. Moreover, a sizeable proportion of classically defined BMS patients may be no longer benign (NLB) when re-assessed in the long-term. Objectives: To provide a neuropsychological and MR assessment of BMS subjects in order to predict further disease course. Methods: In 63 BMS patients (Expanded Disability Status Scale

(EDSS) score < 3.0 and disease duration > 15 years) cognitive functioning was assessed through the Rao's Brief Repeatable Battery. Forty-six patients underwent brain MR assessment with measurement of T2 and T1 lesion volumes (T2LV and T1LV), total and regional brain volumes and magnetization transfer ratio (MTr). After a mean follow-up of 12.6 + 0.4 years, patients still having an EDSS score < 3.5 were classified as "still benign" (SB), whereas patients having an EDSS score > 4.0 were defined as NLB. Possible prognostic predictors were assessed through a multivariate Cox survival analysis. Results: Cognitive impairment (CI, failure of > 3 tests) was detected in 20 (31.8%). By the end of the follow-up, 20 (32.8%) were classified as NLB. In the Cox regression model, NLB status was related to the number of tests failed (HR=1.4; 95%CI 1.1 – 1.8; p=0.004) and, marginally, to EDSS score (HR=1.6; 95%CI 1.0 – 2.7; p=0.058). As for MR, NLB patients were characterized by higher mean T1-W lesion volumes (p=0.045) and marginally, lower NCV (p = 0.096). Patients were grouped on the basis of previously published clinical predicting score by adding 1 point each for male gender, EDSS score > 2.0 and CI. Patients with score 2-3 were at higher risk of NLB status at the follow-up (HR=3.5; 95%CI 1.5-8.6; p=0.005, accuracy=70.5%) Conclusions: in BMS patients, the presence of CI and higher cortical and subcortical MR brain damage is related to higher risk of shifting to a non-benign course in the long-term. A thorough clinical, neuropsychological and MR assessment can help to predict further disease course in BMS patients.

10. PREGNANCY DECISION-MAKING IN MULTIPLE SCLEROSIS WOMEN TREATED WITH NATALIZUMAB: FETAL RISKS AND MATERNAL RISKS

Luisa Pastò (Firenze)

Autori: ¹E. Portaccio, ²P. Annovazzi, ²A. Ghezzi, ²M. Zaffaroni, ³L. Moiola, ³V. Martinelli, ⁴R. Lanzillo, ⁴V. Brescia Morra, ⁵F. Rinaldi, ⁵P. Gallo, ⁶C. Tortorella, ⁶D. Paolicelli, ⁷C. Pozzilli, ⁷L. De Giglio, ⁸P. Cavalla, ⁹E. Cocco, ⁹M.G. Marrosu, ¹⁰F. Patti, ¹¹C. Solaro, ¹²P. Bellantonio, ¹³A. Uccelli, ¹³A. Laroni, ¹⁴L. Pastò, ¹⁴M. Giannini, ⁶M. Trojano, ³G. Comi, ¹⁴M.P. Amato, For The Ms Study Group Of The Italian Neurological Society

(¹ Irccs Don Gnocchi Foundation; ² Multiple Sclerosis Study Center, Asst Valle Olona, Gallarate Hospital (Va); ³ Scientific Institute University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy; ⁴ Department of Neurosciences, Reproductive and Odontostomatological Sciences, Federico II University of Naples, Italy; ⁵ Department of Neurosciences, Multiple Sclerosis Centre - Veneto Region (CesmuV), University Hospital of Padova, Padova, Italy; ⁶ Department of Neurology, University of Bari, Bari, Italy; ⁷ Department of Neurology And Psychiatry, "La Sapienza" University, Rome, Italy; ⁸ Department of Neurology, University of Torino, Torino, Italy; ⁹ Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italy; ¹⁰ Department of Neurology, University of Catania, Catania, Italy; ¹¹ Department of Neurology, Asl3 Genovese, Genova, Italy; ¹² Multiple Sclerosis Center, Irccs Neuromed, Pozzilli, Is, Italy; ¹³ Department of Neurology, University Of Genova, Genova, Italy; ¹⁴ Department of Neurofarba, University of Florence, Florence Italy)

Introduction: Over the past decades, growing attention has been devoted to pregnancy issues in multiple sclerosis (MS). Recently, the introduction of sequestering disease modifying drugs (DMDs), such as natalizumab, raised new challenges for neurologists and patients facing a pregnancy planning. Indeed, a disease reactivation is reported in approximately one-third of patients stopping this drug. In a few clinical series, severe disease reactivation after natalizumab suspension has been described even in pregnant women. With this background, pregnancy planning in women treated with natalizumab represents a paradigmatic scenario in which the choice should weigh possible fetal harms against maternal risk of disease reactivation. **Objective:** The objectives of this prospective multicentre study were: 1. To assess fetal risk after pregnancy exposure to natalizumab in women with multiple sclerosis (MS), with a specific focus on spontaneous abortion (SA) and congenital anomalies (CA). 2. To assess the risk of disease reactivation during pregnancy after natalizumab suspension in women with MS, compared with that observed in patients receiving beta interferons and in untreated patients. **Methods:** Data of all pregnancies occurring between 2009 and 2015 in MS patients treated with natalizumab and referring to 19 participating sites were collected and compared with those of pregnancies in untreated patients and patients treated with injectable immunomodulatory agents through a mixed factorial design. Rates of SA and CA were also compared with those reported in the Italian population. Multivariable logistic and

linear regression models were performed, with propensity score (PS) adjustment for SA. Moreover to assess the risk of disease reactivation during pregnancy predictors of disease activity were assessed through a multivariable logistic regression model. Results: A total of 92 pregnancies were tracked in 83 women receiving natalizumab. In the PS-adjusted analysis natalizumab exposure was associated with SA (OR 4.4, 95%CI 2.0-9.5, $p < 0.001$). However, the rate of SA (17.4%) was within the estimates for the general population, as well as the rate of major CA (3.7%). Moreover exposure to natalizumab and interferons beta was associated with lower length and weight of the babies ($p < 0.001$). Among these pregnancies, 74 in 70 women resulted in live births, with a post-partum follow-up of at least one year, and were compared with previously published 350 pregnancies. Relapse-rate during and after pregnancy was higher in women treated with natalizumab ($p < 0.001$). In multivariable analysis, longer natalizumab wash-out period was the only predictors of relapse occurrence (OR=3.33; 95%CI 1.21-9.22; $p = 0.020$). Disability progression occurred in 16.2% of patients and was reduced by early reintroduction of disease modifying drugs ($p = 0.002$). Conclusions: Our results showed: 1) natalizumab exposure to up 12 weeks of gestation is associated with an increased risk of SA, although within the limits expected in the general population, whereas the risk of congenital anomalies needs further investigation. 2) the combination of avoiding natalizumab wash-out and the early resumption of natalizumab after delivery could be the best option in the perspective of maternal risk. This approach must take into account possible fetal risks that need to be discussed with the mother.

11. IL SEGNO DELLA VENA CENTRALE IN PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA PORTATORI DI MARKER DI “BETTER EXPLANATION OF DISEASE”

Matteo Grammatico (Firenze)

Autori: ¹M. Grammatico, ²G. Carlucci, ³L. Vuolo, ¹S. Dalla Giacoma, ²A.M. Repice, ²C. Mechi, ¹E. Magnani, ²A. Barilaro, ¹L. Massacesi

(¹ Dipartimento di Neuroscienze Psicologia Farmaco e Salute Bambino, Università di Firenze; ² SOD Neurologia 2, AOU Careggi; ³ SOD Neuroradiologia, AOU Careggi)

Background e scopo dello studio

In pazienti con sindromi neurologiche compatibili con sclerosi multipla (SM), la presenza di marker clinici laboratoristici o MRI atipici consente una diagnosi alternativa solo se i criteri diagnostici per altra patologia sono interamente rispettati, altrimenti viene posta diagnosi di SM (detta anche SM-plus) e tali marker rimangono semplici “red flags” il cui significato è controverso ed il dubbio sulla diagnosi raramente è chiarito nel tempo. Il marker MRI detto “segno della vena centrale (CVS)” potrebbe differenziare la SM dalle patologie simili perché nelle lesioni cerebrali di quelle che più frequentemente mimano la SM (quelle micro ischemiche su base vasculopatica infiammatoria), la frequenza di tale marker è $< 50\%$ (regola del 50%; Maggi et al. 2018). In questo studio la frequenza di pazienti che rispettano la regola del 50% è stata valutata in una popolazione di pazienti recidivante – remittente (RR) con SM definita e con SM-plus.

Metodi

Criteri inclusione: pazienti RR SM e SM-plus. La frequenza del CVS è stata valutata con MRI encefalo in sequenze SWI e FLAIR. Una frequenza di lesioni con CVS inferiore alla soglia del 50% è stata utilizzata per escludere la diagnosi di SM (“regola del 50%”; Maggi et al 2018).

Risultati

Pazienti inclusi: 30 SM definite; 31 SM-plus. La frequenza del CVS è risultata più elevata nei pazienti con SM definita rispetto agli SM-plus: 91% (range 68-100%) vs 44% (9-94 %; $p < 0.0001$). Nessuno dei pazienti con SM definita (0/31, 0%), ma 17/31 (55%) degli MS-plus, rispettava la “regola del 50%” ($p < 0.0001$). Una frequenza del CVS pari a 70-83% - nel range della SM definita-, è stata osservata in 9 casi (30%), mentre una frequenza del 16-29% è stata osservata nei 17 casi (55%) con frequenza del CVS sotto la “regola del 50%”. In questi pazienti, le “red flags” più frequentemente osservate sono state: esame del liquor normale, presenza di autoanticorpi serici ed atipia dell’esame MRI. Nei restanti pazienti (n=5) la frequenza del CVS era tra il 50 ed il 68%

Conclusioni

La maggioranza dei casi SM-plus rispettano la regola del 50%, indicando un meccanismo patogenetico delle lesioni cerebrali di natura diversa da quello infiammatorio-demielinizzante. Nei pazienti con marker sierologici di autoimmunità si tratta probabilmente di vasculopatie infiammatorie cerebrali. Nel 45% dei pazienti sopra la regola del 50% si tratta invece di SM vere. Il CVS migliora l'accuratezza della diagnosi di SM, per cui è auspicabile la sua incorporazione nei criteri diagnostici MRI.

12. SAFETY AND EFFICACY OF AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOLLOWING NATALIZUMAB DISCONTINUATION IN AGGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

Alice Mariottini (Firenze)

Autori: ¹A. Mariottini, ²C. Innocenti, ¹B. Forci, ¹E. Magnani, ¹A. Barilaro, ¹R. Nistri, ²A. Fani, ¹L. Massacesi, ²R. Saccardi, ¹A.M. Repice

Background: In multiple sclerosis withdrawal of Natalizumab (NTZ) is often followed by disease reactivation and often by rebounds. . The aim of this study is to evaluate safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) with respect to conventional DMTs, following NTZ cessation. Methods: Patients with highly active RRMS who discontinued NTZ after at least six administrations and with at least six months of follow-up were included. BEAM-aHSCT was administered after a minimum of six months following NTZ withdrawal. In the meanwhile cyclophosphamide or corticosteroids was administered. DMTs approved for MS were otherwise administered in this patient cohort. Both hematological and neurological follow-up were assessed according to standard policies. Results: Fifty-two patients were included, 11 in the aHSCT group and 41 in the DMT group. Baseline clinical and demographic characteristics were similar between the two groups. No fatalities or life-threatening complications, including Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, were observed. However in the aHSCT group a proportion of patients higher than expected developed pneumonia. NEDA-3 at year 3 of follow-up was reported in 100% in the aHSCT group patients compared to 11.5 % of those in the other DMTs group ($p=0.020$). Conclusion: The present data suggest that following NTZ the patients must be treated early and aggressively. aHSCT after 6 months from NTZ withdrawal seems adequately safe.

SESSIONE III

NEURORADIOLOGIA

13. MAPPATURA QUANTITATIVA DELLA SUSCETTIBILITÀ (QUANTITATIVE SUSCEPTIBILITY MAPPING) IN MORBO DI WILSON ED IN EMOSIDEROSI SUPERFICIALE: POTENZIALITÀ NELLA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA

Ivano Chiarotti (Siena)

Autori: I. Chiarotti¹, M.T. Sollazzo², D. Zaino², S.Salvatore², M. Di Giovanni², C. Battisti³, A. Rufa³, L. Monti⁴, A. Federico^{2,3}, A. Cerase⁴

(Scuole di Specializzazione in diagnostica per immagini¹ e neurologia², Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, UOC Malattie Neurometaboliche³ e Neuroimmagini e Neurointerventistica⁴, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Neurosensoriali, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena)

Obiettivo Presentare i risultati preliminari del monitoraggio mediante mappatura quantitativa della suscettibilità magnetica o Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) da immagini susceptibility-weighted imaging (SWI) di fase e di magnitudo, osservato in due pazienti adulti, uno affetto da malattia di Wilson (Paziente 1) ed uno da emosiderosi superficiale del sistema nervoso centrale (Paziente 2), durante il trattamento chelante e confrontarli con l'evoluzione clinica. Materiali e metodi Paziente 1 si presentava

all'età di 39 anni, con una severa sindrome acinetico-rigida. Portatore di mutazione nel gene ATP7B, veniva trattato con d-penicillamina senza beneficio e nel 2012 veniva iniziata terapia con zinco acetato. Il Paziente 2 si presentava all'età di 51 anni con una sindrome atassico-spastica ed ipoacusia neurosensoriale bilaterale progressiva da circa dieci anni. Veniva quindi sottoposto a trattamento chelante con deferiprone. In entrambi i Pazienti, le immagini SWI di fase e di magnitudo sono state elaborate mediante software "off-line" per la ricostruzione di immagini QSM tramite il metodo Morphology Enabled Dipole Inversion (MEDI)*. Nelle mappe ottenute, l'intensità del segnale misurabile tramite Regioni di Interesse (ROI) è direttamente proporzionale alla quantità di sostanze paramagnetiche depositate nel tessuto cerebrale, in particolare rame e ferro, rispettivamente, per i due Pazienti riportati. Le misurazioni dell'intensità del segnale sono quindi state eseguite secondo criteri anatomico-topografici e confrontate longitudinalmente nei diversi controlli RM a disposizione. Le medie dei valori ottenuti per le varie strutture encefaliche valutate, sia singolarmente che complessivamente, sono state confrontate mediante t-test di confronto delle medie. Risultati Il Paziente 1 ha presentato decorso clinico favorevole sino all'ultimo controllo del 2016. Il QSM ha dimostrato una progressiva riduzione della suscettibilità magnetica delle strutture nucleo-basali esplorate sino al 2015. Rispetto all'esame pre-trattamento del marzo 2012, tale risultato era significativo per le strutture del lato destro (media ottenuta per le strutture encefaliche nel 2012: 123,33 parts per billion vs 58,66 nel 2015, p: 0.02). Si associava progressivo miglioramento dei reperti RM qualitativi. Il Paziente 2 non ha presentato miglioramento clinico dopo un anno di trattamento. Tra lo studio RM pre-trattamento (settembre 2016) e quello post-trattamento (settembre 2017), si è apprezzata una sostanziale stabilità del dato QSM. La valutazione è stata mirata prevalentemente alle regioni periventricolari e cortico-meningee, cioè le sedi ove più evidente è l'accumulo patologico emosiderinico all'imaging morfologico. Conclusioni I risultati presentati confermano le capacità della QSM di misurare l'entità della suscettibilità magnetica, correlandola con il decorso clinico in Pazienti affetti da patologia da accumulo evidenziabile mediante QSM. Ulteriori studi, controllati e prospettici, potranno avvalorare e precisare il ruolo della QSM, sia diagnostico che di monitoraggio della terapia. *Si ringraziano P. Spincemille, PhD, e Yi Wang, PhD, Department of Radiology, Weill Cornell Medical College (New York, USA), per aver sviluppato l'applicativo "MEDI toolbox", nonché per l'aiuto ed i suggerimenti forniti.

14. POTENZIALITÀ DIAGNOSTICHE DELL'ANGIO-TC TRIFASICA NELL'ISCHEMIA ACUTA IN TERRITORIO DI CIRCOLO ARTERIOSO CEREBRALE ANTERIORE DISTALE

Ivano Chiarotti (Siena)

Autori: I. Chiarotti¹, C. Bongini¹, M. Bellini², P. Galluzzi², U. Arrigucci², L. Monti², G. Guazzi³, A. Cerase²

(¹ Scuola di Specializzazione in Diagnostica per Immagini, Dipartimento Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; ² UOC Neuroimmagini e Neurointerventistica, DAI Scienze Neurologiche e Neurosensoriali; ³ UOSA Diagnostica in Emergenza e Urgenza, DAI Emergenza-Urgenza e Servizi Diagnostici, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena)

Obiettivo In corso di ictus ischemico acuto del circolo arterioso anteriore, lo studio Angio-TC del circolo arterioso intracranico viene condotto sempre con maggior frequenza tramite la tecnica trifasica, per la sua capacità di fornire una migliore definizione dei circoli di compenso leptomeningei (piali). Poco esplorate sono le sue potenzialità diagnostiche in assenza di trombo-embolia acuta di un grosso vaso arterioso cerebroaffente, e cioè in caso di tromboembolia del circolo distale che pure può essere oggetto di trattamento endovascolare. L'obiettivo di questa comunicazione è dimostrare la capacità diagnostica dell'Angio-TC trifasica, nell'identificare occlusioni dei tratti distali delle arterie cerebrali anteriore (ACA) e media (ACM) (M2, M3, A2, A3), in assenza di occlusioni acute di arterie di maggiore calibro. Materiali e metodi Uno studio retrospettivo è stato condotto su una popolazione di pazienti consecutivi per accesso ospedaliero in regime di "Percorso Stroke" e sottoposti ad Angio-TC trifasica nel periodo Maggio 2015 – Dicembre 2017. Criteri di inclusione erano: occlusione dimostrata da AngioTC e/o Angiografia, TC-perfusione e/o RM dell'encefalo positive per lesione ischemica acuta; TC e/o RM di controllo positiva per lesione ischemica in fase subacuta congrua con l'accesso in Pronto soccorso. E' stata valutata la

frequenza di riscontro di trombo-embolia distale di ACA e ACM alla Angio-TC trifasica. Risultati Sono stati identificati 120 pazienti, di cui 95 con occlusione di circolo anteriore. 26 presentavano embolia distale, per la grande maggioranza in territorio di ACM, identificabile mediante Angio-TC trifasica. Conclusioni- Sebbene lo studio presenti alcuni limiti (natura retrospettiva, mancanza di correlazioni con altri parametri quali tempo intercorso tra esordio dei sintomi ed esecuzione dell'esame TC, condizione clinica, stato del tessuto cerebrale, etc.), i risultati ottenuti dimostrano che la tecnica trifasica ha la potenzialità di dimostrare la tromboembolia distale in ACA e ACM. Ciò conferma il crescente ruolo dell'Angio-TC con tecnica trifasica nella pratica clinica della diagnostica neuroradiologica in corso di ictus ischemico acuto, e specificamente nello scenario clinico-neuroradiologico di assenza di occlusione di grosso vaso e presenza di occlusione distale, con possibile relativo dubbio clinico-diagnostico e relativo rischio di precludere l'opzione terapeutica endovascolare.

15. STUDIO DELLA CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA NEI PAZIENTI CON SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA E COMPROMISSIONE BULBARE

Gianmichele Migaleddu (Pisa)

Autori: ¹G. Donatelli, ²E. Caldarazzo Ienco, ¹G. Migaleddu, ³P. Cecchi, ²C. Bisordi, ²G. Siciliano, ¹M. Cosottini

(¹ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa; ² UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ³ UO Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana)

Introduzione. La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una malattia neurologica caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei motoneuroni centrale (MNC) e periferico (MNP). La valutazione della compromissione del MNC è prevalentemente clinica e nei pazienti con compromissione bulbare è difficile discernere quanto della sintomatologia sia dovuta alla degenerazione del MNC e quanto a quella del MNP. Studi di RM 7T hanno dimostrato che l'ipointensità e l'atrofia della corteccia motoria primaria (M1) dei pazienti con SLA correlano con la compromissione clinica del MNC, suggerendole come marcatori radiologici di degenerazione del MNC. Pochi studi hanno investigato la correlazione tra compromissione bulbare e cambiamenti morfologici della corrispondente regione corticale motoria (fM1). Scopo del lavoro è stato studiare la morfologia di fM1 nei pazienti affetti da SLA con RM 3T, correlando i dati morfologici con quelli di compromissione bulbare funzionale. Metodi. Cinquantasei pazienti con SLA hanno eseguito una RM 3T e sono state acquisite immagini 3D multi-echo T2*-pesate ad alta risoluzione di M1. Due neuroradiologi hanno valutato in cieco la morfologia di fM1, attribuendole uno score (score 0=iso-intensa alla corteccia del giro post-centrale; score=1 lievemente ipointensa; score 2=marcatamente ipointensa). I pazienti che hanno ricevuto uno score=2 in almeno un lato sono stati classificati come aventi reperti RM "patologici". I pazienti sono stati valutati da un neurologo e la compromissione bulbare è stata quantificata mediante gli item I-III dell'ALSFRS-R (ALSFRS-R bulbar score, range 0-12); l'ALSFRS-R bulbar score è stato utilizzato come gold standard nell'interpretazione delle immagini RM. Sono stati inoltre analizzati i dati neurofisiologici relativi al distretto bulbare (elettromiografia dei muscoli linguali e potenziali evocati motori bulbari). Risultati. Diciannove pazienti presentavano compromissione bulbare funzionale (ALSFRS-R bulbar score=9.2±1.7). Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo e accuratezza diagnostica dell'ipointensità di fM1 sono stati rispettivamente 0.74, 1, 1, 0.88 e 0.91. La concordanza inter-osservatori è stata 0.76. Lo score=2 è stato assegnato a 14 pazienti, tutti con compromissione bulbare. Lo score=1 è stato assegnato a 10 pazienti, di cui uno presentava sintomi di compromissione bulbare. I restanti 32 pazienti hanno ricevuto score=0; 4 di questi pazienti presentavano compromissione bulbare. Tutti i pazienti con bulbar onset hanno ricevuto score=2. Nei pazienti con score=2 l'alterazione di segnale era visibile come una sottile e demarcata banda ipointensa che coinvolgeva il terzo medio di fM1; al contrario, nei pazienti con score=1 l'ipointensità era sfumata, focale e/o localizzata nella porzione più craniale di fM1. Quattro pazienti con score=2 avevano eseguito esami neurofisiologici del distretto bulbare. In due pazienti era presente un lieve aumento del tempo di conduzione motoria centrale. In nessun paziente erano presenti segni di denervazione cronica o in atto nei muscoli linguali.

Conclusioni. La marcata ipointensità di segnale del terzo medio di fM1 sembra essere il reperto RM caratteristico nei pazienti con SLA che presentano sintomi di compromissione bulbare. Tale alterazione potrebbe essere in relazione alla degenerazione del motoneurone centrale in fM1.

16. VALORE DELLE MAPPE TC PERFUSIONALI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE FRA RECIDIVA E RADIONECROSI IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA AD ALTO GRADO DI MALIGNITÀ

Andrea Bianchi (Firenze)

Autori: ¹A. Bianchi, ¹I. Desideri, ²G. Busto, ¹G. Pellicanò, ¹C. Pandolfo, ¹I. Del Seppia, ³E. Fainardi

(¹ Struttura Operativa Dipartimentale Di Neuroradiologia, Dipartimento dei Servizi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ² Struttura Operativa Dipartimentale Di Radiodiagnostica, Dipartimento Di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, ³ Università Degli Studi Di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze)

Presupposti e scopo dello studio. La diagnosi differenziale fra recidiva e radionecrosi nei pazienti con glioma ad alto grado di malignità rimane un problema irrisolto. Dati recenti indicano come la TC perfusionale (CTP) sia in grado di identificare la neoangiogenesi neoplastica. L'obiettivo dello studio è quindi di verificare il potere della CTP nel discriminare fra ripresa di malattia e danno radio-indotto. Materiali e metodi. Abbiamo analizzato 27 pazienti con AIS (60 maschi e 58 femmine; età media \pm DS = 56.1 \pm 11.7 anni; intervallo del Karnofsky performance status all'ammissione = 50-100%) con diagnosi istopatologica di glioma ad alto grado di aggressività (24 con glioblastoma multiforme e 3 con astrocitoma anaplastico) sottoposti a resezione chirurgica, a trattamento radioterapico e a chemioterapia adiuvante. Tutti i pazienti hanno sviluppato una nuova lesione ipercaptante mdc nel campo di irradiazione in una RM cerebrale eseguita come controllo longitudinale nel tempo (tempo medio dal termine della radioterapia \pm DS = 6.9 \pm 6.7 mesi), contestualmente alla quale è stata effettuato uno studio CTP. La recidiva neoplastica è stata definita come un progressivo deterioramento clinico associato all'aumento volumetrico del tessuto neoformato in RM, mentre una stabilità del quadro clinico e della lesione neoformata in RM è stata considerata come radionecrosi. In accordo con questa classificazione, 18 pazienti avevano una recidiva e 9 una radionecrosi. I livelli regionali di flusso ematico cerebrale (rCBF), volume ematico cerebrale (rCBV), tempo medio di transito (rMTT) e permeabilità microvascolare (rPSF) sono stati misurati in due differenti regioni di interesse disegnate a mano nella TC diagnostica di base: 1) il tessuto neoformato ipercaptante mdc; 2) un'area di tessuto apparentemente normale situata nell'emisfero controlaterale uguale per dimensioni e forma e disposta simmetricamente rispetto a quella lesionale. I valori normalizzati CBF (nCBF), CBV (nCBV), MTT (nMTT) e PSF (nPSF) sono stati calcolati dividendo i livelli ottenuti a livello della lesione per quelli provenienti dal tessuto apparentemente normale. L'analisi statistica è stata effettuata mediante test di Mann-Whitney. Risultati. Il tessuto neoformato ipercaptante mdc presentava valori più elevati rispetto all'area controlaterale per rCBF ($p < 0.01$), rCBV ($p < 0.001$) e rPSF ($p < 0.001$) nei pazienti con recidiva, mentre i livelli di rPSF erano leggermente superiori nelle lesioni ipercaptanti mdc rispetto alla zona controlaterale anche nei pazienti con radionecrosi ($p < 0.05$). Le lesioni ipercaptanti mdc mostravano valori superiori di rCBF ($p < 0.001$), rCBV ($p < 0.0001$) e rPSF ($p < 0.01$), così come di nCBF ($p < 0.001$), nCBV ($p < 0.0001$) e nPSF ($p < 0.001$) nei pazienti con recidiva rispetto a quelli con radionecrosi. Conclusioni. Questi risultati suggeriscono che la CTP ha la capacità di differenziare la progressione tumorale dagli effetti del trattamento radioterapico in quanto sembra in grado di riconoscere la comparsa di neoangiogenesi e l'incremento della permeabilità microvascolare che caratterizzano la ripresa di malattia. I nostri dati indicano anche la presenza di un moderato aumento della permeabilità microvascolare nel tessuto radionecrotico che potrebbe essere attribuibile ad infarto subacuto conseguente alla terapia radiante.

17. EMANGIOMI DEL SENO CAVERNOSO: DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA E CORRELAZIONI CLINICHE

Ivano Chiarotti

Autori: I. Chiarotti¹, A. Ramaglia², A. Vaiano³, G. Tiezzi³, T. De Stefano⁴, D. Gambacorta⁴, G. Di Pietro⁵, E. Motolese⁶, L. Monti⁸, L. Lipa³, S. Gaudino⁷, A. Cerase⁸

(Scuole di Specializzazione in: Radiodiagnostica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena¹; Radiodiagnostica, Dipartimento di Bio-immagini e Scienze Radiologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC), Roma² e Neurochirurgia, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università di Firenze³. UOC Radiologia, Ospedale della Misericordia, Grosseto, Azienda USL Toscana Sud-Est⁴. UUOCC di Neurochirurgia⁵ e Neuroimmagini e Neurointerventistica⁸. DAI Scienze Neurologiche e Neurosensoriali, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria alle Scotte", Siena. Libero Professionista, Professore Ordinario di Oculistica⁶ e Istituto di Radiologia, Dipartimento di Bioimmagini e Scienze Radiologiche, UCSC, Roma⁷)

Obiettivo. L'emangioma del seno cavernoso (ESC) è una rara neoplasia intracranica extra-assiale, che rappresenta lo 0.5-2% di tutti gli angiomi cavernosi intracranici. La diagnosi può essere presuntiva per la mancata indicazione chirurgica e comunque non agevole, per la rarità e la scarsa conoscenza delle caratteristiche neuroradiologiche. Più frequentemente, viene posto in diagnosi differenziale con il meningioma. L'obiettivo di questa comunicazione è descrivere le caratteristiche neuroradiologiche e cliniche dell'ESC tramite la presentazione dei reperti osservati in dieci Pazienti, di età sia adulta che pediatrica. **Materiali.** Si riportano i reperti clinici e neuroradiologici di 10 pazienti (7 Femmine e 3 Maschi, range di età: 2 mesi – 68 anni) diagnosticati e seguiti nel periodo 2008-2018. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio di Risonanza Magnetica (RM) che comprendeva almeno immagini assiali T1-dipendenti (T1w), T2-dipendente (T2w) e T1w dopo mezzo di contrasto paramagnetico. Tre pazienti adulti hanno eseguito Angiografia per catetere. Risultati In 5 pazienti è stato diagnosticato ESC del lato sn, in 5 pazienti del lato dx. In 6 pazienti, l'ESC era sintomatico, giustificando la storia clinica, in 4 pazienti il riscontro RM è stato incidentale. Una sola paziente, adulta, è stata sottoposta a trattamento chirurgico e diagnosi istologica. Nelle due pazienti pediatriche, la diagnosi è stata posta durante accertamento diagnostico per angioma orbitario; entrambe sono state trattate con propanololo con successo. In un paziente adulto, si associava un macroadenoma ipofisario e la comparsa di angiomi orbitari bilaterali. In una paziente adulta, si è proceduto a trattamento radiante. Tutti i pazienti sono monitorati mediante RM. La diagnosi presuntiva alla RM è determinata da marcata iperintensità di segnale nelle immagini T2-dipendenti, impregnazione dopo mdc "a zolle" nelle fasi precoci e più intensa ed omogenea in quelle tardive.

Conclusioni

La diagnosi di ESC può essere posta mediante RM, ponendo particolare attenzione alle caratteristiche pre- e post-iniezione ev di mdc paramagnetico, eventualmente ricorrendo ad acquisizione tardive, per ottenere la diagnosi differenziale rispetto ad altre lesioni intracraniche, in particolare i meningiomi.

SESSIONE IV NEUROCHIRURGIA

1. GLIOMI DI ALTO GRADO MULTIPLI: PREVALENZA, TRATTAMENTO E SOPRAVVIVENZA. REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E META-ANALISI

Davide Tiziano Di Carlo (Pisa)

Autori: D. Tiziano Di Carlo¹, F. Cagnazzo¹, N. Benedetto¹, R. Morganti², P. Perrini¹

(¹ Dipartimento Di Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (Aoup); ² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Statistica, Università Di Pisa)

Introduzione. I gliomi di alto grado caratterizzati dalla presenza di multiple lesioni intracraniche sono classicamente distinti in multifocali (MF) e multicentrici (MC), in base alle loro caratteristiche di risonanza magnetica. Gli autori hanno eseguito una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura, esami-

nando la prevalenza, il trattamento e la sopravvivenza dei pazienti affetti da questa entità nosologica. Metodi. Nel Gennaio 2017 è stata condotta una ricerca sui seguenti database: PubMed, Scopus, Ovid EMBASE. Il periodo della ricerca si estende dal Gennaio 1990 al Gennaio 2017. La ricerca è stata condotta utilizzando le seguenti parole chiave: “glioblastoma”, “high-grade glioma”, “malignant glioma”, “anaplastic astrocytoma”, “multicentric”, “multifocal”, and “multiple cerebral lesions”. I record restituiti dalla strategia di ricerca sono stati analizzati in modo indipendente dagli autori e, quelli che rispettavano i criteri di inclusione, sono stati reperiti in versione integrale. Sono state incluse nella sinossi solo studi che esaminavano la prevalenza, il trattamento e l’analisi di sopravvivenza di pazienti con lesioni multiple nella popolazione dei gliomi di alto grado. Successivamente, mediante meta-analisi, sono state calcolate la prevalenza totale e la sopravvivenza, prima delle lesioni multiple nel loro complesso, in secondo luogo dei gliomi multicentrici e multifocali separatamente. Infine è stata eseguita una revisione sistematica della letteratura riguardo le caratteristiche demografiche, la localizzazione ed il trattamento chirurgico ed adiuvante di tali lesioni. Per la valutazione della qualità degli studi è stata impiegata la “Newcastle-Ottawa Scale” mentre per la meta-analisi è stato utilizzato un modello “random-effect”. La revisione sistematica della letteratura è stata condotta secondo i criteri “PRISMA”. Risultati. Ventitré articoli hanno rispettato i criteri di inclusione. La qualità metodologica degli studi inclusi è risultata elevata nel 50% dei lavori. La prevalenza delle lesioni multiple nei gliomi di alto grado è pari al 19% (IC 95% 13-26%) e il tasso di mortalità è stato stimato con un hazard ratio di 1,71 ($p < 0.0001$). Le prevalenze dei gliomi MC e MF nella popolazione dei gliomi di alto grado sono rispettivamente il 6% (IC 95% 4-10%) e l’11% (IC 95% 6-20%) ($p < 0,0001$). Non sono state evidenziate differenze statisticamente rilevanti tra i MC ed i MF per quanto riguarda il sesso, la localizzazione delle lesioni, l’istologia ed il tipo di trattamento chirurgico. L’analisi di sopravvivenza effettuata sulla popolazione di MC ha evidenziato come la resezione chirurgica (totale o sub-totale), rispetto alla sola biopsia, sia un fattore prognostico positivo (sottogruppo “biopsia”; HR 7,61, $p = 0.004$). Conclusioni. La prevalenza delle lesioni multiple nei gliomi di alto grado è approssimativamente il 20%. Nella condizioni in cui lo stato clinico del paziente e le caratteristiche delle lesioni lo permettano, la cito-riduzione chirurgica dovrebbe essere perseguita perché aumenta la sopravvivenza dei pazienti.

2. TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA NEURALGIA TRIGEMINALE: TIPS AND TRICKS

Giandomenico Petrella (Pisa)

Autori: G. Petrella, N. Benedetto, P. Di Russo, D. Tiziano Di Carlo, P. Perrini
(Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana)

INTRODUZIONE: La neuralgia trigeminale è una sindrome caratterizzata da violenti attacchi di dolore parossistico in una o più branche del nervo, usualmente scatenata da eventi trigger. Il fattore eziopatogenetico della neuralgia trigeminale “tipica” è rappresentato da un conflitto neurovascolare che consiste nella compressione del trigemino da parte di un’arteria a livello della REZ. La maggioranza di questi conflitti è determinata dalla SCA.

MATERIALI E METODI: E’ stato condotto uno studio retrospettivo su un database prospettico dei pazienti trattati chirurgicamente per neuralgia trigeminale presso la Neurochirurgia di Pisa nel periodo compreso tra ottobre 2012 e ottobre 2017.

3. APPROCCI POSTERIORI ALLE LESIONI PARAMEDIANE

Giacomo Tiezzi (Siena)

Autori: G. Tiezzi, L. Lippa, F. Iacoangeli, A. Vaiano, L. Cellini, D. Luglietto, G. Di Pietro, B. Batani, G. Oliveri
(U.O.C. Neurochirurgia, AOUS Le Scotte, Siena)

Si illustra la nostra esperienza sugli approcci a lesioni espansive delle regioni paramediane a livello temporo/parieto/occipitale mediante accesso craniotomico occipitale. In tutti i casi è stato fondamentale lo

studio con neuronavigatore per escludere dal planning aree eloquenti, anche a costo di traiettorie più lunghe.

4. COMPRESSIONE MECCANICA DEL NERVO OTTICO E DEFICIT INVETERATO DELL'ACUITÀ VISIVA: PRESENTAZIONE DI DUE CASI CLINICI DI MENINGIOMA DEL SENO CAVERNOSO CON COMPRESSIONE DEL NERVO OTTICO OMOLATERALE, DEFICIT VISIVO PRESENTE DA PIÙ DI 6 MESI ED ESOFALMO E RIFLESSIONI SUL RUOLO DELLA CHIRURGIA NEI CASI DI DEFICIT VISIVI INVETERATI

Alessandro Weiss (Livorno)

Autori: R. Amoroso, F. Pieri, O. Santonocito

(U.O. di Neurochirurgia, Ospedale di Livorno, Azienda Toscana Nord Ovest)

La compressione inveterata del nervo ottico da parte di lesioni espansive intracraniche a lenta crescita comporta una progressiva perdita dell'acuità visiva fino alla cecità. Nonostante la storia naturale della compressione del nervo ottico sia chiara, non altrettanto lo sono le linee guida riguardanti le indicazioni alla sua decompressione chirurgica in caso di deficit inveterato. Trattandosi non di un nervo propriamente detto bensì di un lemnisco sprovvisto o quasi d'involucro protettivi, il nervo ottico è maggiormente sensibile all'insulto meccanico e la soglia temporale entro la quale sarebbe opportuno intervenire per ottenere un recupero dell'acuità visiva è ulteriormente ridotta. Il deficit visivo è definito inveterato se superiore ai 6 mesi ed è considerato irreversibile; conseguentemente l'opzione chirurgica di decompressione del nervo in caso di deficit inveterato è considerata opzionale. Tre tipologie principali di approcci chirurgici sono stati proposti per la decompressione del nervo ottico: intradurale, extradurale con exeresi del tetto del canale ottico ed endoscopica trans-sfenoidale. Presentiamo due casi clinici affetti da meningioma del seno cavernoso con compressione del nervo ottico omolaterale, conseguente deficit visivo presente da più di 6 mesi ed esoftalmo trattati con approccio chirurgico pterionale, clinoidectomia, decompressione del nervo ottico per via extradurale con exeresi del tetto del canale ottico ed exeresi della parte extradurale del meningioma. In entrambi i casi si è assistito ad un netto recupero dell'acuità visiva nei 3 mesi successivi all'intervento suggerendo che l'opzione chirurgica di decompressione dovrebbe essere eseguita anche nei casi di deficit visivo inveterato.

5. OSTEOTOMIA DI SOTTRAZIONE PEDUNCOLARE (PSO) COME STRATEGIA DI SALVATAGGIO NELLA CHIRURGIA DI REVISIONE LOMBARE DEL PAZIENTE OSTEOPOROTICO: CASE REPORT

Matteo Capozza (Livorno)

Autori: M. Capozza¹, J. Giorgetti¹, P.A. Rizzi¹, S. Romoli², O. Santonocito¹

(¹ U.O. Neurochirurgia, Azienda USL Toscana Nord Ovest, Presidio Ospedaliero Di Livorno, ² Sod Chirurgia Della Colonna, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze)

L'Osteotomia di Sottrazione Peduncolare (PSO) è una tecnica chirurgica estremamente efficace per ottenere alti gradi di lordosi lombare in pazienti affetti da deformità vertebrale. Tuttavia, la complessità di esecuzione e gli alti rischi chirurgici cui essa è associata, hanno fatto sì che tale procedura venga ormai utilizzata con scarsa frequenza e solo in centri di eccellenza dedicati esclusivamente al trattamento delle deformità vertebrali. Rispetto al passato infatti, le recenti tecniche di fusione intersomatica anteriore (ALIF, XLIF, etc.), hanno decisamente preso il sopravvento nel trattamento di tali casi. La chirurgia di revisione associata a deformità acquisita del rachide lombare, soprattutto nel paziente osteoporotico, presenta per il chirurgo vertebrale una sfida di alta complessità: infatti il rischio di subsidence dovuto a scarsa qualità dell'osso può controindicare l'utilizzo di tali tecniche, rendendo la correzione della lordosi lombare solo un vano tentativo e non un target chirurgico. Presentiamo il caso di una donna di 75 anni con storia di severa lombalgia da carico, insorta circa 3 anni prima, progressivamente peg-

giorata e divenuta invalidante. La paziente circa 10 anni prima era stata sottoposta ad artrodesi lombare strumentata L1-S1. All'obiettività clinica non si rilevavano deficit radicolari né motori. Lo studio di imaging mostrava un severo imbalance sagittale globale. Il planning preoperatorio è consistito in una valutazione dei parametri spino-pelvici, del calcolo del balance sagittale globale, determinando il tipo di correzione da effettuare, mediante simulazione computerizzata. Si è optato per una artrodesi T10-ileo con revisione dei precedenti mezzi di sintesi, PSO selettiva in L4, ribilanciamento globale del rachide lombare. La procedura chirurgica è stata di media durata e caratterizzata da perdite ematiche considerevoli. La paziente ha tuttavia mostrato un decorso post-operatorio privo di complicanze con ripresa della deambulazione autonoma in terza giornata. I controlli radiografici post-operatori hanno mostrato un ottimo equilibrio sagittale globale con una adeguata correzione della lordosi. L'utilizzo dell'osteotomia di sottrazione peduncolare (PSO) in associazione a chirurgia di revisione come strategia di salvataggio nei severi casi di imbalance sagittale globale associati ad osteoporosi è una opzione chirurgica estrema, che deve essere riservata quindi a casi ultra-selezionati. Le note complicanze legate a tale tecnica chirurgica, sono frequenti e quasi sempre legate a severa disabilità/mortalità. Tuttavia, in mani esperte, la PSO intesa come strategia di salvataggio e non come tecnica routinaria, consente a nostro avviso di trattare gravi casi di deformità acquisita del rachide, seppur osteoporotico, con un accettabile rapporto rischio/beneficio. Se riservata a casi selezionati, tale tecnica mantiene ancora oggi un ruolo di tutto rispetto nel panorama delle varie strategie di correzione della deformità. L'utilizzo dell'osteotomia di sottrazione peduncolare in associazione a chirurgia di revisione come strategia di salvataggio nei severi casi di imbalance sagittale globale associati ad osteoporosi è quindi una opzione chirurgica estrema, ma che deve ancora far parte del bagaglio tecnico e culturale di centri di chirurgia vertebrale che affrontino casi di alta complessità.

6. FUSIONE OCCIPITO-CERVICALE COME TRATTAMENTO D'URGENZA DELLE INSTABILITÀ ATLO-ASSIALI ASSOCIATE A TETRA-PRESI RAPIDAMENTE INGRAVESCENTE: CASE REPORT

Matteo Capozza (Livorno)

Autori: M. Capozza, J. Giorgetti, S. Tola, O. Santonocito

(*U.O. Neurochirurgia, Azienda UsI Toscana Nord Ovest, Presidio Ospedaliero Di Livorno)

La fusione occipito-cervicale nel trattamento delle instabilità atlo-assiali è una tecnica chirurgica ben nota, ma gravata da severa riduzione nella flessione-estensione e nella rotazione della testa sul rachide. Inoltre per la complessità dell'anatomia regionale sia scheletrica che vascolare, essa richiede una considerevole curva di apprendimento, e non viene di solito utilizzata in regime di urgenza. Nei casi di instabilità atlo-assiale (sia da artrite reumatoide, che da malformazione della cerniera con invaginazione basilare) essa rimane ad oggi la sola alternativa chirurgica. Presentiamo il caso di una donna di 67 anni, affetta da artrite reumatoide, con storia di vecchia data di cervicalgia cronica. Per tale ragione la paziente si era recentemente sottoposta ad infiltrazioni a scopo antalgico a carico del rachide cervicale. La paziente è giunta alla nostra attenzione d'urgenza per l'improvvisa comparsa di disfagia e tetraparesi, associate a violenta nuchalgia. Circa 20 giorni prima si riferiva stato febbrile con alterazione degli indici di flogosi. Una RM rachide cervicale di qualche mese prima documentava quadro di invaginazione basilare con panno reumatoide in C2 e compressione al passaggio bulbo-midollare. Una TC rachide C0-C3 effettuata in regime di urgenza mostrava invece un netto peggioramento clinico con risalita del dente dell'epistrofeo a livello del clivus, ed alterazione di tutti i rapporti morfometrici del tratto C0-C2. Una successiva RM rachide cranio-cervicale a completamento imaging mostrava segni di sofferenza midollare acuta in C0-C2. Il planning preoperatorio è stato effettuato mediante studio 3D della TC rachide evidenziando oltre alla nota instabilità atlo-assiale, quadro di lussazione C1-C2 in scoliosi cervicale con anomalia del decorso della arteria vertebrale sinistra. Per tali ragioni la paziente è stata sottoposta prima a riduzione della lussazione rotatoria C0-C2 mediante trazione sotto costante controllo radiografico biplanare e quindi ad intervento chirurgico urgente mediante artrodesi occipito-C5, decompressione C0-C1-C2 e fusione. La procedura chirurgica si è svolta regolarmente senza evidenza di particolari difficoltà tecniche. La paziente

ha mostrato un decorso post-operatorio privo di complicanze con ripresa della deambulazione autonoma in seconda giornata ed ottimo controllo del dolore post-operatorio. I controlli radiografici post-operatori hanno mostrato il buon esito della procedura chirurgica evidenziando il ripristino della normale anatomia scheletrica del tratto C0-C2 a testimonianza della alta instabilità del passaggio cranio-cervicale. La fusione occipito-cervicale strumentata costituisce ad oggi il gold standard di trattamento delle malformazioni della cerniera cranio-cervicale e delle instabilità atlo-assiali. Tuttavia, seppur sia una tecnica ben presente nel bagaglio culturale di ogni neurochirurgo, la sua esecuzione è ritenuta ad alto rischio di complicanze per la complessa anatomia regionale e quindi non utilizzata in regime di urgenza. Nella nostra esperienza, con la dovuta curva di apprendimento, ma soprattutto con un rigoroso planning preoperatorio volto allo studio dell'anatomia scheletrica e vascolare peculiari del caso, questo tipo di strategia chirurgica può essere effettuato in condizioni di sicurezza anche in regime di urgenza differita.

7. GESTIONE CHIRURGICA DEI GLIOMI A BASSO E ALTO GRADO

Andrea Boschi (Firenze)

(Neurochirurgia 1-2 AOU Careggi Università di Firenze Chir. Colonna
AOU Careggi Università di Firenze)

I Gliomi sono i tumori maligni più frequenti del sistema nervoso centrale, pertanto è imprescindibile per chi si occupa di neuroscienza avere un'ottima preparazione teorica e pratica sulla gestione multidisciplinare dell'argomento. Tutti i vari attori disputano un ruolo importante nella diagnosi e nel trattamento delle neoplasie gliali, anche se per forza di cose la gestione chirurgica fa da trade union con le altre figure. In questa presentazione cercheremo di dare uno sguardo di insieme di tutta la gestione chirurgica dei gliomi a basso ed altro grado considerando i cambiamenti, a tratti rivoluzionari degli ultimi anni.

8. PSEUDOTUMOR CEREBRI E STENOSI DEI SENSI VENOSI DURALI: OPZIONI DI TRATTAMENTO

Erica Pasquale (Firenze)

Autori: E. Pasquale, L. Petrella, A. Laiso, F. Ammannati
(Dipartimento di Neurochirurgia, AOU Careggi, Firenze)

Lo Pseudotumor cerebri o ipertensione endocranica idiopatica (IEI), è una condizione caratterizzata da un'aumentata pressione nel compartimento cranico in assenza di una lesione identificabile in grado di creare effetto massa. Sintomo cardine è la cefalea, accompagnata da nausea e vomito ed intensificata da manovre quali tosse e starnuti. Tipici sono anche i disturbi visivi quali papilledema, diplopia e deficit visivi anche permanenti.

La diagnostica neuroradiologica convenzionale può spesso fornire le basi per una diagnosi di esclusione, poiché nella maggior parte dei casi essa risulta nei limiti della norma. Reperti suggestivi possono essere ventricoli ridotti di dimensioni, sella vuota ed edema della guaina del nervo ottico.

La IEI è per definizione orfana di eziologia, tuttavia negli ultimi anni la migliore comprensione della dinamica liquorale ha permesso di gettare luce sui meccanismi alla sua base.

Tra le teorie più convincenti vi è quella che identifica il deficitario riassorbimento liquorale da parte dei seni venosi durali come l'elemento portante dell'aumentata pressione endocranica.

Dato il ruolo che il compartimento venoso endocranico svolge nel riassorbimento liquorale non deve sorprendere la stretta relazione fisiopatologica tra i due. Elevate pressioni a livello dei seni durali sono state infatti dimostrate nella quasi totalità dei pazienti con IEI.

È inoltre storicamente noto che i soggetti obesi sono più a rischio di sviluppare tale condizione, in quanto un'aumentata pressione intraddominale può determinare di riflesso un'aumentata pressione nel compartimento venoso endocranico.

Stesse conseguenze possono anche averle patologie come la stenosi dei seni venosi durali (SSVD),

condizione scarsamente nota su possibile base congenita ipoplasica o acquisita. Dai recenti studi epidemiologici IEI e SSVD appaiono associate dal 50 al 90% dei casi, lasciando emergere un evidente nesso causale.

Le terapie tradizionalmente più utilizzate nel trattamento dello Pseudotumor cerebri consistono in diuretici, punture lombari evacuative, derivazioni liquorali permanenti o trattamenti oftalmologici come la fenestrazione della guaina del nervo ottico.

I sistemi di shunt a permanenza, inizialmente ideati per l'idrocefalo, sono le armi a disposizione del neurochirurgo per contrastare l'ipertensione liquorale. Essi consistono in sistemi di drenaggio monodirezionale tra compartimento cranico o spinale ed una struttura di scarico come ad esempio il peritoneo. Il flusso attraverso il sistema è regolato da speciali valvole unidirezionali la cui pressione di apertura può essere adattata in base alle esigenze della clinica.

Negli ultimi anni la neuroradiologia interventistica sta trovando il suo spazio nel trattamento della IEI.

Infatti, laddove vi sia l'evidenza angiografica di SSVD può essere proposto lo stenting per via endovascolare del seno trasverso, procedura che appare di pari efficacia rispetto ai trattamenti neurochirurgici convenzionali.

Alla luce delle recenti scoperte in materia di Pseudotumor cerebri e Stenosi dei seni venosi durali, andrebbe reinterpretata la complessa relazione tra l'ipertensione liquorale e l'ipertensione venosa endocranica, in un'ottica non lineare bensì circolare in cui le due condizioni si influenzano a vicenda. Trattamenti volti a diminuire l'ipertensione liquorale come quelli di shunting possono infatti in alcuni casi portare alla risoluzione della stenosi così come è vero il contrario.

Resterebbe dunque da chiedersi se sia nato prima l'uovo o la gallina.

9. GESTIONE DEGLI ANGIOMI AGGRESSIVI VERTEBRALI

Simone Orlandini

(Chirurgia della Colonna-Neurochirurgia 1 AOU Careggi -
Neurochirurgia 2 AOU Careggi)

Gli emangiomi vertebrali sono i più comuni tumori benigni della colonna vertebrale, risultando fra il 2-3% di tutti i tumori spinali. Questi tumori, che sono generalmente lesioni benigne di origine vascolare, consistono in una proliferazione anomala di capillari e strutture venose. Istologicamente si tratta di tumori composti prevalentemente da spazi vascolari e componenti non vascolari quali tessuto adiposo, muscolo liscio, tessuto fibroso, osso, emosiderina e trombi. Esistono due sottotipi istologici di emangiomi: l'emangioma cavernoso, che è il più comune, e l'emangioma capillare. Solitamente si localizzano a livello della colonna lombare e toracica e, nella maggior parte, sono asintomatici. Solo l'1% diventa "attivo", causando sintomi attraverso l'estensione epidurale a livello della vertebra coinvolta, fino a poter determinare stenosi del canale vertebrale, emorragia epidurale spontanea e frattura da scoppio patologica. Il termine "emangioma aggressivo" sta ad identificare un tumore con estensione extra-ossea o significativa espansione ossea. Nel 55% dei casi si presentano con dolore, nel 45% con deficit neurologici.

La maggior parte vengono diagnosticati incidentalmente in seguito ad esami di imaging quali TC e RMN. Alla TC appaiono mostrano caratteristiche trabecole ispessite con interposto tessuto adiposo a configurare un aspetto "a favo d'ape" nelle ricostruzioni assiali e striature nelle ricostruzioni sagittali e coronali. Alla RMN tipicamente si riscontra iperintensità in T1 e T2 senza contrasto.

A causa della rarità dei casi di emangiomi aggressivi il trattamento presenta ancora controversie e questioni aperte. Varie modalità sono state riportate come aventi benefici clinici provati: tra queste la radioterapia, la vertebroplastica, l'iniezione trans-peduncolare diretta di alcol e la decompressione chirurgica con o senza radioterapia. Il rischio di ricorrenza di tali tumori dopo resezione parziale si aggira intorno al 2,9-30%. Per migliorare il controllo locale e le funzioni neurologiche, può essere indicata una procedura più aggressiva, quale la vertebrectomia "total en bloc". Tali tumori sono altamente vascolarizzati e durante la resezione si può assistere ad una perdita significativa di sangue. Per minimizzare le complicanze associate ad una emorragia perioperatoria, molti chirurghi invocano una embolizzazione trans-arteriosa

pre-operatoria con particelle. Vari studi hanno dimostrato che tale procedura conferisce un beneficio in termini di outcome nei pazienti con emangiomi aggressivi. L'embolizzazione pre-operatoria è una procedura a bassi rischi e gli eventi avversi descritti in letteratura sono estremamente rari. Discuteremo in questa sede di un caso di emangioma "aggressivo" trattato presso il nostro reparto.

SESSIONE V **EPILESSIA**

10. STATO EPILETTICO FOCALE REFRACTORIO IN AREA CRITICA: GESTIONE DELLA SEDAZIONE E DELLA TERAPIA ANTIEPILETTICA SOTTO MONITORAGGIO CONTINUO EEG. CASE REPORT

Maddalena Spalletti (Firenze)

Autori: M. Spalletti¹, R. Carrai^{1,2}, M. Scarpino^{1,2}, C. Ielapi¹, A. De Luca³, A. Grippo^{1,2}, A. Amantini^{1,2}

(¹ SODc Neurofisiopatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ² IRCCS Centro di Riabilitazione Don C. Gnocchi, Firenze; ³ SOD Neuroanestesia e rianimazione, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze)

Un uomo di 76 anni, tracheostomizzato per pregressa laringectomia, si presenta in DEA per rallentamento ideomotorio. Due giorni prima riferisce caduta accidentale con lievi escoriazioni agli arti senza trauma cranico. In DEA GCS 9 (E2M5V1), anisocoria destra su sinistra e bradicardia 35 bpm. Esegue TC cranio con riscontro di ematoma sottodurale acuto emisferico sinistro con shift controlaterale della linea mediana ed ematoma sottodurale acuto temporo-parietale destro di minor entità. Sottoposto a intervento di evacuazione dell'ematoma sinistro, senza riposizionamento dell'opercolo. Dopo ingresso in terapia subintensiva e sospensione della sedazione, il quadro neurologico è inizialmente invariato ma nella giornata successiva il paziente sviluppa agitazione psicomotoria che necessita terapia con diazepam per os. La sera della terza giornata il paziente presenta due crisi motorie focali a carico dell'emivolto destro trattate con diazepam 10 mg IV e levetiracetam 1000 mg IV (1000 mg x3 di mantenimento). Per il ripresentarsi di ulteriore crisi focale dopo pochi minuti, il paziente viene sedato con propofol 1 mg/kg/h. Durante la notte il paziente non manifesta ulteriori crisi motorie e la sedazione viene interrotta. Nel corso della mattinata successiva ricompaiono crisi focali motorie a carico dell'emivolto destro, il paziente non è francamente contattabile. La TC non mostra peggioramento del quadro encefalico. L'EEG evidenzia crisi focali sia elettro-cliniche, sia non convulsive a partenza da aree centro-parietali sinistre e si configura uno stato epilettico focale refrattario. Viene aggiunto un secondo farmaco antiepilettico ([AED] lacosamide, bolo di 200 mg seguito da 100 mg x2) e reimpostata sedazione con propofol 2 mg/kg/h con remissione delle crisi motorie. Si inizia monitoraggio EEG che mostra uno stato epilettico focale non convulsivo; le crisi si riducono progressivamente in frequenza e in durata fino alla remissione nel corso di 5 ore. In assenza di attività EEG di tipo critico, la sedazione con propofol viene prima ridotta e poi sospesa nell'arco di 18 h. Cinque ore dopo la sospensione del propofol, il monitoraggio EEG mostra la recidiva di uno stato epilettico focale non convulsivo, per cui si valutano le opzioni terapeutiche compresa l'eventuale associazione di un terzo AED. Considerando che la sedazione con propofol aveva ben controllato le crisi, in assenza di rilevanti effetti collaterali, si decide di reintrodurre il propofol raggiungendo sotto guida EEG il dosaggio minimo efficace per l'interruzione delle crisi (1,5 mg/kg/h). Si decide inoltre di incrementare la lacosamide a 150 mg x2, piuttosto che associare un terzo AED. In assenza di attività EEG critica sotto monitoraggio EEG, il propofol viene dimezzato dopo 24 h e sospeso dopo ulteriori 24 h. Non si osserva ricomparsa di crisi elettriche o elettro-cliniche, lo stato epilettico è risolto, il paziente apre gli occhi alla chiamata, esegue ordini semplici. Nel setting di una terapia subintensiva in paziente ventilato meccanicamente, un'adeguata titolazione della sedazione e della terapia antiepilettica sotto guida EEG ha permesso di controllare efficacemente uno stato epilettico focale refrattario senza necessità di introdurre un terzo AED.

11. CEFALEA E CRISI EPILETTICHE IN PRONTO SOCCORSO: UN CASO DI ENCEFALITE DA ANTICORPI ANTI RECETTORE NMDA

Alberto Chiti (Massa Carrara)

Autori: A. Chiti, L. Gabrielli, E. Unti, P. Maritato, S. Jensen, C. Maremmani, G. Orlandi

(U.O. Neurologia, Ospedale Apuane, Massa Carrara)

INTRODUZIONE: recenti studi clinici randomizzati controllati (CLOSE, REDUCE) hanno supportato il beneficio della chiusura percutanea del forame ovale pervio (FOP) quale strategia terapeutica di scelta (rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica) in pazienti con ictus ischemico criptogenetico e FOP. L'accurata ricerca di trombosi venosa profonda (TVP, anche subclinica e potenzialmente alla base di embolia paradossa, oltre che di embolia polmonare) può rimanere tuttavia trascurata nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente. **CASO CLINICO:** una paziente di 21 anni si presenta al Pronto Soccorso per improvvisa comparsa di deficit di forza agli arti di sinistra. In anamnesi riferisce solo assunzione di contraccettivi orali (estroprogestinici). All'esame obiettivo neurologico, effettuato a circa un'ora dall'esordio dei sintomi, si rileva lieve disartria ed emiparesi sinistra (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS score: 4); la TC cranio risulta nella norma, mentre all'angioTC si evidenzia occlusione del tratto M1 distale dell'arteria cerebrale media destra. Elettrocardiogramma (ECG) ed esami ematici (tra cui emocromo, glicemia, PT, INR, emogasanalisi arteriosa) sono nella norma. Si pratica trombolisi endovenosa con rtPA, mentre si soprassiede a "rescue" endovascolare per rapido miglioramento clinico (NIHSS score: 1) e neuroradiologico (all'angioTC di controllo: non deficit di riempimento M1) intercorrente. La RM encefalo eseguita a 24 ore dall'esordio dei sintomi mostra limitate lesioni ischemiche recenti a livello caudato-putaminale e corticale temporo-parieto-occipitale a destra; si imposta terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico 300 mg/die. Dal work-up diagnostico emerge shunt destro-sinistro permanente di entità elevata (effetto tendina già in condizioni di riposo) al Doppler transcranico con mezzo di contrasto, con rilievo di shunt destro-sinistro ed aneurisma del setto interatriale all'ecocardio transtoracico (la paziente non tollera esame transesofageo). Il monitoraggio ECG non mostra aritmie. Vengono inoltre eseguiti angioTC addome e torace con riscontro di trombosi della vena ipogastrica destra e dell'arteria polmonare bilaterale. Si sospende antiaggregante e si imposta terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare e successivamente edoxaban 30 mg/die (in paziente di peso di 50 Kg). Test ematici per trombofilia evidenziano mutazione eterozigote G20210A fattore II. La paziente viene dimessa asintomatica, con NIHSS score 0. A tre mesi dall'ictus, il follow-up clinico-strumentale ginecologico e pneumologico (ecografia transvaginale e scintigrafia da perfusione polmonare) risulta sostanzialmente nella norma; viene programmata rivalutazione multidisciplinare (con possibile sospensione di terapia anticoagulante e chiusura percutanea di FOP) a sei mesi dall'ictus. **DISCUSSIONE:** Il presente caso supporta l'opportunità di procedere ad accurata ricerca di TVP in pazienti con ictus ischemico criptogenetico e FOP in quanto il riscontro di TVP modifica la strategia terapeutica, con potenziale beneficio non solo dal punto di vista neurologico (embolia arteriosa) ma anche sistemico (tromboembolia venosa).

12. TRATTAMENTO TRANSVENOSO DELLE FISTOLE ARTEROVENOSE DURALI DELLA FOSSA CRANICA ANTERIORE

Antonio Laiso (Firenze)

Autori: A. Laiso, G. Leone, A. Rosi, A. Pedicelli¹, L. Renieri, S. Nappini, S. Mangiafico, N. Limbucci

(¹ Radiologia e Neuroradiologia UCSC Policlinico Gemelli Roma)

SCOPO DEL LAVORO

Le fistole arterovenose durali (FAVD) etmoidali sono lesioni di raro riscontro, localizzate a livello della lamina cribrosa e tipicamente alimentate dai rami etmoidali delle arterie oftalmiche. Le FAVD etmoidali sono gravate da un alto rischio emorragico in quanto presentano sempre un drenaggio venoso corticale (tipo III o IV sec. Cognard). Il trattamento di scelta di queste fistole è considerato la chirurgia, per la relativa facilità di accesso e per gli elevati rischi di un trattamento endoarterioso attraverso le arterie oftal-

miche. Aneddoticamente, è l'embolizzazione per via transvenosa è stata riportata come possibile in casi selezionati. Riportiamo la nostra esperienza nel trattamento transvenoso delle FAVD della fossa cranica anteriore con una revisione della letteratura.

MATERIALI E METODI

Dal 2011 al 2016 abbiamo trattato 4 pazienti con FAVD della fossa cranica anteriore per via venosa. Tre fistole erano di tipo III e una di tipo IV in quanto presentava una varice sulla vena di scarico. Un caso era emorragico, gli altri occasionali. Sono stati esclusi da questo approccio i pazienti con vene di drenaggio giudicate non navigabili e quelli con accessi transarteriosi validi da rami dell'arteria menigea media.

Nel primo caso l'accesso è stato transgiugulare e l'embolizzazione è stata eseguita con spirali. Negli altri 3 casi, dopo accesso, trasfemorale, è stato usato un catetere intermedio e l'embolizzazione è stata eseguita con iniezione di Onyx da un catetere a punta staccabile.

Abbiamo revisionato la letteratura pertinente per individuare altre FAVD etmoidali trattate per via venosa.

RISULTATI

In tutti i 4 casi trattati si è ottenuta la chiusura completa della fistola. Nel caso di tipo IV si è verificato un piccolo ematoma a livello dell'area già malacica per la pregressa emorragia, senza esiti clinici.

Dalla revisione della letteratura abbiamo individuato altri 13 casi trattati per via transvenosa con varie modalità, solo alcuni con informazioni complete. In letteratura il trattamento risulta sicuro e con un elevato tasso di occlusione in assenza di recidive. Abbiamo riscontrato altri casi trattati con Onyx ma non con il catetere a punta staccabile, che a nostro giudizio permette di aumentare le indicazioni e la sicurezza di questo tipo di approccio.

CONCLUSIONI

Il trattamento transvenoso delle FAVD della fossa cranica anteriore è possibile e molto efficace se esiste una valida via di accesso venoso. A nostro avviso la presenza di una varice lungo il drenaggio venoso è una controindicazione relativa. La disponibilità di embolizzanti non adesivi e di cateteri a punta staccabile permette di estendere il trattamento endovascolare a casi altrimenti approcciabili solo chirurgicamente.

13. LA TERAPIA ANTIEPILETTICA NEL PAZIENTE NEUROCHIRURGICO

Eleonora Becattini

(Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi)

Le crisi epilettiche sono una complicanza frequente in ambito neurochirurgico. Le crisi post-craniotomia possono essere stratificate in base al tempo di insorgenza in immediate (entro 24 ore), precoci (entro 1 settimana) e tardive (oltre 1 settimana). Oltre il 30% delle convulsioni avvengono nel primo mese dopo una craniotomia, in genere dopo le prime 72 ore. Il rischio di crisi post-operatorie è abbastanza alto, ma l'incidenza varia molto, sulla base di diversi fattori (e.g.: patologia di base, procedura chirurgica, epilessia pregressa).

Mentre è stabilito che le crisi pre-operatorie debbano essere controllate con farmaci antiepilettici, l'uso di profilassi antiepilettica peri-operatoria è controverso. Infatti, nonostante i numerosi studi pubblicati sull'argomento, non ci sono ancora linee guida per la pratica clinica. Le limitazioni della letteratura attuale includono una significativa eterogeneità in termini di dosaggio dei farmaci, via e timing di somministrazione, uso del monitoraggio dei livelli di farmaco, parametri di outcome e durata del follow-up. Inoltre, molti studi non differenziano tra crisi precoci o tardive.

Una parte delle più recenti metanalisi non ha dimostrato riduzione del rischio totale, precoce e/o tardivo di crisi dopo profilassi antiepilettica, mentre secondo altre tale terapia determinerebbe una riduzione del rischio di crisi precoci, ma non tardive.

In generale quindi, le evidenze scientifiche non supportano l'uso generalizzato di farmaci antiepilettici in paziente post-chirurgico. Nonostante ciò, il loro uso rimane una pratica molto diffusa in ambito neurochirurgico. Secondo le indicazioni più recenti, l'inizio del trattamento dovrebbe quindi essere preso in considerazione quando il rischio di crisi prolungate o epilessia cronica è alto e il rischio di tossicità è accettabile.

Per quanto riguarda la valutazione del rischio di crisi epilettiche post-operatorie è necessario considerare diversi fattori, in particolare: la patologia di base del paziente (e.g.: lesione espansiva, MAV, trauma), la manifestazione di crisi nel pre-operatorio e fattori legati in maniera più specifica all'atto chirurgico (e.g.: edema cerebrale, ematoma, via di approccio, radicalità della resezione).

Nell'ambito della tossicità, oltre agli eventi avversi legati al singolo farmaco (e.g.: rash, nausea e vomito, vertigini, atassia, mielosoppressione), si devono considerare le possibili interazioni degli antiepilettici con altri farmaci, in particolare con quelli più frequentemente usati nei pazienti neurochirurgici (chemioterapici, corticosteroidi, PPI, benzodiazepine, antibiotici). I farmaci anti-epilettici si possono suddividere in due gruppi: classici (fenitoina, fenobarbital, acido valproico, carbamazepina) e nuovi (lamotrigina, gabapentin, topiramato, levetiracetam, vigabatrin). Gli antiepilettici di prima generazione sembrano essere più efficaci, sebbene i nuovi farmaci siano associati ad un minor rischio di effetti avversi e a una migliore tollerabilità.

Concludendo, un approccio moderno dovrebbe limitare l'uso di antiepilettici in profilassi ai pazienti a più alto rischio (e.g.: epilessia pre-operatoria, astrocitoma temporale, estensione dell'edema e effetto massa) e si dovrebbe preferire l'uso di un antiepilettico di ultima generazione (e.g. levetiracetam), visto il miglior profilo di sicurezza a parità di efficacia.

14. TRATTAMENTO COMBINATO (ENDOVASCOLARE E GAMMAKNIFE) DELLE MAV: LA NOSTRA CASISTICA

Antonio Pisano

Autori: G. C. Wembagher, A. Laiso, A. Pisano, S. Mangiafico, L. Bordi
(AOU Careggi)

Le Malformazioni Arterovenose (MAV) cerebrali sono anomalie vascolari complesse, di natura congenita, la cui rottura è causa del 38% di tutte le emorragie intraparenchimali nei pazienti di età compresa fra i 15 ed i 45 anni e la cui mortalità raggiunge picchi del 29%. I pazienti sono inoltre a rischio di sviluppare cefalea, convulsioni e deficit neurologici focali.

Le MAV cerebrali sono primariamente sporadiche, ma possono presentarsi anche in quadri sindromici o di malattie ereditarie. Queste lesioni sono estremamente eterogenee morfologicamente, differenti le une dalle altre in dimensioni, localizzazione, morfologia ed angioarchitettura.

Dal 1924, anno in cui Cushing descrisse la prima resezione chirurgica di una MAV, l'acquisizione di nozioni sempre più precise e puntuali sulla fisiopatologia e sulla storia naturale di queste lesioni ha fatto sì che le opzioni terapeutiche a disposizione non solo aumentassero in numero e si diversificassero in tipologia, ma che migliorassero anche in efficacia, tanto da essere indicate ad oggi anche per lesioni una volta considerate inoperabili.

Tuttavia, nonostante i molteplici studi, le numerose classificazioni e l'indubbio interesse della comunità scientifica per tali lesioni, non vi è ancora un comune accordo su quale sia la migliore strategia terapeutica da adottare di fronte a questa patologia.

Le opzioni terapeutiche ad oggi a disposizione sono:

- La resezione microchirurgica;
- L'embolizzazione endovascolare;
- La radiochirurgia.

Queste opzioni terapeutiche possono a loro volta essere indicate ed attuate da sole o combinate, all'interno di un piano multimodale e multidisciplinare.

È dunque intuitivo quanto possa essere difficoltoso stilare delle linee guida sul trattamento di malformazioni così diversificate, in presenza di più opzioni terapeutiche valide e, purtroppo, di una non ancora del tutto chiarita storia naturale. Di fronte a tali lesioni è fortemente raccomandata la valutazione giudiziosa caso per caso da parte di un team multidisciplinare, costituito da neurochirurgo, radiologo interventista e radioterapista, delle caratteristiche anatomiche, funzionali e cliniche di ogni paziente. In MAV selezionate l'approccio multimodale sembra essere un piano terapeutico efficace, ne è un esempio il trattamento

combinato di embolizzazione della lesione seguito da un trattamento di tipo radiochirurgico.

In questo lavoro viene dunque descritta l'esperienza delle U.O. di Neurochirurgia I e II e di Neuroradiologia Interventistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi nel management di MAV cerebrali trattate con embolizzazione endovascolare e successivo trattamento radiochirurgico Gamma Knife a partire da Gennaio 2012.

Dopo aver analizzato la letteratura di riferimento e data particolare attenzione alla diagnosi, al trattamento, all'outcome clinico ed al follow-up della nostra popolazione di pazienti, saranno discussi i primi dati definitivi a disposizione sui tassi di oblitterazione raggiunti e riportati quelli parziali.

SESSIONE VI

MALATTIE EXTRAPIRAMIDALI

1. DISORDINI DEL MOVIMENTO AD ESORDIO ACUTO: RIFLESSIONI DA UNA CASISTICA MULTICENTRICA

Simone Gallerini (Grosseto)

Autori: ¹S. Gallerini, ²C. Rossi, ³L. Kiferle, ⁴C. Menichetti, ¹C. Marotti, ²G. Gambaccini, ³E. Torre, ³E. Grassi, ³M. Briccoli Bati, ²R. Galli, ⁴G. Volpi, ³P. Palumbo, ¹R. Marconi

(¹ Uoc Neurologia-Po. Misericordia Grosseto, Azienda Usl Toscana Sud Est; ² Uoc Neurologia-Po. F. Lotti Pontedera, Azienda Usl Toscana Nord Ovest; ³ Uoc Neurologia-Po. S. Stefano Prato, Azienda Usl Toscana Centro; ⁴ Uoc Neurologia-Po. San Jacopo Pistoia, Azienda Usl Toscana Centro)

I disordini del movimento ad esordio acuto rappresentano un gruppo di quadri clinici eterogenei sia dal punto di vista della presentazione clinica che dell'inquadramento eziologico (lesionali, autoimmuni, paraneoplastici, dismetabolici, iatrogeni). Lo spettro clinico oltre che dai sintomi motori, ipocinetici o ipercinetici, può essere rappresentato da una variabile combinazione di altri segni e sintomi che spaziano dalla sfera cognitiva o psichiatrica alle crisi epilettiche. Ciò contribuisce a rendere difficile il loro riconoscimento nella fase acuta con elevato rischio di misdiagnosis e ritardato trattamento che, invece, in alcuni casi può consentire la restitutio ad integrum. Descriviamo una casistica multicentrica di n° 26 pazienti inquadrati presso le quattro UUOO Neurologia degli Ospedali di II Livello di Grosseto, Prato, Pontedera e Pistoia che si sono presentati con un disordine del movimento ad esordio acuto. Vengono discusse le principali criticità del percorso diagnostico, terapeutico e il follow-up. Infine, viene discussa una proposta di condivisione di questi rari casi con la finalità di facilitare, attraverso la discussione multicentrica, il pronto riconoscimento clinico e eziologico e l'elaborazione di un algoritmo diagnostico condiviso.

2. A FLORBETAPIR [F18] AMYLOID PET IMAGING STUDY IN PARKINSON'S DISEASE DEMENTIA (PDD): THE INFLUENCE OF AMYLOID DEPOSITION ON COGNITIVE STATUS AND COURSE OF DISEASE PROGRESSION

Giovanni Palermo (Pisa)

Autori: ¹G. Palermo, ²G. Aghakhanyan, ¹L. Tommasini, ¹D. Frosini, ¹M. Giuntini, ²D. Volterrani, ¹U. Bonuccelli, ¹R. Cervolò

(¹ Unit Of Neurology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, ² Regional Center of Nuclear Medicine, Department of Clinical And Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy)

The biological basis for dementia in Parkinson's Disease (PD) appears to be multifactorial. Although cortical Lewy bodies are the most robust correlate, the comorbid Alzheimer's Disease (AD) pathology has been also associated with PD-Dementia (PDD) (1).

The clinical significance of amyloid deposits (A β) in PD remains still a topic of active investigation.

Objective: To determine whether amyloid deposition, as assessed by PET imaging with the [18F]-Florbetapir, can distinguish PDD patients with respect to demographic and clinical parameters and to assess

the regional patterns of amyloid deposition in PDD.

Methods: 21 PDD patients underwent standardized neurologic and neuropsychological examinations and florbetapir-[18F] PET. The amyloid load was estimated on qualitative and semi-quantitative reading. Voxel-wise standardized uptake value ratio (SUVR) images were calculated using the whole cerebellum as a reference region.

Results: 8 of the 21 PDD subjects were rated as A β + in the visual assessment. Three further patients were categorized as A β + according to semi-quantitative measurements. A β + patients (11) showed a more rapid cognitive decline (yearly MMSE point loss of 3,15 versus 1,12 in the A β - group, $p=0,007$) and a poorer performance in the digit span forward ($p=0,001$) and phonemic verbal test fluency ($p<0,018$). No other significant group differences in demographic and clinical variables were observed. Comparing the two groups, increased A β binding was in the frontal pole, cingulate and paracingulate gyri, precuneus, temporal and lateral occipital cortices.

Conclusions: The A β -PET could be able to distinguish a group of PDD with a faster progression of dementia and a different cognitive profile (2). The α -synuclein could promote amyloid deposition in selective brain regions, modifying the clinical phenotype of PDD patients. Unlike AD, in PDD the amyloid load appear to be related to the severity and type of cognitive impairment.

3. LARYNGOSPASM AS INITIAL MANIFESTATION OF PARKINSONISM

Federica Terenzi (Firenze)

Autori: ¹F. Terenzi, ¹S. Ramat, ¹I. A. Di Vico, ¹A. Novelli, ²L. Locatello, ²M.B. Ninu, ³M.T.R. De Cristofaro, ²O. Gallo, ^{1,4}S. Sorbi

(¹ Neurological Clinic, Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health, Neurofarba, University of Florence, Florence, ² Clinic of Otorhinolaryngology, Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research And Child Health, Neurofarba, University of Florence, Florence, ³Department of Biomedical, Experimental and Clinical Sciences Mario Serio, Nuclear Medicine Unit, University of Florence, Florence, ⁴Ircss Don Carlo Gnocchi, Firenze)

Neurodegenerative parkinsonism are clinical conditions characterized by tremor, bradykinesia and rigidity, including Parkinson's disease and Atypical Parkinsonism, in which extrapyramidal signs and symptoms are combined with pyramidal, autonomic and cerebellar alterations. Laryngeal stridor is frequent in multisystem atrophy (MSA), but is rare in patients with Parkinson's disease (PD) or other forms of atypical parkinsonism and it represents a "red flag" for clinical suspicion of MSA, it occurred at a mean of 5.8 years after disease onset, although cases in which stridor in the initial manifestation are described in literature. A 56 years old woman started to experience episodic difficulty of breathing, diagnosed with laryngospasm with paradoxical adduction of vocal cords, initially once a month and responsive to steroids, then more frequently and scarcely responsive to therapy. Allergy test, pulmonary function test and chest X ray were normal. Several therapies with antidepressant were experimented without benefits. Since 2016 her difficulty of breathing became chronic. Two years later, in 2018, she was admitted to the Otolaryngology ward, Careggi University Hospital, Florence to underwent a left posterior cordotomy because of the presence of an adduction vocal cord paralysis. After surgery she developed laryngospasm and a tracheostomy was necessary. During admission the patient was evaluated by a neurologist that noted a rest tremor of the fifth finger in her left hand and minimal rigidity and bradykinesia in her left arm. A single emission tomography with 123 Ioflupane (FP) CIT revealed a loss of integrity of the nigrostriatal system in caudate and putamen bilaterally. The patient was then admitted to the Movement Disorder Practice at the Neurology Department, Careggi University Hospital, Florence. The neurological examination confirmed the presence of an inconstant rest tremor and bradykinesia in the left arm. The score of the Unified Parkinson's disease rating scale part III (UPDRS III) was 7/108. A urinary urgency was reported by the patient. The suspicion of parkinsonism was confirmed and therapy with levodopa was started. When the etiology of laryngeal stridor is not evident, a central nervous cause should be investigate. In this clinical case laryngospasm is the initial manifestation of parkinsonism, followed by urinary urgency and after four years by extrapyramidal signs.

4. SAFINAMIDE IN OUR EXPERIENCE: EFFICACY AND TOLERABILITY (LA NOSTRA ESPERIENZA CON SAFINAMIDE: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ)

Alessio Novelli (Firenze)

Autori: A. Novelli, I.A. Di Vico, F. Terenzi, S. Ramat, S. Sorbi

(Dipartimento Neurofarba, Università Di Firenze)

IntroductionSafinamide is a third-generation Monoamine Oxidase B Inhibitor (MAOB-I) drug with an adjunctive mechanism of action of glutamate release modulation, indicated for treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease (PD) as add-on therapy.**Objective**To prospectively evaluate the clinical effect and tolerability profile of Safinamide as adjunct therapy in a cohort of 162 patients with idiopathic PD and motor fluctuations.**Methods**Patients were evaluated by neurologists experienced in movement disorders, using clinical scales prior and after initiation of therapy with Safinamide. We used Unified Parkinson's Disease part IV (UPDRS IV, for motor fluctuations items 36+37+38+39 and for dyskinesias items 32+33) and Hoehn & Yahr scale.**Results**162 patients started therapy with Safinamide 50 mg. 66 patients still need to be re-evaluated after initiation of treatment and were not included in this study. 96 patients (38 female, 58 male, age 69.0 ± 8.2 years, disease duration 10.2 ± 6.4 years) completed the period of observation. Among them, 24 patients (25.0%) discontinued treatment: 15 for ineffectiveness or motor symptom worsening and only 8 for non-motor adverse effects; no-one showed severe adverse reactions. At baseline evaluation, Hoehn & Yahr stage was 2.0 ± 0.7 , UPDRS score for motor fluctuations was 2.1 ± 1.1 , UPDRS score for dyskinesias was 1.4 ± 1.5 . At the dosage of 50 mg, 45.6% of patients reported subjective improvement, UPDRS score for motor fluctuations was 1.6 ± 1.4 , UPDRS score for dyskinesias was 1.4 ± 1.4 . At the dosage of 100 mg, 50% of patients reported subjective improvement, UPDRS score for motor fluctuations was 1.6 ± 1.2 , UPDRS score for dyskinesias was 1.6 ± 1.4 .

5. USE OF QUANTITATIVE SUSCEPTIBILITY MAPPING FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN PARKINSON'S DISEASE AND ATYPICAL PARKINSONISMS

Sonia Mazzucchi (Pisa)

Autori: ¹S. Mazzucchi, ¹D. Frosini, ^{2,3}M. Costagli, ⁴E. Del Prete, ⁵G. Donatelli, ⁵P. Cecchi, ⁵G. Migaletto, ⁴U. Bonucelli, ⁵M. Cosottini, ⁴R. Ceravolo

(¹ Neurology Unit, Department of Medical Specialties, AOUP, Pisa, Italy ² Imago7 Research Foundation, Pisa, Italy, ³ Laboratory Of Medical Physics and Biotechnologies for Magnetic Resonance, Irccs, Stella Maris, Pisa, Italy, ⁴ Neurology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, ⁵ Department of Translational Research and New Technologies In Medicine and Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy)

Introduction: Despite the continuous improvement of clinical criteria and radiological tools, differential diagnosis between Parkinson's Disease (PD) and atypical parkinsonisms, mainly Multiple System Atrophy (MSA) and Supranuclear palsy (PSP), can still be challenging.**Objectives:** primary objective of the study was to compare relative susceptibility values of specific regions of patients with PD, MSA and PSP, to evaluate the potential utility of this new technique for differential diagnosis. Further objective was to search for possible correlations with clinical features.**Methods:** consecutive patients referring to the Movement Disorders Center of Pisa with a clinical diagnosis of PD, MSA or PSP according to current criteria, were recruited. Of the 42 subjects, 23 were affected by PD, 8 by MSA and 11 by PSP. Each patient underwent both clinical and radiological evaluation with 3-Tesla-MRI, including Susceptibility Weighted Angiography (SWAN) sequences targeted on the whole region of basal ganglia and midbrain. For the quantitative analysis Quantitative Susceptibility Maps (QSM) were generated from SWAN images. Regions of interest (ROI) were drawn on substantia nigra (SN, whole and segmented), red nucleus (RN), globus pallidus, caudate, putamen and subthalamic nucleus (STN). **Results:** QSM were obtained for 23PD, 6MSA and 10PSP. The 3-group comparison showed significant differences in terms of relative susceptibility values of SN (especially the medial part), STN and RN in PSP patients, with a significant higher iron content at each level in PSP and high diagnostic accuracy (AUC between 0.788 and 0.957

in PDvsPSP). It was not possible to discriminate between PD and MSA. No significant correlations were found with clinical phenotype. Conclusion: QSM could be a promising tool to discriminate between PD and atypical parkinsonisms, mainly PSP, since the early phases of the disease. Highest diagnostic accuracy for PSP was observed for STN and RN susceptibility values, according to early pathological involvement of these nuclei.

6. QUANTITATIVE SUSCEPTIBILITY MAPPING IMAGES FOR THE PARCELLATION OF THE SUBTHALAMIC NUCLEUS: A POSSIBLE ROLE FOR DEEP BRAIN STIMULATION'S TARGETING

Eleonora Del Prete (Pisa)

Autori: ¹E. Del Prete, ²D. Frosini, ^{3,4}M. Costagli, ²S. Mazzucchi, ⁵G. Donatelli, ⁵P. Cecchi, ⁵G. Migaletto, ¹U. Bonuccelli, ⁵M. Cosottini, ¹R. Ceravolo

(¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, Neurology Unit, University of Pisa, Pisa, Italy, ²Neurology Unit, Department of Medical Specialties, AOUP, Pisa, Italy, ³ Imago7 Foundation, Pisa, Italy, ⁴Laboratory of Medical Physics and Biotechnologies for Magnetic Resonance, Irccs, Stella Maris, Pisa, Italy, ⁵Department of Translational Research And New Technologies In Medicine And Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy)

Introduction: Subthalamic Deep Brain stimulation is considered an effective treatment for Parkinson's disease (PD). The subthalamic nucleus (STN) has functionally been subdivided in three portions: the somatomotor part dorsolaterally, the associative part ventromedially and the limbic part in the medial tip. The goal of deep brain stimulation (DBS) is to preferentially stimulate the motor part of the STN to obtain optimal motor outcome. Histological studies have revealed an inhomogeneous iron distribution within the STN, which has been related to the subdivisions within this nucleus. Quantitative susceptibility mapping (QSM) is a novel magnetic resonance imaging (MRI) contrast mechanism that allows for detailed assessment of iron content in vivo. **Objectives:** To investigate the iron distribution in STN in PD patients using QSM images. **Methods:** Twenty-two PD patients were scanned using a 3T MRI and QSM images were generated starting from 3D-Gradient echo images. In QSM images we identified STN and we quantified susceptibility in 3 different part of the nucleus in the axial and coronal plane on both sides. **Results:** We obtained the highest susceptibility values in the rostro-ventral part of the nucleus in the axial plane and in the rostro-medial part in the coronal plane, while we find the smallest susceptibility values in the dorso-caudal part in the axial plane and in the latero-caudal part of the nucleus in the coronal plane. **Conclusion:** Using quantitative images we found the highest iron's concentration in the rostro-medial-ventral part of the nucleus and the smallest iron's concentration on the dorso-lateral-caudal part. Considering that the somatomotor part of the nucleus is dorsolaterally located and that the dorso-lateral part of the nucleus showed the smallest susceptibility values due to a lesser iron concentration, QSM images could be a promising MR technique to parcel the nucleus improving STN targeting for DBS in patients with PD.

7. "ULTRA-LATE" ONSET PAINFUL LIMB DYSTONIA SECONDARY TO VASCULAR INJURY

Sonia Mazzucchi (Pisa)

Autori: ¹S. Mazzucchi, ¹D. Frosini, ²S. Giannoni, ²N. Campese, ¹R. Calabrese, ²U. Bonuccelli, ¹S. Gori, ²R. Ceravolo
(¹Neurology Unit, Department of Medical Specialties, AOUP, Pisa, Italy ²Neurology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy)

Introduction: A 51-year-old man came to our attention complaining of severe pain involving his left arm, with marked limitation of elbow and hand movements. The onset was sub-acute. Basal CT scan was negative for acute lesions, electrophysiological assessment was negative. After diagnosis of brachial tenosynovitis, physical treatment was recommended. In his history ischemic transient attacks 8 years earlier, with MRI evidence of right caudate and putamen restricted diffusion on DWI. For a dilated cardiomyopathy secondary to viral myocarditis he underwent heart transplantation. Immunosuppressive

therapy with cyclosporine and micofenolate-mofetil was started. After the first months of treatment occurred a seizure, related to unstable drug blood levels. Brain MRI demonstrated restricted diffusion on the right temporal lobe and confirmed a widespread microvascular encephalopathy with a small right basal ganglia injury. Methods: Neurological examination showed dystonic posture of the left arm with sustained flexion of elbow and fingers and associated athetotic movements. He reported severe pain not responsive to NSAIDs, with poor benefit after Clonazepam. Blood tests, iron and copper metabolism, cyclosporine blood levels were normal. Brain MRI confirmed previous reports, cervical MRI was normal. FDG-PET showed severe hypometabolism of right putamen and caudate tail. He was treated with botulinum toxin injection with dramatic improvement of dystonia and remission of associated pain after two weeks; functional recovery was almost complete. Conclusion: Dystonia can occur after cerebrovascular lesions affecting the basal ganglia, with a mean delay of 9.5 months, up to a maximum of 6 years. Limb dystonia was reported during cyclosporine treatment; onset is in the first months of treatment, associated to posterior reversible encephalopathy syndrome. Clinical and radiological findings in our case support vascular hypothesis with atypical very late onset, as a result of a re-modulation of basal ganglia circuits, which follows even minor strokes. Botulinum toxin represents an efficacious and long-lasting therapeutic strategy.

8. ISOLATED FREEZING GAIT: A CASE REPORT (FREEZING DELLA MARCIA ISOLATO: UN CASO CLINICO)

Ilaria Antonella Di Vico (Firenze)

Autori: I.A. Di Vico, A. Novelli, F. Terenzi, S. Ramat, S. Sorbi

(Dipartimento Neurofarba, Università Di Firenze)

Background Idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH) is a clinical syndrome characterized by gait dysfunction accompanied by frontal and subcortical cognitive deficits and bladder detrusor overactivity, with the radiological evidence of ventriculomegaly and a clinical response to Cerebrospinal fluid (CSF) shunt. Generally, gait disturbance plus one additional feature is required to consider the diagnosis of probable iNPH. Case presentation A 73-years-old man was admitted to our Neurology Department with a three year history of gait disorder with difficulty in gait initiation. Neurological examination showed a broad-based gait with short steps, start hesitation and turning difficulty. The remaining exam was normal (MMSE was 28/30, no urinary disturbances, no extrapyramidal signs). Medical history was significant for diabetes mellitus type II and dyslipidemia. A brain-CT and a EMG/ENG of the inferior limbs were normal. After admission, a brain-MRI showed ventricular enlargement, periventricular signal hyperintensity in T2-weighted sequences and enlarged sylvian fissures. The patient underwent a lumbar puncture with 40 mL CSF removal and showed a marked improvement in motor performance, especially in freezing of gait. Discussion Isolated freezing of gait evolving in the absence of other neurologic abnormalities for at least three years is rarely seen alone in iNHP and it is the clinical hallmark of Primary Progressive Freezing of Gait (PPFG), which is considered a clinical variant of Progressive Supranuclear Palsy (PSP). In our case, the MRI-findings, the brilliant response to the tap-test and the lack of extrapyramidal signs clearly support the diagnosis of iNPH. However, we cannot rule out the development of a neurodegenerative disease, as suggested by recent studies in which PSP was found to be an important underlying pathology of iNPH in post-mortem analysis of patients diagnosed with iNHP ante-mortem, thus challenging the dignity of iNPH as a separate entity. Clinical and instrumental follow-up is ongoing.

9. NEUROINFLAMMATION IN PARKINSON DISEASE: EXPLORING THE ROLE OF P2X7R-NLRP3 INFLAMMASOME COMPLEX IN DE NOVO PATIENTS AND HEALTHY CONTROLS

Martina Giuntini (Lucca)

Autori: ¹M. Giuntini, ²E. Santini, ²C. Rossi, ³E. Del Prete, ³U. Bonuccelli, ⁴A. Solini, ³R. Ceravolo

(¹ Neurology Unit, Department of Medical Specialties, AOUP, Pisa, Italy ² Internal Medicine Unit, Department of Clinical

and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, ³Neurology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, ⁴Department of Surgical, Medical, Molecular and Critical Area Pathology, University of Pisa, Pisa, Italy)

Introduction: The P2X7 receptor (P2X7R)-NLRP3 inflammasome complex is part of the innate immune system; its activation, through caspases, leads to the release of mature proinflammatory cytokines, promoting neuroinflammation. Recently, an involvement of inflammasome-mediated pathways in neurodegenerative diseases has been suggested. Lewy bodies, hallmark lesions of degenerating neurons in Parkinson's disease patients (PDP) are mainly composed of the protein α -synuclein, which seems to play a role in NLRP3 inflammasome activation. **Objective:** Aims of this study were to compare the expression of the P2X7R-NLRP3 inflammasome in PD patients and age-matched controls (CTL), and to evaluate the potential impact of therapies on the systemic expression of such platform in PDP at baseline and after one year of dopaminergic treatments. **Subjects and Methods:** Nineteen consecutive, neo-diagnosed, drug naïve PDP were studied at baseline (T0) and after one year of dopaminergic therapies (T1). Nineteen age and sex-matched subjects served as controls. P2X7R, NLRP3 and caspase-1 were determined by real-time PCR in peripheral lymphomonocytes. The alternative pathway NF κ B was also explored. Motor clinical features were assessed by UPDRS and H&Y and cognitive impairment by MMSE, relating scores to inflammatory markers. **Results:** P2X7R and NLRP3 baseline expression was significantly higher in PDP than CTL (Median:1.80 IQR:1.14-2.44 vs 0.96,0.67-1.54 T/R p:0,01 and 3.0,1.19-7.24 vs 1.31,0.77-3.05 T/R p:0,049); CASP1 expression differed too, although not significantly. After 12 months of treatment, PDP showed a significant reduction in P2X7R (1.80,1.14-2.44 vs 0.91,0.34-1.97 T/R p:0,01), NLRP3 (3.0,1.19-7.24 vs 1.62,1.04-3.17 T/R p:0,03) and CASP1 (4.02,2.82-6.43 vs 2.93,2.05-5.09 p:0,01) compared to T0. No difference was observed in NF- κ B expression, confirming the specific involvement of the P2X7R-mediated pattern. **Conclusion:** An involvement of the P2X7R-inflammasome complex in the development of PD provides an alternative mechanism underlying this neurodegenerative disorder; dopaminergic treatment improves symptoms also through the modulation of such pathway. These preliminary results require confirmation.

SESSIONE VII

MALATTIE CEREBROVASCOLARI

10. INTRACRANIAL ANEURYSMS IN PATIENTS WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE, RISK OF RUPTURE, AND MANAGEMENT. A SYSTEMATIC REVIEW

Federico Cagnazzo (Pisa)

Autori: F. Cagnazzo, C. Gambacciani, R. Morganti, P. Perrini

(Università di Pisa)

Background: Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is a genetic disorder associated with high incidences of intracranial aneurysms. We performed a systematic review with the purpose of clarifying the prevalence, risk of rupture, and appropriate management of intracranial aneurysms in the ADPKD population. **Method:** PRISMA guidelines were followed. We conducted a comprehensive literature search of three databases (PubMed, Ovid MEDLINE, and Ovid EMBASE) on all series reporting ADPKD patients with intracranial aneurysms. **Results:** Our systematic review included 16 articles with a total of 563 patients with ADPKD and intracranial aneurysms. The prevalence of unruptured aneurysms was 11.5% (95% CI = 10.1–13%), whereas 1.9% (95% CI = 1.3–2.6%) of aneurysms were ruptured. Hypertension was present in 79.3% of patients with ADPKD and renal impairment in 65%. The mean size of ruptured aneurysms was slightly higher than unruptured (6 mm vs. 4.4 mm). The most common locations of unruptured and ruptured aneurysms were the ICA (40.5%) and MCA (45%), respectively. Asymptomatic patients studied with four-vessel angiography experienced 25% transient complications.

11. CONSIDERAZIONI SULLE CAUSE DI STROKE ISCHEMICO NEI PAZIENTI IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI NON-VITAMINA K ANTAGONISTI (NAO)

Caterina Marotti (Grosseto)

Autori: C. Marotti, S. Gallerini, M. Bartalucci, R. Galli, E. Innocenti, E. Molesti, S. Pieri, K. Plewnia, F. Rossi, C. Scarpini, S. Villa, F. Desensi¹, R. Marconi

(UOC Neurologia, PO Grosseto Azienda USL Toscana Sudest; ¹UOC Cardiologia, PO, Grosseto Azienda USL Toscana Sud-Est)

INTRODUZIONE: L'impiego in larga scala dei NAO sta cambiando gradualmente la terapia anticoagulante vista la non inferiorità di eventi vascolari rispetto al Warfarin oltre che la riduzione di quelli emorragici. Tuttavia la gestione nel mondo reale pone ancora alcune incertezze sulla scelta del farmaco da utilizzare, sulla riduzione posologica e sulla gestione del paziente con stroke ischemico in terapia con NAO.**MATERIALE E MOTODO:** Abbiamo analizzato retrospettivamente l'eziopatogenesi degli stroke ischemici (secondo la classificazione TOAST), basandoci su criteri clinici-ultrasonografici e radiologici, in pazienti ricoverati presso l'UO Neurologia dell'Ospedale Misericordia di Grosseto dal 1 Gennaio 2015 al 31 dicembre 2017 (bacino d'utenza di 120.000 abitanti, con una media di 300 ictus ischemici / anno) in terapia con NAO per fibrillazione atriale non valvolare (FANV).**RISULTATI:** Sono stati individuati 24 pazienti già in terapia con NAO (11M e 13F, età media 81,8, range 58-93). Complessivamente, 18/24 (70%) pazienti hanno presentato un'ischemia cerebrale ad eziopatogenesi cardioembolica. Gli eventi ischemici si sono manifestati prevalentemente in pazienti con basso dosaggio (11/18, 60%) o che avevano sospeso la terapia nei giorni precedenti l'evento (5/18, 27%). In 6/24 (25%) pazienti l'ischemia aveva una eziopatogenesi non cardioembolica (4 lacunari, 1 ateromasico e 1 da dissezione carotidea).**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI:** I dati osservati, pur non potendo essere utilizzati per conclusioni di tipo epidemiologico, stimolano alcune riflessioni: la percentuale significativa di eventi non cardioembolici (25%) deve far considerare, anche di fronte ad un paziente con stroke ischemico e storia di FANV in NAO, tutte le altre possibili eziologie attraverso un percorso diagnostico completo. Nella maggior parte degli stroke ischemici si conferma l'eziopatogenesi da FANV. Analizzando questi pazienti emerge una necessità nel mondo reale di migliorare l'appropriatezza prescrittiva utilizzando i bassi dosaggi solo nei casi indicati e minimizzando quanto opportuno il timing di sospensione di questi farmaci.

12. ANGIOPATIA AMILOIDE EREDITARIA APP CORRELATA: CASE REPORT

Vincenzo Montano (Pisa)

Autori: V. Montano, D. Frosini, M. Mancuso, G. Siciliano, U. Bonuccelli

(Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Clinica Neurologica, Università di Pisa)

Presentiamo il caso di un uomo di 51 anni che giunge alla nostra attenzione per il riscontro ad un esame RMN encefalo, eseguita nel contesto di accertamenti per trauma cranico, di un esteso quadro di sofferenza ischemica della sostanza bianca associato a depositi emosiderinici. In famiglia la madre del probando era deceduta all'età di 60 anni dopo una storia di circa due anni di ictus ischemici ed emorragici ed epilessia, con riscontro ad RM encefalo di grave ed estesa leucoencefalopatia con focolai emorragici multipli ed atrofia cortico sottocorticale. In anamnesi il paziente riferiva cefalea tipo emicrania; l'esame obiettivo neurologico era nella norma, così lo studio ecodoppler dei vasi cerebro afferenti e transcranico, lo screening trombofilico, la visita cardiologica con ecocardiogramma ed esami ematici reumatologici nel sospetto di una vasculite cerebrale. Considerata l'anamnesi familiare, sono stati eseguiti esami molecolari nel sospetto di una microangiopatia su base genetica (CADASIL, Fabry e transtiretina), risultati nella norma. L'esame del liquor mostrava un modesto aumento del quoziente dell'albumina indicativo di lieve danno della barriera ematoliquorale, ed il dosaggio liquorale della beta-amiloide 1-42 risultava 290 pg/ml (vr >600 pg/ml). Si eseguiva quindi il sequenziamento del gene APP (Amiloid Precursor Protein), con riscontro della mutazione Glu693Lys dell'esone 17, già descritta in letteratura in associazione ad emorragia cerebrale ereditaria. Lo studio PET amiloide ha mostrato aumento della captazione del tracciante

a carico sia della sostanza grigia corticale che della sostanza bianca profonda, in particolare a livello temporo-occipitale in corrispondenza delle microemorragie. Saranno discussi i dati clinici, di neuroimmagine, la PET con tracciante per amiloide e i dati di letteratura.

13. ICTUS ISCHEMICO CRIPTOGENETICO E FORAME OVALE PERVIO: “THE DARK SIDE OF THE MOON”

Alberto Chiti (Massa Carrara)

Autori: A. Chiti, L. Gabrielli, E. Unti, S. Milanta, M. Petri, C. Pardini, G. Orlandi

(U.O. Neurologia, Ospedale Apuane, Massa Carrara)

INTRODUZIONE: recenti studi clinici randomizzati controllati (CLOSE, REDUCE) hanno supportato il beneficio della chiusura percutanea del forame ovale pervio (FOP) quale strategia terapeutica di scelta (rispetto alla terapia antiaggregante piastrinica) in pazienti con ictus ischemico criptogenetico e FOP. L'accurata ricerca di trombosi venosa profonda (TVP, anche subclinica e potenzialmente alla base di embolia paradossa, oltre che di embolia polmonare) può rimanere tuttavia trascurata nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente. **CASO CLINICO:** una paziente di 21 anni si presenta al Pronto Soccorso per improvvisa comparsa di deficit di forza agli arti di sinistra. In anamnesi riferisce solo assunzione di contraccettivi orali (estroprogestinici). All'esame obiettivo neurologico, effettuato a circa un'ora dall'esordio dei sintomi, si rileva lieve disartria ed emiparesi sinistra (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS score: 4); la TC cranio risulta nella norma, mentre all'angioTC si evidenzia occlusione del tratto M1 distale dell'arteria cerebrale media destra. Elettrocardiogramma (ECG) ed esami ematici (tra cui emocromo, glicemia, PT, INR, emogasanalisi arteriosa) sono nella norma. Si pratica trombolisi endovenosa con rtPA, mentre si soprassiede a “rescue” endovascolare per rapido miglioramento clinico (NIHSS score: 1) e neuroradiologico (all'angioTC di controllo: non deficit di riempimento M1) intercorrente. La RM encefalo eseguita a 24 ore dall'esordio dei sintomi mostra limitate lesioni ischemiche recenti a livello caudato-putaminale e corticale temporo-parieto-occipitale a destra; si imposta terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico 300 mg/die. Dal work-up diagnostico emerge shunt destro-sinistro permanente di entità elevata (effetto tendina già in condizioni di riposo) al Doppler transcranico con mezzo di contrasto, con rilievo di shunt destro-sinistro ed aneurisma del setto interatriale all'ecocardio transtoracico (la paziente non tollera esame transesofageo). Il monitoraggio ECG non mostra aritmie. Vengono inoltre eseguiti angioTC addome e torace con riscontro di trombosi della vena ipogastrica destra e dell'arteria polmonare bilaterale. Si sospende antiaggregante e si imposta terapia anticoagulante con eparina a basso peso molecolare e successivamente edoxaban 30 mg/die (in paziente di peso di 50 Kg). Test ematici per trombofilia evidenziano mutazione eterozigote G20210A fattore II. La paziente viene dimessa asintomatica, con NIHSS score 0. A tre mesi dall'ictus, il follow-up clinico-strumentale ginecologico e pneumologico (ecografia transvaginale e scintigrafia da perfusione polmonare) risulta sostanzialmente nella norma; viene programmata rivalutazione multidisciplinare (con possibile sospensione di terapia anticoagulante e chiusura percutanea di FOP) a sei mesi dall'ictus. **DISCUSSIONE:** Il presente caso supporta l'opportunità di procedere ad accurata ricerca di TVP in pazienti con ictus ischemico criptogenetico e FOP in quanto il riscontro di TVP modifica la strategia terapeutica, con potenziale beneficio non solo dal punto di vista neurologico (embolia arteriosa) ma anche sistemico (tromboembolia venosa).

14. DANNO CEREBROVASCOLARE IN PAZIENTI CON FRATTURE MAXILLO-FACCIALI

Carolina Bongini (Firenze)

C. Bongini¹, M. E. Giovannoni², F. Cascino³, I. V. Aboh³, G. Gabriele³, I. Chiarotti¹, L. Monti⁴, Q. Marignetti⁵, P. Gennaro^{2,3}, G. Sbrana⁶, G. Guazzi⁷, A. Cerase⁴

(Scuole di Specializzazione in Diagnostica per Immagini¹ e Chirurgia Maxillo-Facciale², Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università Di Siena, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale³ e Neuroimmagini e Neurointerventistica⁴, Scienze Neurologiche e Neurosensoriali, e UOSA Diagnostica In Emergenza E Urgenza⁷, DAI Emergenza-Urgenza)

e Servizi Diagnostici, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Policlinico "Santa Maria Alle Scotte", Siena, UOC Radiologia, Ospedale della Val Di Chiana Senese "Nottola"⁵ e Dipartimento Emergenza Urgenza Azienda USL Toscana Sud Est⁶)

OBIETTIVO. In letteratura, è descritto un aumento di incidenza di danni dei vasi del collo e di lesioni cerebrovascolari nei pazienti con fratture maxillo-facciali, soprattutto in caso di traumi ad alta energia. Il meccanismo con cui questi danni avvengono resta ancora sconosciuto e probabilmente correlato con il trauma diretto, lo stiramento e/o la trazione del vaso durante l'evento traumatico. L'obiettivo di questa comunicazione è riportare l'incidenza e le caratteristiche del danno dei vasi del collo in pazienti trattati per fratture maxillo-facciali.

MATERIALE E METODI. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo osservazionale ad oggi su una popolazione di 148 pazienti (38 Femmine, 110 Maschi, età: 17-73 anni) consecutivi, trattati per fratture maxillo-facciali presso il nostro Policlinico dal 2011 al 2017.

RISULTATI. Due pazienti maschi (età: 53 e 57 anni) presentavano un danno del circolo arterioso epiaortico (Paziente 1) o intracranico (Paziente 2), in entrambi da trauma chiuso (non penetrante). Il Paziente 1, di 52 anni, presentava fratture di mandibola, arco zigomatico, pavimento orbitario e di Le Fort tipo I a destra. Circa dieci giorni dopo l'intervento chirurgico, alla Tomografia Computerizzata (TC) di follow-up post-operatorio pre-dimissione, gli era stata diagnosticata una dissezione post-traumatica dell'arteria carotide interna sinistra, confermata da Risonanza Magnetica (RM) ed Angio-RM e trattata mediante stenting per via endovascolare. Il Paziente 2, di 53 anni, presentava fratture del complesso orbito-maxillo-malare bilateralmente e della rocca petrosa sinistra. Circa dieci giorni dopo l'intervento, al follow-up RM e Angio-RM, gli è stata diagnosticata una compressione dell'arteria carotide interna sinistra intracranica da un frammento osseo sfenoidale, confermata da Angio-TC e Angiografia per catetere. Nessuno di questi due Pazienti ha presentato sintomi neurologici acuti o subacuti.

CONCLUSIONI. L'incidenza dell'1.3% di danni vascolari del collo, in particolare delle arterie, nei Pazienti con fratture del massiccio facciale è in accordo con i dati della letteratura, da cui emerge come frattura più frequente quella mandibolare seguita da quelle di Le Fort. Il riconoscimento di danni vascolari del collo in seguito a traumi maxillo-facciali è importante per prevenire possibili sequele cerebrovascolari, eventualmente determinanti grave morbilità e/o mortalità. In Pronto Soccorso / Medicina d'Urgenza, quindi, è necessario formulare un protocollo di studio radiologico-neuroradiologico appropriato per identificare la popolazione a rischio.

15. VALUTAZIONE ASPECTS DELLE MAPPE TC PERFUSIONALI TMAX PER LA SELEZIONE DEI PAZIENTI CON ICTUS ISCHEMICO ACUTO CANDIDATI AL TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

Giorgio Busto (Firenze)

Autori: G. Busto¹, L. Pertici², D. Gadda³, M. Moretti³, I. Del Seppia³, L. Vuolo³, I. Lombardo³, E. Fainardi²

(¹ Struttura Operativa Dipartimentale di Radiodiagnostica 2, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ² Struttura Operativa Dipartimentale di Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ³ Struttura Operativa Dipartimentale di Neuroradiologia, Dipartimento dei Servizi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze)

Presupposti e scopo dello studio. Recentemente è stato proposto l'utilizzo di specifiche soglie nella sola mappa TC perfusionale (CTP) di tempo al picco massimo della curva di funzione residua (Tmax) per identificare correttamente core infartuale e penombra. L'obiettivo dello studio è di stabilire il volume lesionale utile per selezionare i pazienti da sottoporre a trattamento endovascolare applicando il punteggio Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) alle mappe Tmax. **Materiali e metodi.** Abbiamo analizzato 118 pazienti con AIS (60 maschi e 58 femmine; età media \pm DS = 71.5 \pm 11.1 anni) nel territorio dell'arteria cerebrale media accolti in ospedale entro 6 ore dall'esordio dei sintomi e sottoposti a trattamento endovascolare senza o con trombolisi endovenosa associata che hanno eseguito TC cere-

brale senza mdc (NCCT), angio-TC (CTA) dei vasi cervicali e intracranici e TC perfusionale al momento dell'ammissione. Il punteggio ASPECTS perfusionale (ASPECTS CTP) è stato calcolato nell'emisfero affetto sulle mappe Tmax con soglie comprese fra 9.5 e 25 secondi (Tmax9.5-25sec = ipoperfusione totale) e fra 16 e 25 secondi (Tmax16-25sec = core infartuale), assegnando un punteggio di 1 e 0 alle aree rispettivamente con Tmax normale e aumentato. La differenza fra il punteggio ASPECTS misurato nella mappa Tmax9.5-25sec e quello ottenuto nella mappa Tmax16-25sec (mismatch ASPECTS CTP) è stata considerata indicativa di penombra ischemica. Il volume dell'infarto finale e la trasformazione emorragica (HT) sono stati valutati sulla NCCT eseguita a 24 ore dall'esordio con metodo planimetrico. La ricanalizzazione è stata valutata a fine procedura angiografica di rivascolarizzazione secondo la classificazione Thrombolysis in Cerebral Infarction modificata (mTICI), mentre la prognosi è stata valutata a 3 mesi con la scala di Rankin modificata (mRS). L'analisi statistica è stata effettuata mediante test di Mann-Whitney, il coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman e le curve Receiver Operating Characteristic (ROC). Risultati. Il punteggio ASPECTS CTP nelle mappe Tmax9.5-25s e Tmax16-25s era superiore nei pazienti AIS senza HT rispetto a quelli con HT ($p < 0.01$ e $p < 0.0001$) e nei pazienti AIS con prognosi favorevole rispetto a quelli con prognosi sfavorevole ($p < 0.0001$), in assenza di differenze statisticamente significative fra questi gruppi per il mismatch ASPECTS CTP. Il punteggio ASPECTS CTP nelle mappe Tmax9.5-25s e Tmax16-25s presentava una correlazione inversa con volume dell'infarto finale e mRS ($p < 0.0001$). Nessun tipo di associazione è stata trovata fra il punteggio del mismatch ASPECTS CTP e outcome radiologico e clinico. Valori soglia di 7 per il punteggio ASPECTS CTP nella mappa Tmax16-25s e di 5 per quello nella mappa Tmax9.5-25s sono risultati i parametri più accurati per identificare una prognosi favorevole. Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che il rischio di HT e la prognosi radiologica e clinica dei pazienti con AIS dipendono soprattutto dall'estensione del core e dell'area ischemica totale, indicati rispettivamente dal punteggio ASPECTS CTP nelle mappe Tmax16-25s e Tmax9.5-25s, indipendentemente dalle dimensioni della penombra ischemica. I valori soglia di ASPECTS CTP Tmax16-25s = 7 e Tmax9.5-25s = 5 sembrano essere quelli ottimali per una corretta selezione dei pazienti candidati alle terapie di riperfusione.

SESSIONE VII

DEMENZE E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

1. DELIRIUM IN AN ELDERLY PATIENT AS ONSET OF HUNTINGTON'S DISEASE: A CASE REPORT

Federica Terenzi (Firenze)

Autori: ¹F. Terenzi, ²E. Torre, ³C. Ferrari, ³S. Latorraca, ¹E. Volpi, ²P. Palumbo, ^{1,4}S. Sorbi

(¹ Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research and Child Health (NEUROFARBA), University of Florence, Florence, ²Unit of Neurology; USL centro Toscana Health Authority, Prato, ³Department of Neurology, Careggi University Hospital, Florence, ⁴IRCSS Don Carlo Gnocchi, Florence)

INTRODUCTION Delirium is an acute neuropsychiatric syndrome characterized by cognitive decline and arousal disturbances, that develops in around 25% of hospitalized elderly. Poor nutrition, comorbidities, therapies, metabolic disturbances, and dementia are risk factors for delirium. In other cases delirium could trigger the onset of subtle dementia, possibly through modifications in blood brain barrier, neuroinflammation or in neurotransmission. We report a case of a rare neurodegenerative dementia that became manifest after an episode of delirium. **CASE REPORT** After a local anesthesia for a surgery for inguinal hernia, a 66 years old man suddenly developed behavioral alterations with irritability, depression and cognitive decline associated to involuntary movements of the limbs. Behavioral modifications regressed through an antipsychotic therapy, while motor abnormalities and slight cognitive impairment lasted over the following years. Some years later his cognitive function worsened. A CT scan revealed a severe cortical atrophy, especially in the frontal, temporal and parietal lobes and lacunar infarctions on the right side of basal ganglia. Because of the involuntary movements, therapy with haloperidol was introduced, with

good response. Twelve years after the appearance of symptoms, the patient was admitted to the center for Rare Neurological Diseases at the Neurology Department, Careggi University Hospital, Florence. At neurological examination the patient had dystonia in his left lower limb during gait and episodic coreic movements at left hand and foot. The patient's parents didn't have a history of neurological disease, while his maternal aunt and two cousins had coreic movements. In the suspicion of Huntington's disease a genetic test for HTT was performed. It showed a 36 CAG expansion in allele 2; allele 1 had 17 repeats. **CONCLUSION**Clinical HD always develops in individuals with CAG repeat length of 40 or greater, and there is reduced penetrance among individuals with repeat length from 36-39. Usually those patients have late-onset disease and negative family history, and in some cases previous surgical procedures have been reported as potential environmental determinant. Delirium often accelerates the onset of dementia in elderly, but it is the first report in which delirium induces HD onset.

2. A NEW QUANTITATIVE METHOD TO ASSESS DISPROPORTIONATELY ENLARGED SUBARACHNOID SPACE (DESH) IN PATIENTS WITH POSSIBLE IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS: THE SILVER

Nicola Benedetto (Pisa)

Autori: N. Benedetto, D. Di Carlo, P. Perrini
(AOUP Neurochirurgia, Pisa)

Objectives: Preoperative diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH) remains challenging. Recently, the presence of disproportionately enlarged subarachnoid spaces and hydrocephalus (DESH) on diagnostic images has been linked to clinical improvement after ventriculoperitoneal (VP) shunt placement. In this study we describe a new quantitative method to assess DESH on CT scans and to evaluate its prognostic value. **Patients and methods:** A multiplanar reconstruction software was used to retrospectively evaluate prospectively collected radiological data (CT scans) of 26 controls and 29 consecutive patients that underwent VP shunt placement for possible iNPH. The ratio between the areas of the sylvian fissure and the subarachnoid space at the vertex was calculated (SILVER index). The diagnostic accuracy of the SILVER index and the estimate of the best cut-point were assessed using ROC analysis.

3. NEUROLUE E DECADIMENTO COGNITIVO, BINOMIO DA NON SOTTOVALUTARE

Elisa Unti (Lucca)

Autori: ¹E. Unti, ¹L. Gabrielli, ¹A. Chiti, ¹P. Maritato, ¹C. Pardini, ¹S. Milanta, ¹G. Orlandi, ²U. Bonuccelli
(¹U.O. Neurologia, Ospedale Apuane, Massa Carrara, ²U.O. Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa)

Introduzione: La sifilide è un'infezione batterica sessualmente trasmessa determinata dal *Treponema Pallido* che penetra attraverso la cute determinando una lesione ulcerata con linfadenopatia satellite (primaria), le spirochete si diffondono a livello sistemico e dopo circa 4-8 settimane possono manifestarsi rash cutaneo, lesioni mucose (secondaria). Successivamente una forma di infezione latente precede manifestazioni tardive ossee, cardiovascolari e neurologiche che caratterizzano la sifilide terziaria [1]. Interessamento del sistema nervoso centrale ha presentazioni molteplici, meningite asettica, interessamento midollare, neurite ottica, ipoacusia neurosensoriale e decadimento cognitivo. **Caso clinico:** Donna di 74 anni, ipertesa. Da fine estate 2016 i familiari riferiscono modificazioni del tono dell'umore prevalentemente apatico, lieve disorientamento temporo-spaziale associato a disturbo della memoria e iniziale disturbo della marcia. All'esordio eseguiva: Scintigrafia cerebrale DAT SCAN "integrità del sistema dopaminergico presinaptico", Test Neuropsicologici "lieve disorientamento temporale e compromissione del richiamo 28/30 pg, nella norma le restanti prove", PET cerebrale con FDG "modesta riduzione dell'attività metabolica a livello corticale temporale (maggiore a sinistra), del precuneo bilateralmente e di minor entità in

sede parietale sinistra” e RM encefalo che mostra lieve ampliamento del sistema ventricolare e delle valli silviane, in assenza di patologiche captazioni contrastografiche. Nel corso dei mesi riferito dai familiari progressivo peggioramento del quadro cognitivo con iniziale compromissione delle autonomie funzionali in particolare nello svolgimento delle comuni attività domestiche, dimagrimento. Alla valutazione neurologica “vigile, orientata nello spazio, parzialmente orientata nel tempo, lieve tremore cinetico bilaterale agli arti superiori, ROT normoevocabili arti superiori, pronti arti inferiori, RCP in flessione bilaterale, rallentamento motorio, deambulazione eseguita con regolare escuzione del passo, non alterazioni del tono muscolare. Liberazione dei riflessi arcaici.”. L’esame chimico fisico del liquor mostrava modesta pleiocitosi neutrofila, sottoposta pertanto ad indagini sierologica per sifilide (VDRL 1:32 , Lue TPHA 1: 10.000) reperi indicativi di infezione luetica mai trattata. La prosecuzione delle indagini su liquor mostravano sintesi intratecale di IgG e positività della ricerca di treponema su liquor. Posta diagnosi di Neurolyue la paziente veniva sottoposta a trattamento con Penicillina ev per la durata di 15 giorni, mostrando un modesto miglioramento del quadro neurologico ad un successivo controllo neurologico ambulatoriale a distanza di circa 6 mesi. Discussione e Conclusioni: La sifilide terziaria può manifestarsi a distanza di anche 30 anni dall’esordio, nel 77% dei casi si riscontra positività di VDRL, punto cardinale per la diagnosi di neurolyue [1]. Secondo l’organizzazione mondiale della sanità nel 2012 sono stati stimati 357 milioni di nuovi casi di malattie sessualmente trasmesse tra soggetti di età tra 15-49 anni di questi 6 milioni di casi di sifilide [2]. Considerando le caratteristiche temporali dell’infezione questo caso riporta l’attenzione sul pannello di screening biumorale in corso di demenza ponendo l’attenzione su patologie ritenute in parte superate.

4. UN CASO ATIPICO DI “STROKE MIMIC” CONDOTTO IN PRONTO SOCCORSO PER POSSIBILE TROMBOLISI ENDOVENOSA: LA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB

Elisa Unti (Lucca)

Autori: E. Unti, A. Chiti, L. Gabrielli, S. Jensen, C. Maremmi, M. Petri, G. Orlandi
(U.O. Neurologia, Ospedale Apuane, Massa Carrara)

OBIETTIVI: Descrivere un caso di malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) con presentazione atipica, in quanto condotto al Pronto Soccorso come per possibile trombolisi endovenosa. **CASO CLINICO:** Una paziente di 65 anni ha improvvisamente notato di non riuscire ad afferrare gli oggetti con la mano sinistra, lamentando deficit di forza all’intero arto superiore. Chiamato il 118, è stata condotta al Pronto Soccorso come possibile candidata a trombolisi endovenosa. In anamnesi la paziente riferiva inoltre ipertensione arteriosa, in terapia con sartano. All’esame obiettivo neurologico, effettuato a circa 4 ore dall’esordio riferito dei sintomi, la paziente appariva vigile, rallentata, parzialmente orientata nei parametri spazio-temporali; presentava inoltre ipostenia facio-brachiale sinistra e rare mioclonie all’arto superiore sinistro; utilizzando lo score NIHSS, il punteggio era 4. TC cranio, angioTC dei vasi cerebroafferenti extra-intracranici ed esami ematici (emocromo, glicemia, indici di funzione epato-renale, coagulazione) erano nella norma; la paziente era apiretica. E’ stato effettuato approfondimento anamnestico contattando i familiari, che hanno riferito che da circa un mese la paziente presentava flessione del tono dell’umore, a cui si erano poi associate turbe mnesiche, rallentamento ideomotorio ed instabilità. In urgenza, si è soprasseduto a trombolisi endovenosa e sono stati eseguiti EEG (anomalie a tipo tetra-delta puntuto in sede fronto-temporale con prevalenza destra) e rachicentesi con esame fisico e citochimico del liquor (nella norma); è stata impostata terapia antiepilettica con benzodiazepine, levetiracetam e fenitoina. La RM encefalo ha rilevato aree DWI positive a livello della corteccia frontotemporale e caudato-putaminale bilateralmente. Durante la degenza in Neurologia si è assistito ad un rapido peggioramento del quadro EEG (comparsa di complessi trifasici punta onda a 1-2 Hz ad espressione diffusa) e clinico (evoluzione verso mutismo acinetico e coma); nel sospetto di CJD è stato inoltre effettuata ricerca proteina 14-3-3 su liquor (positiva). La paziente è deceduta 16 giorni dopo il ricovero. **DISCUSSIONE:** La CJD può presentarsi in modo atipico entrando in diagnosi differenziale con l’ictus iperacuto, l’encefalite e lo stato epilettico. **CONCLUSIONI:** La competenza neurologica in Pronto Soccorso è necessaria non solo per

una precoce ed appropriata gestione dei casi di “stroke” candidabili a trombolisi, ma anche per la corretta valutazione e presa in carico di quei casi di “stroke mimic” (come la pur rara CJD ad esordio atipico) la cui diagnosi può essere particolarmente insidiosa.

SESSIONE IX

COMUNICAZIONI A TEMA LIBERO

5. UN CASO DI ENCEFALITE DI DIFFICILE INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Giulia Peppoloni (Siena)

Autori: ¹G. Peppoloni, ²S. Pradella, ²M. Guadagni, ²A. Bianchi

(¹ Clinica Neurologica e Malattie Neurometaboliche, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena, Italia, ²Unità di Neurologia, Ospedale San Donato Di Arezzo, Italia)

Descriviamo il caso di una donna di 63 anni con una storia, di alcuni mesi, di progressivi disturbi psichiatrici caratterizzati da deflessione del tono dell'umore e alterazioni comportamentali. Giunge alla nostra osservazione, trasferita dalla Rianimazione, per stato di male epilettico. All'ingresso nel nostro reparto, crisi epilettiche subentranti associate a mioclonie e a episodi di vomito, che si sono ripresentate nei giorni successivi, con scarsa risposta a diversi approcci terapeutici (Levetiracetam, Lacosamide, Acido Valproico, Clobazam). Una risonanza magnetica (RM) encefalo e una rachicentesi diagnostica risultavano nei limiti della norma. Per la presenza di stato di male refrattario e nel sospetto di un'encefalite su base autoimmune, la paziente veniva trattata con ciclo di steroide endovena con riduzione delle crisi cliniche ma con progressivo peggioramento dello stato di vigilanza e dei tracciati elettroencefalografici che mostravano la comparsa di anomalie periodiche a tipo onde bi-trifasiche più evidenti in emisfero destro. Gli ulteriori accertamenti effettuati (ricerca di anticorpi onconeurali, di superficie neuronale VGKC e NMDAR su sangue e liquor, ricerca della proteina 14.3.3 su liquor e genetica per proteina prionica) sono risultati negativi ad eccezione della presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) con titolo 180 kUI/L. Una PET cerebrale con FDG mostrava un quadro di ipometabolismo diffuso con prevalenza in emisfero sinistro, in assenza di coinvolgimento dei nuclei della base. Nell'arco di circa due settimane, in corso di terapia steroidea a basso dosaggio, si assisteva a un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche con recupero di un buon livello di vigilanza in assenza di nuovi episodi critici; i tracciati EEG di controllo risultavano modestamente migliorati e il titolo di anti-TPO ridotto (80 kUI/L). La paziente attualmente è vigile, orientata, risponde in maniera congrua alle domande poste, è stato rimosso SNG, deambula con minima assistenza. In considerazione della sintomatologia clinica, dell'assenza di anomalie alla RM encefalo e all'esame del liquor, in assenza di anticorpi specifici del neurone (seppur non completamente indagati) e della presenza di anticorpi anti-TPO, con buona risposta clinica alla terapia steroidea, è stata posta la diagnosi di encefalite steroideo-responsiva (SREAT o Encefalite di Hashimoto).

6. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA SECONDARIA A BENDAMUSTINA E RITUXIMAB: UN INSIDIOSO STROKE MIMIC

Eleonora Innocenti (Grosseto)

Autori: E. Innocenti, M.T. Sollazzo, K. Plewnia, C. Scarpini, S. Gallerini, M. Bartalucci, S. Pieri, R. Galli, C. Marotti, E. Molesti, F. Rossi, R. Marconi

(UOC Neurologia, Ospedale Misericordia, Grosseto)

1 Introduzione: La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è una rara infezione del sistema nervoso, che ha mostrato negli ultimi anni un'aumentata incidenza a causa del sempre più largo utilizzo di farmaci immunomodulanti ed anticorpi monoclonali. Tra questi, il Natalizumab è il farmaco più notoriamente associato a tale condizione; tuttavia, si sta osservando un aumento di incidenza di PML anche in pazienti con neoplasie ematologiche in trattamento con specifici chemioterapici. 2 Caso clinico: Nel feb-

braio 2016 un uomo di 74 anni giunge al PS di Grosseto per comparsa di disturbo del visus e sensazione di confusione mentale. In anamnesi patologica remota: leucemia linfatica cronica trattata nel settembre 2011 con 2 cicli di RFC (Rituximab, Fludarabina, Ciclofosfamide) e nell'aprile 2014 con 2 cicli di Bendamustina, quest'ultima interrotta per episodio di fibrillazione atriale; da allora in terapia anticoagulante orale (TAO). La TC cranio mostrava due lesioni ipodense recenti in sede temporo-parieto-occipitale sinistra ed occipitale destra che venivano inizialmente inquadrare di possibile natura ischemica. L'esame neurologico documentava un'emianopsia laterale omonima sinistra, confermata poi dall'esame del campo visivo, in assenza di deficit focali. Gli esami ematochimici mostravano riscontro di lieve leucocitosi neutrofila, lieve anemia ipocromica e microcitica e bassi valori di INR (1,68); la TC cranio di controllo mostrava stabilità delle due suddette lesioni. Il paziente eseguiva anche un EcocolorDoppler TSA (stenosi ateromasica di grado moderato della carotide interna destra) e un ecocardiogramma (dilatazione atriale bilaterale). Veniva dimesso confermando la terapia anticoagulante domiciliare. Circa 2 settimane dopo, il paziente riaccadeva in PS per peggioramento del disturbo visivo e per insorgenza di deficit di forza distale all'arto superiore sinistro. Eseguiva una TC cranio di controllo che non evidenziava ulteriori lesioni; i valori di INR, in questo caso, risultavano entro i limiti del range terapeutico. Completava lo studio di imaging con RM encefalo con mdc che confermava le due precedenti lesioni che, però, apparivano atipiche per la natura vascolare post-ischemica. Pertanto, dopo aver escluso altre ipotesi, vista la storia clinica e farmacologica, veniva ipotizzata una leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Il sospetto diagnostico veniva confermato dopo rachicentesi diagnostica dalla positività per JCV. Nel corso delle settimane successive le condizioni del paziente peggioravano progressivamente fino al decesso due mesi dopo.³ Discussione e conclusioni: La PML è una patologia infettiva molto rara associata a Rituximab, in particolare in quei pazienti trattati con schema combinato con Bendamustina. Di fronte a un paziente "complesso", per storia clinica e farmacologica, un'attenta analisi di tutti gli elementi a disposizione può consentire la formulazione di ipotesi eziologiche più rare e lo svolgimento di un iter diagnostico mirato.

7. CENTRO CEFALÉE SPERIMENTALE DI INTEGRAZIONE OSPEDALE-TERRITORIO: RISULTATI E SPUNTI DI RIFLESSIONE DOPO 7 ANNI DALLA NASCITA

Alessandro Panconesi (Montespertoli)

Autori: A. Panconesi, M.L. Bartolozzi, L. Guidi

(Centro Cefalee, Soc Neurologia Empoli, Asl Toscana Centro)

Per la prima volta in Italia è stata sperimentata nel 2010 nella ex ASL 11 di Empoli una integrazione nella conduzione di un Centro Cefalee (CC) fra un medico di medicina generale (MMG), internista particolarmente esperto nel management delle cefalee, e neurologi. Lo scopo di tale collaborazione era quello di superare le tradizionali barriere che impediscono un ottimale management delle cefalee, come l'appropriatezza diagnostica e l'insufficiente trattamento a livello di cure primarie, che si riflettono anche sulla gestione delle risorse disponibili. Nello specifico gli obiettivi erano: 1) migliorare la diagnosi delle cefalee utilizzando la classificazione della International Headache Society (IHS), incrementando le relative codifiche nei software gestionali dei MMG, 2) ottimizzare l'utilizzo dei triptani, 3) ridurre gli accessi per cefalea al Pronto Soccorso, 4) ridurre le indagini diagnostiche inappropriate, 5) formare i MMG dell'ASL 11 anche tramite "audit". In sostanza un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva e dell'assistenza clinica attraverso una continuità di cure tramite uno stretto collegamento fra CC, MMG e Pronto Soccorso. Parte importante di questa organizzazione era la possibilità di accesso al software gestionale dell'ASL contenente i referti delle consulenze specialistiche e degli esami diagnostici (sistema Galileo). L'ambulatorio veniva effettuato due sedute settimanali dal MMG e una seduta settimanale dal neurologo. Al paziente visitato veniva consegnato un referto contenente l'anamnesi generale con la descrizione delle comorbidità, la dettagliata descrizione delle caratteristiche della cefalea, le pregresse terapie effettuate con la relativa risposta terapeutica, le indagini diagnostiche effettuate, la diagnosi della cefalea secondo la classificazione della IHS, gli eventuali approfondimenti diagnostici con le relative motivazioni, il programma terapeutico. Veniva inoltre programmata la visita di controllo se necessaria.

RISULTATI.

A distanza di 7 anni emergono i seguenti risultati:

1. Sono state effettuate circa 1200 visite per anno, con un tempo di attesa massimo di 30-45 giorni per la prima visita.
2. La percentuale di registrazione di emicrania nella cartella clinica dei MMG è incrementata.
3. La percentuale di “neuroimaging” richieste dal MMG risulta del 10.9 %, inferiore a quella riportata in letteratura in diversi studi.
4. E' stata effettuata una intensa ricerca clinica, apprezzata dalla comunità scientifica internazionale, in particolare sul rapporto alcool/cefalee, sull' utilizzo dei triptani nella popolazione generale, sulle comorbidità, sulle “neuroimaging”.

CONCLUSIONI

Fra gli obiettivi raggiunti quello più evidente è la bassa richiesta di “neuroimaging”, che veniva effettuata solo in presenza di sintomi/segni di sospetto secondo le principali linee guida internazionali e in accordo alla campagna di sensibilizzazione promossa dall'associazione Choosing Wisely con l'obiettivo di ridurre la richieste inappropriate. Questo obiettivo è stato ottenuto grazie alla stretta osservazione delle linee guida, alla disponibilità di accesso alle informazioni sanitarie del paziente, alla continuità di cure con la presa in carico del paziente. L'ulteriore miglioramento del management delle cefalee con tale progetto richiederebbe una maggior disponibilità da parte delle organizzazioni sanitarie aziendali.

8. LA GOVERNANCE CLINICA ED IL NUOVO PERCORSO DI ACCREDITAMENTO

Ivano Cerretini (Firenze)

Autori: I. Cerretini¹, A. Luporini¹, L.Guidi²

(Area Governo Clinico, Azienda Usl Toscana Centro)

¹ Sosp Qualità E Sicurezza Delle Cure, ² Area Governo Clinico, Azienda Usl Toscana Centro)

La complessità dei processi sanitari è progressivamente cresciuta nel tempo per il maggior numero di variabili coinvolte: tecnologie e saperi, relazioni interprofessionali, numerosità degli stakeholder, natura degli input e degli output, molteplicità degli outcome. In questa cornice la ricerca della qualità e della sicurezza delle cure diventano due tematiche essenziali, pur nella consapevolezza delle molteplici problematiche che si presentano vista la complessità organizzativa e funzionale delle nuove Aziende Territoriali e le disposizioni in materia di sicurezza delle cure e del rischio sanitario previste dalla nuova Legge Gelli. La sfida, che il nuovo sistema di accreditamento pone alle Aziende Sanitarie, da una parte si gioca sul piano di essere all'altezza delle innovazioni che stanno interessando le attività sanitarie nella loro globalità e dall'altra, di combinare l'innovazione con la qualità e la sicurezza delle cure in un'azione tesa al miglioramento continuo. Il processo di accreditamento, profondamente ripensato e rinnovato nelle finalità e nell'approccio, risulta incentrato sulla “governance” dei processi sanitari e si rivolge a tutta l'organizzazione e non solo una parte di essa. Si passa dall'accreditare le SOF sui percorsi ad accreditare le Aziende sui percorsi. Per essere accreditata una Azienda deve dimostrare di aver adottato una “buona organizzazione” dei processi clinico-assistenziali, in grado di garantire gli standard di qualità e sicurezza richiesti ovvero che i comportamenti professionali dei propri operatori consentono di promuovere la qualità e sicurezza dei processi clinico assistenziali messi in atto per rispondere ai bisogni di salute dei cittadini.

9. SPESA FARMACEUTICA E SUA SOSTENIBILITA' IN NEUROLOGIA

Eleonora Pavone (Firenze)

Autori: ¹ E. Pavone, P. Batacchi, S. Mazzoni, C. Pagliai, T. Brocca, ² Leonello Guidi

(¹ Dipartimento Del Farmaco Azienda Sanitaria Toscana Centro, ² Area Governo Clinico)

Nel 2016 la spesa farmaceutica nazionale totale è stata pari a 29,4 miliardi di euro, di cui il 77,4% è stato rimborsato dal SSN. La spesa farmaceutica territoriale pubblica è stata pari a 13.874 milioni di euro, con

un aumento del +3,5% rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente. A fronte di una riduzione del -2,5% della spesa farmaceutica convenzionata netta, si registra un incremento del +13,9% della spesa per medicinali di classe A erogati in distribuzione diretta e per conto. In breve, cala la spesa dei farmaci consegnati dalle farmacie territoriali, aumenta quella dei farmaci consegnati in distribuzione diretta.

Le categorie a maggior spesa sono rappresentate dagli anticorpi monoclonali, dagli inibitori della proteina chinasi e dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (tNF- α). Ben dodici principi attivi di antineoplastici ed immunomodulatori compaiono tra i primi trenta a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali erogati in distribuzione diretta (Rapporto OSMED 2016).

I dati di spesa nazionali del 2016 sono il risultato di cambiamenti importanti che hanno interessato la farmaceutica negli ultimi tempi, durante i quali la "struttura" della spesa è progressivamente cambiata, parallelamente ai nuovi indirizzi seguiti dalla ricerca scientifica.

Fino ad una quindicina di anni fa', le Ditte farmaceutiche immettevano sul mercato quasi esclusivamente farmaci rivolti al trattamento della patologie croniche che rappresentavano, e tutt'ora rappresentano, le prime cause di morte a livello mondiale. Non passava anno in cui non uscisse il nuovo farmaco per il trattamento della dislipidemia piuttosto che il nuovo sartano o la nuova associazione per il trattamento dell'ipertensione.

Con l'andare del tempo e con la genericazione di tante molecole che ha determinato la riduzione dei prezzi di tanti "vecchi" farmaci, l'attenzione della ricerca scientifica si è spostata verso altri tipi di patologie (oncologiche, reumatologiche, gastro-intestinali, neurologiche, retinopatie, etc.) per quali non erano effettivamente disponibili trattamenti sufficientemente efficaci.

L'ingegneria genetica, non solo ha dato un aiuto indispensabile alla ricerca, ma ha permesso di produrre una nutrita gamma di farmaci biologici che hanno letteralmente trasformato gli schemi terapeutici di alcune patologie, meno diffuse rispetto alle croniche, ma per le quali fino ad ora non esistevano alternative terapeutiche valide.

I nuovi trattamenti, richiedendo un processo di produzione sofisticato e complesso, hanno un costo per il SSN molto più alto rispetto a quello delle terapie tradizionali con medicinali di origine chimica.

E, nonostante che i farmaci biologici vengano consegnati ai pazienti in distribuzione diretta, quindi con un prezzo d'acquisto più vantaggioso per le ASL, il sistema sanitario regionale sfiora ampiamente ogni anno il tetto di spesa attribuito proprio a causa del consumo elevato dei "nuovi" farmaci.

Fra le patologie di origine neurologica maggiormente interessate da questa intensa attività di ricerca troviamo sicuramente la Sclerosi Multipla.

Affinchè il sistema possa continuare ad essere sostenibile e a garantire il più alto grado di salute per ogni cittadino, è auspicabile che il medico, o qualsiasi altro operatore sanitario coinvolto nel percorso prescrittivo di un farmaco, riesca sempre a valutare attentamente, oltre agli aspetti clinici di un trattamento farmacologico, anche quelli economici, privilegiando sempre e comunque il farmaco che a parità di efficacia e di sicurezza generi il minor costo per il SSN.

SESSIONE X DISTURBI DEL SONNO

10. OSAS E STRESS OSSIDATIVO

Michelangelo Maestri Tassoni (Pisa)

Autori: M. Maestri Tassoni, M. Mancuso, A. LoGerfo, D. Orsucci, L. Chico, E. Di Coscio, A. Schirru, M. Fabbrini, E. Bonanni, G. Siciliano.

(UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa. Area tematica: Sonno)

Il ruolo patogenetico dello stress ossidativo nella sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno (OSAS) è ancora oggetto di dibattito, con diversi studi che ottengono risultati contrastanti.

METODI: Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare tre marcatori ben noti di stress ossidativo (advanced oxidation protein products [AOPP], ferric reducing antioxidant power [FRAP], and total

glutathione [GSH]) in una coorte di 41 pazienti non trattati con un nuova diagnosi di OSAS.

RISULTATI: Abbiamo osservato che i pazienti con OSAS hanno mostrato un aumento del danno ossidativo proteico e una alterazione delle difese antiossidanti. I pazienti con OSAS più grave avevano una capacità antiossidante totale inferiore. Dati preliminari su un sottogruppo di pazienti (n = 7) trattati con CPAP mostrano un significativo incremento dei valori FRAP (P <0,005).

CONCLUSIONI: I nostri risultati indicano che tali marcatori di stress ossidativo possono essere utili per rilevare e monitorare lo squilibrio di ossido-riduzione in OSAS. Inoltre, la FRAP potrebbe essere un nuovo biomarcatore utile per monitorare in vivo la risposta ossidativa alla terapia CPAP

11. OSAS NELLA MALATTIA DI PARKINSON E NEI PARKINSONISMI ATIPICI

Eleonora Del Prete (Pisa)

Autori: E. Del Prete, A. Schirru, E. Bonanni, R. Ceravolo, U. Bonuccelli

(Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Unità di Neurologia, Università di Pisa, Italia)

La sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS) è un disturbo del sonno caratterizzato da collassi ripetuti delle alte vie aeree provocando apnea/ipopnea e ipossiemia durante il sonno. I pazienti con OSA presentano russamento, frazionamento del sonno e sonnolenza diurna. La presenza di OSA è associata ad alterazioni metaboliche, endocrine, cardiovascolari ed infiammatorie. Negli ultimi anni è emersa una relazione bidirezionale tra OSAS e malattie neurodegenerative, in cui l'OSAS potrebbe intervenire sui meccanismi eziopatogenetici mentre la patologia neurologica potrebbe rendere meno efficace un adeguato trattamento del disturbo respiratorio durante il sonno.

Nella Malattia di Parkinson (MP) l'OSAS è un comune disturbo del sonno con una prevalenza stimata del 20-60%. Dalla letteratura emerge che gli eventi respiratori in tale patologia sono il risultato di meccanismi specifici e differenti rispetto alla popolazione generale. Vengono infatti identificati come potenzialmente responsabili la depressione, farmaci dopamino-agonisti, bradicinesia, distonia/acinesia notturna dei muscoli delle vie aeree superiori, discinesie del diaframma, rigidità della parete toracica ed alterata postura del tronco e la disfunzione autonoma. La presenza di OSA nella MP rappresenta un potenziale fattore di rischio per confusione notturna, sonnolenza diurna e declino cognitivo. Infatti il trattamento delle OSAS in questi pazienti si è dimostrato efficace nel migliorare alcune prestazioni cognitive come la memoria verbale e l'attenzione. La ventilazione meccanica a pressione positiva continua (CPAP) mediante utilizzo di maschera nasale è considerato il più efficace trattamento nella MP, benché in caso di intolleranza avanzatori mandibolari possano essere presi in considerazione.

Nell'atrofia multististemica (MSA), una sinucleinopatia caratterizzata da parkinsonismo e disautonomia, sono stati descritti diversi tipi di disturbi respiratori nel sonno come l'OSAS, le apnee di tipo centrale e lo stridor. Quest'ultimo è la conseguenza di un'ostruzione delle vie respiratorie a livello glottico. La presenza di stridor aumenta il rischio di OSAS nei pazienti con MSA. L'utilizzo della CPAP è efficace non solo nel trattamento delle OSAS ma anche dello stridor, modificando significativamente la sopravvivenza del paziente.

La frequenza di disturbi respiratori del sonno nella Paralisi Sopranucleare Progressiva sembra simile a quella nella MP, benché molti pazienti presentino alterazioni della respirazione volontaria; i dati di letteratura in merito sono ancora limitati. Riguardo la Degenerazione Cortico Basale sono riportati casi di disturbi respiratori durante il sonno ma mancano dati più estesi.

Recenti dati di letteratura evidenziano una prevalenza di OSAS di grado moderato-severo del 26.1% nella Demenza a Corpi di Lewy e tali disturbi respiratori sembrerebbero avere un effetto deleterio non solo sulla veglia giornaliera, ma anche sul profilo cognitivo e l'aspetto comportamentale.

Una migliore comprensione ed una più attenta ricerca dell'OSAS nella Malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi atipici non solo può contribuire ad un migliore inquadramento dello spettro di disturbi non motori di tali condizioni patologiche ma può anche consentire approcci terapeutici più efficaci e mirati.

12. OSAS NEL DISTURBO COGNITIVO

Gemma Lombardi (Firenze)

Autori: G. Lombardi, S. Sorbi

(Università di Firenze)

La Sindrome delle Apnee Ostruttive (OSAS) è un disturbo respiratorio prevalentemente ostruttivo che si verifica durante il sonno e che si può associare a disturbo cognitivo a causa di un danno ipossico intermittente. Il gold standard diagnostico è la polisonnografia (Kapur VK, 2017), esame non sempre facile da eseguire nel contesto clinico sia per disponibilità che per costi. La prevalenza della patologia nella popolazione generale è tra il 9-38%; nei pazienti con M. di Alzheimer (AD) la prevalenza raggiunge anche il 50% (Ferini-Strambi, 2017); nel Mild Cognitive Impairment (MCI) e nella Demenza Vascolare (VD) sembra ancora più alta (Guarnieri B, 2012). L'OSAS infatti è associata ad una maggiore incidenza di tutti i tipi di demenza e ne rappresenta un fattore di rischio (Shi Le, 2017). Le conseguenze cognitive e psicologiche-comportamentali sono note, così come le alterazioni neuroanatomiche e funzionali (Gildeh N, 2016). In soggetti con OSAS il pattern identificabile alla PET amiloide e il profilo liquorale sono simili a quelli di pazienti affetti da AD (Yun CH, 2017, Osorio RS, 2014) rinforzando l'ipotesi che l'OSAS possa favorire la deposizione di amiloide contribuendo allo sviluppo/progressione di AD. Le evidenze di efficacia di trattamenti farmacologici in OSAS sono incerte (Mason M, 2013), sebbene Donepezil abbia dimostrato la sua efficacia rispetto a placebo in soggetti affetti da AD in uno studio randomizzato controllato (Moraes W, 2008). È in corso di valutazione l'efficacia dell'aspirina nel prevenire le conseguenze cognitive dell'OSAS (Ward SA, 2018). Evitare la somministrazione di benzodiazepine rimane l'indicazione farmacologica più importante (Guarnieri B, 2014). Il trattamento di prima linea è la CPAP (ventilazione meccanica a pressione positiva continua). La CPAP potrebbe rallentare lo sviluppo di un disturbo cognitivo in corso di OSAS (Osorio RS, 2015) e nel MCI potrebbe favorire il ritorno a una condizione di normalità. La terapia è indicata infatti anche in corso di disturbo cognitivo (Guarnieri B, 2014), ha un'efficacia moderata nel ridurre i deficit cognitivi (Ferini-Strambi L, 2017) e il trattamento sembra più vantaggioso se il disturbo cognitivo è associato ad eccessiva sonnolenza diurna (Zhou J, 2016). In considerazione dell'elevato rischio di OSAS in MCI e allo scopo di prevenire la demenza, proponiamo un percorso di screening per la valutazione di OSAS nei soggetti con MCI, composto di più fasi: 1) Ricercare in ogni MCI sintomi e segni sospetti quali russamento, apnee, risvegli con sensazione di soffocamento, sonnolenza diurna; indice di massa corporea > 29, circonferenza collo > 43 cm, anomalie orofaringee e nasali (Silber MH, 2017, Kushida CA, 1997). 2) In caso di conferma di sospetto di OSAS, valutare la comorbidità respiratoria e la terapia farmacologica, elementi che possono causare/contribuire all'OSAS e proseguire con il punto 3. 3) Somministrare il Berlin Questionnaire (Guarnieri B, 2014). Il questionario valuta 3 domini, la presenza e frequenza del russare, la sonnolenza diurna o la stanchezza, storia di obesità e/o ipertensione. Se sono interessati almeno 2 domini, in presenza di segni sospetti valutati al punto 1, è indicato richiedere la visita otorinolaringoiatrica, mentre in loro assenza, è indicato richiedere una polisonnografia/home sleep apnea testing (Kapur VK, 2017).

13. DISTURBI DEL RESPIRO NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Giulia Ricci (Pisa)

Autori: G. Ricci, G. Siciliano

(Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa)

I disturbi della respirazione sono relativamente frequenti nei pazienti affetti da malattia neuromuscolare. Il coinvolgimento del sistema respiratorio in questi pazienti rappresenta spesso una delle complicanze più gravi ed è considerato come la principale causa di morte, alterando i meccanismi fisiologici della ventilazione, della tosse, della deglutizione e della fonazione. Disturbi respiratori durante il sonno includono un ampio spettro di manifestazioni quali l'apnea ostruttiva del sonno, l'ipossiemia prolungata, l'ipoventilazione e l'apnea centrale del sonno. I sintomi variano a seconda della velocità di insorgenza

della debolezza dei muscoli respiratori. I pazienti con una disfunzione neuromuscolare non riconosciuta possono occasionalmente presentarsi con insufficienza respiratoria. Indagini importanti comprendono spirometria, emogasanalisi, radiografia del torace e polisonnografia.

14. OSAS E ICTUS

Elisa Testani (Siena)

Autori: E. Testani, G. Vatti, B. Pucci, L. Insana, D. Marino, R.

Rocchi, A. Rossi

(Azienda Ospedaliera Universitaria Senese – Siena)

Le apnee ostruttive nel sonno (OSA) sono state riconosciute come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, aritmie cardiache, malattia coronarica, infarto miocardico ed ischemia cerebrale solo recentemente, verso la fine del ventesimo secolo.

La presenza di OSA è in grado di determinare in maniera indipendente con un aumentato rischio di ischemia cerebrale. Nell'importante studio condotto da Yaggi et al. E' stato riscontrato un aumento indipendente del rischio di stroke in pazienti con un AHI > 35 eventi/ora. Il rischio rimaneva elevato nonostante la correzione per i classici fattori di rischio per ischemia cerebrale, quali ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale (FA), fumo di sigaretta, diabete mellito ed iperlipidemia.

I meccanismi che legano l'OSA con lo stroke sono complessi e molteplici ed includono un'associazione di fattori emodinamici, vascolari, neurali, circadiani, metabolici, infiammatori e trombotici.

Le risposte fisiopatologiche all'OSA si verificano principalmente in risposta ad una riduzione della pressione parziale di ossigeno ed un aumento della pressione parziale di anidride carbonica. Questo determina un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico, con conseguente vasocostrizione periferica con conseguente incremento del postcarico, mentre la vasocostrizione polmonare indotta dall'ipossia può portare a scompenso cardiaco destro. Gli episodi apnoici frequenti e ripetuti portano poi ad un aumento dei valori pressori notturni, con profilo non-dipping. Può verificarsi inoltre un resetting dei barorecettori carotidei, con una sensibilizzazione della risposta all'ipossia, che contribuisce all'incremento della pressione arteriosa basale. Il periodico ciclo ipossia/riossigenazione che si verifica nell'OSA può risultare inoltre in uno stress ossidativo, che provoca disfunzione endoteliale ed attivazione di una cascata infiammatoria. Nell'OSA sono stati infatti descritti numerosi markers di tale cascata, inclusi un aumento del tumor necrosis factor, del fattore kB di trascrizione proinfiammatoria nucleare, di radicali liberi circolanti, di molecole di adesione vascolare, oltre ad una diminuita capacità antiossidante. La formazione di specie reattive dell'ossigeno è in grado poi di attivare la trascrizione di fattori che possono interferire con le risposte immunitarie ed infiammatorie promuovendo l'attivazione di cellule endoteliali, leucociti, piastrine, con conseguente aterogenesi e formazione di trombi. L'OSA è stata inoltre messa in relazione ad un incremento nella prevalenza di FA. La prevalenza della FA nei pazienti con apnee del sonno varia tra il 3 ed il 5%, rispetto alla popolazione generale in cui si aggira attorno all'1%. I meccanismi con cui le apnee nel sonno possono influenzare i meccanismi patogenetici alla base dell'FA sono diversi, in primis l'incremento della pressione negativa intratoracica durante un episodio apnoico può portare ad un incremento dell'output cardiaco vagale che può a sua volta promuovere l'inducibilità della FA. Alla luce di queste evidenze relativamente recenti, l'OSA è stata inserita dall'American Heart Association tra i fattori di rischio nella prevenzione primaria dello stroke, suggerendo lo screening dell'OSA tramite questionari come la Epworth Sleepiness Scale, Il Questionario di Berlin e, se indicato, la polisunnografia. Ha suggerito inoltre il trattamento dell'OSA per ridurre il rischio cerebro-vascolare, sebbene la sua reale efficacia nella prevenzione primaria dello stroke non sia nota.