

MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE



Società dei Neurologi,
Neurochirurghi e
Neuroradiologi Ospedalieri



DALLA EPIDEMIOLOGIA AI PERCORSI INTERDISCIPLINARI



ABSTRACT BOOK

6-8 aprile 2017
GROSSETO

HOTEL CONFERENCE CENTRE
FATTORIA LA PRINCIPINA
S.P. 158 delle Collacchie, 465
58100 Principina Terra (GR)

Con il patrocinio di:





TEACHING COURSE PRE-CONGRESSUALE NEUROLOGIA D'URGENZA

Disturbi del visus

Alessandra Rufa (Siena)

I disturbi acuti della visione sono causati dalla perdita della visione centrale o periferica monoculare o binoculare. L'insorgenza può essere cronica (nell'arco di mesi-anni), sub-acuta (nell'arco di ore-giorni), e iper-acuta (nell'arco di secondi-minuti). La perdita della visione centrale o periferica può essere indotta da numerose patologie, di cui alcune tipicamente oculistiche, altre più strettamente neuro-oftalmologiche o neurologiche; queste ultime possono interessare le vie visive pre e post-chiasmatiche. La visione può essere altresì sdoppiata (diplopia) o oscillante (oscillopsia) a causa di disturbi acuti della motilità oculare o dei riflessi oculovestibolari. Il sistema visivo è caratterizzato da una topografia anatomico-strutturale ben precisa, pertanto le alterazioni funzionali riscontrate possono avere un notevole valore localizzatorio. La conoscenza dell'anatomia e della fisiologia dell'apparato visivo è un requisito indispensabile per un corretto approccio alla diagnosi dei difetti visivi. La presenza di un deficit acuto o subacuto della visione centrale, la perdita improvvisa di campo visivo periferico, la diplopia o l'oscillopsia rappresentano un'emergenza neurologica e neuro-oftalmologica ed è pertanto importante inquadrare le cause della loro insorgenza per poter effettuare una tempestiva terapia. Anche i deficit visivi a evoluzione più lenta possono costituire potenzialmente un'emergenza neurologica o neurochirurgica specie se espressione di una compressione estrinseca delle vie ottiche da parte di un tumore, un ascesso o un aneurisma a lento accrescimento. Un obiettivo prioritario è quello di distinguere le cause legate a patologie oculari rispetto a quelle derivanti da alterazioni primariamente neurologiche. Una raccolta anamnestica familiare attenta sulle possibili patologie ricorrenti in altri membri della famiglia, sulle patologie pregresse, sui fattori di rischio o le abitudini voluttuarie ed una valutazione mirata alle modalità di insorgenza del deficit visivo può essere già sufficiente per un buon inquadramento diagnostico iniziale.

Disturbi di coscienza parossistici

Silvia Pradella (Firenze)

La valutazione in Pronto Soccorso di pazienti che vi accedono per una transitoria perdita di coscienza presenta molte difficoltà. Spesso la ricostruzione dell'accaduto non è così semplice, non vi sono testimoni e non è quindi possibile ottenere un'accurata ricostruzione dell'evento, fondamentale per una corretta diagnostica differenziale. Dal punto di vista clinico la ricostruzione dei momenti antecedenti la perdita di coscienza, della fase di perdita di coscienza e del successivo recupero sono fondamentali per orientare le indagini strumentali e per una terapia corretta. Gli accertamenti successivi saranno volti a differenziare l'eziologia del disturbo, quale una crisi epilettica rispetto ad una sincope cardiogena o neuromediata o ad un disturbo in ambito psichiatrico (es. sincopi o crisi psicogene). Non sempre la distinzione delle diverse perdite di coscienza è così lineare e può succedere che alcune caratteristiche tipiche di una patologia possano presentarsi all'interno di un'altra quali le convulsioni durante una sincope o una bradicardia marcata con conseguente perdita di coscienza in corso di un episodio critico. Spesso, malgrado guidata da un'attenta ricostruzione anamnestica, la diagnosi eziologica di una perdita di coscienza transitoria può essere estremamente complessa e costosa. Da alcuni studi è stato valutato che circa il 38% degli accessi in Pronto Soccorso per perdita di coscienza non presenta una causa definita¹. Una diagnosi non corretta può comportare numerose problematiche: la possibilità che l'evento si ripeta con conseguenze maggiori (es. cadute,



traumatismi ma anche un arresto cardiaco in caso per esempio di bradicardie importanti), possibili effetti indesiderati da farmaci non necessari, conseguenze sulla vita di tutti i giorni quali l'utilizzo dell'automobile se, per esempio, si diagnostica un'epilessia.

Deficit focali e vertigini

Francesca Pescini (Firenze)

Un deficit neurologico focale è dovuto a una lesione o a una disfunzione in un'area localizzata del sistema nervoso. La causa più comune di una lesione focale acuta che colpisce il cervello, il tronco cerebrale o il cervelletto è l'ictus. In considerazione del fatto che per l'ictus ischemico esistono al momento possibilità terapeutiche specifiche da applicare entro le prime ore dall'esordio, il paziente che accede in Pronto Soccorso con deficit neurologici focali acuti deve essere considerato come potenzialmente affetto da ictus ischemico e seguire un iter diagnostico-terapeutico di emergenza. Gli Stroke mimics sono manifestazioni inusuali di condizioni non vascolari che possono assomigliare all'ictus: disturbi metabolici (ipo-iperglicemia, iponatriemia, encefalopatia epatica), crisi epilettiche con stato confusionale e/o segni neurologici focali post-critici, stato epilettico non convulsivo, emicrania emiplegica, ematoma subdurale, ascessi cerebrali, tumori/metastasi cerebrali, encefalite, PRES, sclerosi multipla, disturbi psichiatrici, neuropatia periferica o dei nervi cranici [1]. Le vertigini rappresentano il 10-15% delle cause di accesso nei dipartimenti di emergenza e accettazione. Possono essere dovute a varie condizioni neurologiche, otologiche e sistemiche ed entrano in diagnosi differenziale con disturbi non vertiginosi quali pre-sincope, disequilibrio, capogiro, testa vuota, ecc. Si definisce vertigine un'illusione di movimento di sé o dell'ambiente che può essere oggettiva (si muove tutto intorno) o soggettiva (senso di rotazione su se stessi). La sindrome vestibolare periferica è causata da una lesione a livello dell'orecchio interno o del nervo vestibolare. La vertigine è generalmente intensa, oggettiva, si associa a fenomeni neurovegetativi e il paziente ha una sindrome vestibolare armonica. La sindrome vestibolare centrale è dovuta a lesione a livello dei nuclei vestibolari o delle vie sovranucleari, il nistagmo è costante e batte in direzioni multiple e si ha una sindrome vestibolare disarmonica. Il paziente con vertigine acuta deve essere valutato dal punto di vista neurologico, otorinolaringoiatrico, della motilità testa e collo e dal punto di vista cardiovascolare. La valutazione HINTS (tre test: Head Impulse test, Nystagmus, Test of Skew), eseguibile al letto dal malato, orienta per differenziare le vertigini periferiche dalla vertigini centrali. In un recente lavoro i pazienti giunti in pronto soccorso per sindrome vestibolare acuta (vertigini o dizziness acute e persistenti, associate a nausea o vomito, intolleranza ai movimenti della testa, instabilità della marcia e nistagmo) hanno ricevuto una diagnosi finale di ictus nel 60% dei casi, a seguire neurite vestibolare (35%) e nel rimanente 5% dei casi sclerosi multipla, sindrome paraneoplastica, sindrome di Wernicke, metastasi cerebellari, intossicazione da farmaci [2]. Pertanto, in caso di vertigini acute di verosimile causa centrale deve seguire l'iter diagnostico – terapeutico deve essere quello dell'emergenza per possibile ictus cerebrale.

Il neuroradiologo in Pronto Soccorso

Sandra Bracco (Siena)

La NEURORADIOLOGIA è una branca delle scienze mediche che, mediante la creazione e l'interpretazione di immagini, fornisce indicazioni diagnostiche del sistema nervoso e delle sue componenti.. A questo scopo sono utilizzate diverse tecnologie quali la TC, la RM, l'ecografia e l'angiografia digitale. Oltre a questo ambito diagnostico la moderna Neuroradiologia opera anche in ambito interventistico, cioè non si limita a formulare la diagnosi ma interviene con metodiche terapeutiche quali la trombectomia per l'ictus acuto, l'angioplastica e il posi-



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

zionamento di stent per le stenosi dei vasi arteriosi del distretto testa-collo, le embolizzazioni di aneurismi cerebrali e malformazioni vascolari. Secondo la vigente normativa (DM 70/2015) la Neuroradiologia è prevista nei presidi ospedalieri di II livello, dotati di DEA di II livello, espressione di un livello di complessità superiore e si inserisce in un modello di rete integrata "hub spoke" che prevede una stretta collaborazione tra i Servizi per l'Emergenza territoriale del 118, le Unità Operative di Ospedali Territoriali e quelle dei centri hub deputati a prestazioni di Interventistica Neurovascolare, Neurochirurgia, Neuroanestesia, Stroke Unit. Inoltre il neuroradiologo nei DEA di II livello assicura mediante collegamento telematico il teleconsulto o teleconsulenza per esami TC-angioTC eseguiti nei DEA di I livello e propedeutici all'eventuale terapia fibrinolitica e/o endovascolare nell'ictus ischemico acuto e nella gestione del paziente con emorragia cerebrale o subaracnoidea nell'ottica di una razionalizzazione delle risorse umane e tecnologiche allo scopo di migliorare l'efficacia e l'appropriatezza delle cure.

SIMPOSIO SATELLITE

INTEGRATED SYSTEM IN TUSCANY FOR APPROACHING NEUROMUSCULAR TREATMENT (INSTANT). LE RAGIONI DI UN PROGETTO

Dal "Centro" alla "Periferia": risorse e criticità nella gestione territoriale dei pazienti

Maria Rosaria Maluccio (Pontedera)

Le malattie neuromuscolari disimmuni, seppur eterogenee nella presentazione clinica e nell'evoluzione temporale, a differenza delle altre forme cliniche a diversa e non sempre chiara patogenesi, possono beneficiare di un approccio terapeutico. La capacità e la tempestività diagnostica sono quindi necessarie per garantire al paziente il miglior approccio terapeutico possibile, tenendo conto delle problematiche di appropriatezza prescrittiva e di farmacoecologia, soprattutto laddove, in considerazione della rarità delle patologie, non esistono chiare indicazioni guida. In tutte le fasi di gestione dei pazienti, dalla diagnosi alla presa in carico terapeutico-assistenziale, risulta fondamentale una collaborazione biunivoca tra Ospedale di "Periferia" e "Centro" di riferimento per le malattie neuromuscolari, anche in virtù di un approccio multidisciplinare che talora si rende necessario. Infatti, mentre negli ospedali periferici i pazienti possono essere inquadrati dal punto di vista diagnostico con esami di I livello tramite apertura di PACC neurologico in regime di Day Service oppure tramite ricovero (necessario per eseguire rachicentesi), per gli esami di II livello e per il completamento dell'iter diagnostico, è necessario inviare paziente e/o campioni biologici al Centro di riferimento. Non tutti gli ospedali di periferia possiedono un ambulatorio dedicato alle malattie neuromuscolari per cui, nel caso di neuropatie disimmuni croniche considerate a livello nazionale malattie rare, dopo la diagnosi di certezza è opportuno inviare il paziente al Centro di riferimento per l'inserimento dello stesso nel registro delle malattie rare e per il rilascio del codice di esenzione previsto. Per lo stesso motivo, nel follow-up ambulatoriale i pazienti vengono spesso visitati negli ambulatori generali dove risulta ancora di più utile il confronto con il "Centro" per un approccio terapeutico condiviso. Dal punto di vista terapeutico il beneficio derivante dalla terapia con immunoglobuline e.v. (IVIg) è ormai noto, come pur note sono le criticità relative alle indicazioni prescrittive che rimandano ai criteri di eleggibilità ed appropriatezza prescrittiva in accordo con le Linee Guida della Regione Toscana e con i relativi PDTA di area vasta, sulla base anche di quelle che sono le direttive di norma ministeriale in merito. Tuttavia la criticità territoriale nasce laddove il concetto di prescrivibilità terapeutica, sulla base di evidenze scientifiche, mal si adatta agli schematismi delle norme. A questo si aggiunge in taluni casi la necessità



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

di ricorso ad approcci terapeutici diversi (es. plasmateresi, terapia immunosoppressiva) per il quale il paziente deve essere necessariamente inviato ai centri di II livello. Analogamente, al momento attuale, sul territorio non vi è la possibilità di utilizzo delle immunoglobuline s.c. in considerazione dei costi elevati, per cui la cui indicazione il "Centro" è l'unico depositario. A tal proposito, nella visione più a lungo termine, anche in ambito territoriale bisognerebbe valutare l'effettivo rapporto costi/beneficio tra la continua e ciclica "ospedalizzazione" dei pazienti al fine di effettuare la terapia infusionale con IVIg e la terapia con Ig s.c. che invece può essere praticata al proprio domicilio con evidentemente minori costi di gestione. Infine, nell'ottica del Chronic Care Model, al territorio è demandata la presa in carico dei casi a complessità socio-sanitaria tramite l'individuazione del percorso assistenziale più idoneo a rispondere ai bisogni accertati sul singolo paziente dopo una valutazione multidisciplinare al fine di fornire il tipo di intervento più appropriato. Pertanto, per la continuità assistenziale-terapeutica dei pazienti con neuropatia disimmune diventa fondamentale la stretta collaborazione tra "Centro" e "Periferia" tramite un processo integrato, unitario e condiviso di presa in carico.

Il valore della collaborazione: proposte di temi per un progetto condiviso

Gabriele Siciliano (Pisa)

Le malattie neuromuscolari comprendono un vasto gruppo di condizioni cliniche che colpiscono il nervo e talora il muscolo, condizionando in maniera anche importante la qualità di vita dei pazienti. L'attenzione dei clinici verso tali forme di patologia è progressivamente cresciuta negli anni, di pari passo con la possibilità di diagnosticarle e, dove possibile, di trattarle. In questa ottica, a fronte dell'eterogeneità dei fattori causativi, le forme infiammatorie rappresentano un sottogruppo di interesse, sia riguardo ai meccanismi patogenetici responsabili della malattia, essenzialmente su base autoimmunitaria, sia per quanto riguarda le opzioni terapeutiche che negli ultimi si sono arricchite di mezzi dimostratisi di provata efficacia e tollerabilità da parte del paziente, tra cui le terapie basate su somministrazione di Immunoglobuline (IG) sono consistenti candidate. Nonostante questo, se si escludono la GBS (Sindrome di Guillain-Barré), la CIDP (Poliradicoloneuropatia Infiammatoria Demielinizzante Cronica.) e la MMN (Neuropatia Motoria Multifocale), per le quali linee guida diagnostico-terapeutiche appaiono discretamente consolidate, , ancorchè in parte da esplorare relativamente ad aspetti quali ottimizzazione dei dosaggi terapeutici, personalizzazione temporale dello schema posologico e obiettivazione dei risultati, per altre condizioni cliniche che condividono analoghi meccanismi patogenetici , mancano ad oggi delle evidenze in termini di efficacia e appropriatezza di cura, derivandone notevole eterogeneità tra le varie realtà territoriali in termini di cura e presa in carico dei pazienti. La Toscana, vantando Centri di eccellenza per la diagnosi e la cura delle malattie neuromuscolari con un indotto elevato di pazienti anche extra-regione, offre lo scenario ideale per pensare ad una rete integrata tra i vari centri, allo scopo di creare una operatività condivisa per l'elaborazione di protocolli programmatici finalizzati alla gestione clinica e, soprattutto, terapeutica del paziente con malattia neuromuscolare. Esperienze in campo clinico e di ricerca di hub universitari di riferimento e la pragmatica competenza dei centri territoriali ospedalieri si integreranno al fine di produrre delle linee di consensus in grado di rilevare valori epidemiologici e di economia sanitaria, garantire omogeneità territoriale per le attività di diagnosi e di cura, specie per le patologie caratterizzate da elevata complessità. In una cornice di progettualità condivisa, l'implementazione di registri specifici finalizzati alla raccolta di dati su patologie neuromuscolari disimmuni complesse, quali ad esempio le neuropatie associate a discrasia ematica, la partecipazione a trial clinici nazionali e internazionali, l'interazione con le Società Scientifiche Nazionali di riferimento, gli Organismi Istituzionali e le Associazione dei pazienti valorizzeranno ulteriormente la progressiva specializzazione ottenuta, non precludendo la possibilità di creare un modello esportabile di riferimento.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Lettura Magistrale

Gestione dell'ictus cerebrale in Italia: il vecchio e il nuovo

Domenico Inzitari (Firenze)

L'ictus cerebrale continua a rappresentare un problema sanitario e gestionale di enorme importanza. La sanità italiana è chiamata a dover organizzare in modo appropriato, efficace ed efficiente tutte le fasi dell'assistenza e della cura, dalla prevenzione al trattamento della fase acuta, al ricovero, alla riabilitazione ed al supporto del paziente e delle famiglie in relazione alla disabilità residua.

Dati relativi ai costi solo diretti per il SSN indicano una spesa complessiva di 4 miliardi di euro all'anno. A fronte di questi costi, informazioni molto attendibili raccolte nel corso degli ultimi anni rendono evidente una incompletezza, una notevole disomogeneità territoriale, ed un insufficiente miglioramento degli esiti in tutta la nazione. Fino al 2005 non esisteva alcun provvedimento legislativo specifico. Nel 2005 il decreto "Stroke Care", emanato dalla Presidenza del Consiglio, dettava una serie di regole organizzative sulla assistenza ospedaliera e territoriale complessivamente avanzate, scarsamente applicate negli anni successivi nella maggioranza delle realtà regionali e locali. IL Decreto MINSAL n. 70 pubblicato nel giugno 2015, decreto applicativo della legge Balduzzi, ha definito le regole e gli standard delle reti cliniche, compresa quella relativa all'ictus cerebrale e soprattutto gli standard organizzativi delle Stroke Unit di primo e secondo livello. A seguito del crescente interesse dei professionisti e delle nuove evidenze disponibili riguardo agli interventi della fase acuta (trombolisi e trombectomia meccanica) abbiamo assistito ad un impulso organizzativo notevole soprattutto per quanto riguarda la fase acuta dell'ictus. Nel contempo restrizioni economiche e nuovi modelli gestionali per quanto riguarda l'assistenza ospedaliera portano ad evidenziare una regressione nella applicazione dei modelli proposti dalle linee guida nazionali ed internazionali e riportati nel decreto "Stroke Care" fin dal 2005. Una regressione altrettanto negativa viene osservata nell'approccio riabilitativo/funzionale al notevolissimo numero di pazienti che escono dalla fase acuta con deficit neurologici importanti e drammatica disabilità residua.

I SESSIONE

MALATTIE NEUROLOGICHE IMMUNOMEDIATE

Encefalopatie autoimmuni

Lorenzo Kiferle (Prato)

Le encefaliti autoimmuni costituiscono un gruppo eterogeneo di disturbi neurologici caratterizzati da sintomatologia attribuibile a disfunzioni del sistema limbico e extra limbico che insorgono in associazione a anticorpi contro antigeni sinaptici e proteine localizzate sulla superficie della cellula neuronale. Negli anni recenti c'è stato un incremento della conoscenza di queste sindromi con lo sviluppo di nuovi paradigmi clinici e nuove scoperte sui meccanismi patogenetici. Poiché molti pazienti rispondono bene alla terapia immunosoppressiva, il riconoscimento di queste patologie è di fondamentale importanza. Durante questa overview verranno trattate le principali forme di encefaliti autoimmuni con caratterizzazione patologica e clinica focalizzando l'attenzione sugli sviluppi clinici e i nuovi anticorpi caratterizzati nonché sulle scelte terapeutiche.

Miastenia e sindromi miasteniformi

Anna De Rosa (Pisa)

La Miastenia Gravis (MG) è una malattia autoimmune caratterizzata da una patologica esauribilità della muscolatura scheletrica volontaria dovuta alla produzione di auto-anticorpi che interferiscono a livello della giunzione neuromuscolare. Esistono diversi sottotipi clinici e immunologici di MG in base alla gravità di malattia (classificazione di Osserman e MGFA), all'età di esordio, al profilo anticorpale e alla presenza o all'assenza di patologie del timo. In circa il 70-80% dei casi, la MG è secondaria alla presenza di anticorpi circolanti diretti contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR-Ab). Nel 10-15% dei pazienti con miastenia generalizzata il dosaggio degli anticorpi anti-AChR risulta negativo e, all'interno di questo gruppo, in circa il 10% dei pazienti vengono identificati nel siero anticorpi anti-tirosinchinasi muscolo (anti-MuSK). La MG con anticorpi anti-MuSK (Musk-MG) è caratterizzata da un predominante interessamento facciale, bulbare e respiratorio. Una delle peculiari caratteristiche di questi pazienti è la mancata risposta ad alcuni approcci terapeutici usati di routine nella forma classica di Miastenia. In prima istanza, gli anticolinesterasici sono inefficaci, causano importanti effetti collaterali colinergici e possono determinare un peggioramento della malattia; inoltre, la timectomia è inefficace. Una forma di MG recentemente descritta, e che rientra nelle MG sieronegative, è quella caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi anti-proteina 4 correlata al recettore della lipoproteina a bassa densità (LRP4). Un altro disordine immunomediato della trasmissione neuromuscolare è la sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS) dovuta ad un difettoso rilascio dell'acetilcolina a livello del terminale presinaptico a causa di autoanticorpi diretti contro canali del calcio presinaptici voltaggio-dipendenti; nella maggior parte dei casi, è associata ad un microcitoma polmonare e, in una percentuale minore, ad altri carcinomi. Le Sindromi Miasteniche Congenite (CMS) sono un gruppo estremamente eterogeneo di rari disordini ereditari della trasmissione neuromuscolare caratterizzati da affaticamento muscolare. La maggior parte delle CMS sono autosomiche dominanti mentre attualmente si conosce solo un sottotipo di CMS (a lento canale) a trasmissione autosomica recessiva.

L'importanza della timectomia nel trattamento della MG è basata su diverse linee di evidenza che supportano il ruolo centrale del timo nella patogenesi di questa malattia. Il trial multicentrico, randomizzato MGTX (Multinational Thymectomy Trial in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis), i cui risultati sono stati pubblicati ad agosto 2016, è stato dirimente per convalidare il ruolo terapeutico della timectomia radicale nei pazienti miastenici. Il nostro ospedale sta diventando un centro di riferimento per la timectomia per via mini-invasiva che rappresenta, in casi selezionati, una valida ed efficace alternativa alla tradizionale via sternotomica. Il Percorso Miastenia promuove la collaborazione multidisciplinare tra neurologo, chirurgo toracico, anestesista e oncologo ed essa rappresenta un elemento fondamentale per garantire al paziente una maggiore possibilità di raggiungimento della remissione o di uno stabile miglioramento clinico.

Neuropatie periferiche

Giorgio Capoccitti (Siena)

Le neuropatie immunomediate rappresentano uno spettro eterogeneo di disordini dei nervi periferici che possono essere classificati in base allo sviluppo dei sintomi nel corso del tempo, al coinvolgimento predominante di fibre motorie e/o sensitive, alla distribuzione dei deficit e ai risultati degli esami strumentali e laboratoristici come elettrofisiologia, rachicentesi e anticorpi sierici. Tali condizioni, per la maggior parte classificate tra le malattie rare, si sviluppano quando si formano anticorpi e/o cellule dirette contro antigeni della membrana assonale e/o della guaina mielinica. Ne derivano molteplici entità nosografiche, le più comuni delle quali sono:

1) fra le acute la Sindrome di Guillain-Barrè (GBS) e varianti; fra le croniche 2) Polineuropatia Infiammatoria Cronica Demielinizzante (CIDP), 3) Neuropatia Motoria Multifocale (MMN) e 4) Neuropatia mediata da anticorpi IgM anti-MAG. In alcune di queste sono stati meglio definiti alcuni meccanismi patogenetici alla base della sintomatologia clinica (endocitosi e trasporto retrogrado di anticorpi anti-ganglioside come responsabili dei segni piramidali nella Miller-Fisher o nella Encefalite di Bickerstaff), oppure sono stati recentemente identificati alcuni fattori immunologici responsabili di un sottogruppo di CIDP con anticorpi anti-proteine paranodali. La neurofisiologia clinica è a tutt'oggi strumento diagnostico ineludibile e i relativi criteri sono ben definiti soprattutto per le forme croniche succitate. L'elettrodiagnosi della GBS e la relativa classificazione in sottotipi (assonale o mielinica) è attualmente dibattuta e oggetto di recenti proposte in letteratura internazionale (Rajabally 2015, Uncini 2016). Anche se gli esatti meccanismi alla base dello sviluppo di questo tipo di condizioni rimangono spesso sconosciuti, le neuropatie immunomediate sono considerate come efficacemente trattabili attraverso l'utilizzo di immunoterapie, molte delle quali ormai di uso consolidato nella pratica clinica (IVIg, Plasma-exchange e corticosteroidi). Altri approcci terapeutici sono di utilità ancora discussa (Rituximab nelle anti-MAG) o oppure oggetto di proposte recenti (Rituximab nella CIDP con anticorpi anti-Neurofascina 155) oppure oggetto di trial clinici ancora in corso (secondo ciclo di IVIg e Eculizumab nella GBS). La presente relazione ha lo scopo di fornire i più recenti aggiornamenti presenti in letteratura.

Simposio satellite con il contributo educativo non condizionante di Epitech Group

SUPRASISTEMA DI REGOLAZIONE OMEODINAMICA NEL SNC

Enzo Molina (Parma)

E' consolidata l'evidenza che la liberazione di fattori di crescita nervosi dalle cellule non neuronali in risposta a diversi stimoli quali lesioni, traumi, infezioni, stress et al. inducano una neuroinfiammazione con conseguente sensibilizzazione periferica e centrale. I mastociti e la glia collaborano in una comunicazione bidirezionale *cross-talk* con una potente azione sinergica e sincrona. La glia con tre diversi stipiti cellulari Microglia, Astrociti e Oligodendrociti (macrofagi del SNC) sono responsabili di diversi disordini del sistema nervoso: dal dolore neuropatico a maggiori processi neurogenerativi quali il Parkinson, l'Alzheimer, la Sclerosi Multipla, l'Huntington e la Sclerosi Laterale Amiotrofica. I mastociti e la glia vanno incontro ad un processo di immuno-senescenza e sono fortemente condizionati da fattori epigenetici. L'attività della Microglia e' nettamente bifasica: in assenza di stimoli e' in stato di riposo per attivarsi in seguito allo stimolo algico infiammatorio che a sua volta presenta due fasi ben distinte di cui una prima fase proinfiammatoria con release non regolato di numerose citochine aggressive e fattori di crescita nervosi cui segue una seconda fase nettamente antiinfiammatoria favorita dal release di citochine stabilizzanti e endocannabinoidi e congeneri. L'attivazione di recettori eCB1 ed eCB2, GPR55, PPAR's sia centrali che periferici configurano un modello di Suprasistema di regolazione omeodinamica nel SNC.



S1.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN – AIP (Associazione Italiana di Psicogeriatría)

Nuove strategie terapeutiche per la Malattia di Alzheimer

Gemma Lombardi (Firenze)

La Malattia di Alzheimer è la principale causa di demenza su base neurodegenerativa. Secondo i dati Istat del 2012 la demenza e la Malattia di Alzheimer sono la sesta causa di morte, oltre a ciò la demenza è una importante causa di disabilità. In questo scenario trovare la terapia per la malattia risulta una priorità per il mondo sanitario. Nonostante alcune controversie, l'ipotesi della cascata dell'amiloide (Hardy J, Allsop D, 1991) rimane ad oggi il modello dominante per spiegare la patogenesi della Malattia di Alzheimer. Partendo da questo modello, dal 2000 in poi sono stati testati diversi farmaci tra cui agenti che riducono la produzione e l'aggregazione dell'amiloide e agenti che rimuovono l'amiloide, in particolare la ricerca farmacologica ha tentato di sconfiggere la malattia attraverso la produzione di farmaci ad azione immunizzante verso l'amiloide. Gli studi di fase III di vaccinazione passiva mediante anticorpi diversi (Bapineuzumab, Solanezumab) su casi AD di grado lieve-moderato non hanno dimostrato un'efficacia clinica di questo trattamento rispetto a placebo. In un primo momento il fallimento è stato attribuito a una scorretta selezione dei casi (15-20% casi risultati negativi per amiloide) e al fatto che il trattamento fosse iniziato in una fase di malattia già avanzata. Nei trials successivi (con Gantenerumab, Solanezumab) non è stata dimostrata l'efficacia clinica rispetto a placebo nonostante la selezione corretta dei pazienti. I trials con reclutamento ancora in corso sono gli studi con Aducanumab, testato in fase III su soggetti MCI due to AD e mild AD; i primi dati hanno mostrato risultati promettenti anche sul piano clinico (Sevigny J, 2016). Altri trials in corso prevedono un trattamento su gruppi particolari di soggetti a rischio elevato/certo di malattia, con un obiettivo di prevenzione: -studio A4: prevede trattamento con Solanezumab/placebo in soggetti asintomatici con evidenza di amiloide alla PET -studio ADAD, prevede trattamento con Crenezumab/placebo in soggetti asintomatici mutati PSEN 1 -studio DIAN-TU, prevede trattamento con Solanezumab/Gantenerumab/placebo in soggetti asintomatici/MCI/mild AD portatori di mutazione in PSEN1, PSEN 2 o APP. In generale il fallimento delle terapie con immunizzazione passiva aventi come target l'amiloide, ha messo in crisi il modello unico e indiscutibile dell'ipotesi amiloidogenica e aperto la strada a considerare ipotesi patogenetiche diverse e quindi anche altre strategie terapeutiche. Sono in fase di studio farmaci anti-TAU: in particolare è in corso di studio una vaccino AADvac1 (studio fase II) che è stato testato in AD lieve-moderato. La vaccinazione attiva si è dimostrata sicura e capace di generare una soddisfacente risposta immunitaria in 30 soggetti in uno studio di fase I (Novak P, 2017). È terminato uno studio di fase III che ha valutato l'efficacia di un inibitore dell'aggregazione TAU, TRx0237 (LTMX), un derivato del blu di metilene che rispetto alle molecole precedenti ha una tossicità minore. Il trial non ha mostrato benefici clinici sull'uomo rispetto a placebo in soggetti AD grado lieve-moderato in add-on (Gauthier, 2016). Un altro farmaco ha raggiunto la fase III di studio sull'uomo (studio "ongoing"), si tratta di un inibitore dell'attivazione della microglia, Azeliragon, che agisce come inibitore del recettore per i prodotti finali di glicazione avanzata (RAGE). RAGE infatti, legandosi ai prodotti finali di glicazione avanzata causa infiammazione e stress ossidativo, lega A β e sembra mediare gli effetti tossici degli oligomeri (Graham WV,



2017). La sua inibizione potrebbe quindi impedire anche che si attivi la cascata amiloidogena. In futuro probabilmente l'approccio terapeutico migliore sarà quello che prevederà strategie multiple di intervento, dirette verso amiloide, Tau e la neurodegenerazione; si spera che la terapia possa essere adattata al singolo caso, guidata dall'identificazione dei biomarcatori. Per il momento, in assenza di una terapia efficace, fondamentale risulta la prevenzione. La prevenzione si avvale di strategie di intervento non farmacologiche rivolte a ridurre il rischio cardiovascolare, modificare la dieta ed incrementare l'esercizio fisico, eseguire stimolazione o training cognitivo e promuovere le relazioni sociali. Il programma di prevenzione primaria dovrebbe essere applicato su tutti i soggetti anziani. Incoraggianti sono i risultati ottenuti nello studio FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) in cui le funzioni cognitive sono risultate maggiormente conservate nel braccio di intervento in una popolazione di anziani a rischio. Un approccio preventivo potrebbe essere quindi potenzialmente in grado di ridurre i casi incidenti di demenza.

Neuroimaging e diagnosi precoce della Malattia di Alzheimer

Stelvio Sestini (Prato)

I radiofarmaci PET per l'imaging cerebrale sono indicati per stimare la densità di placche neuroitiche di beta-amiloide in pazienti adulti con decadimento cognitivo in corso di valutazione per malattia di Alzheimer o altre cause di declino cognitivo. La dimostrazione "in vivo" dell'assenza di depositi di beta-amiloide a livello cerebrale ha un elevato valore predittivo negativo, escludendo l'ipotesi diagnostica di malattia di Alzheimer fra le cause dei disturbi del paziente; la dimostrazione della presenza delle placche, invece, orienta per una malattia di Alzheimer e consente di iniziare la terapia, che è tanto più efficace quanto prima viene intrapresa. Il fatto che terapie nuove, e più di lunga efficacia, possano diventare presto disponibili, aumenta la significatività di una diagnosi precoce e la necessità di monitorare nel tempo l'efficacia del trattamento. Tali radiofarmaci permettono inoltre di fare diagnosi differenziale tra Malattia di Alzheimer, ove è presente la proteina patogena amiloide, e la Demenza fronto-temporale, ove non è presente tale proteina.

S2.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN – SINP (Società Italiana di Neurologia Pediatrica)

Le sindromi periodiche: inquadramento diagnostico-terapeutico

Raffaele Domenici (Lucca)

Per sindrome periodica del bambino si intende un quadro sindromico di origine funzionale che interessa abitualmente l'età scolare fino all'adolescenza, costituito da manifestazioni diverse, abitualmente associate tra loro con le seguenti caratteristiche: accessualità con parossismi di tipo non epilettico, contenuto di tipo per lo più algico, ricorrenza nel tempo con andamento mutevole e imprevedibile, scatenamento delle crisi ad opera di fattori vari non sempre individuabili, benessere intercritico.

Viene classificata nell'International Classification of Headache Disorders second edition come un precursore dell'emicrania. Infatti, quando si parla di emicrania non si intende solo la cefalea, ma anche una serie di sintomi di accompagnamento come vertigini, torcicollo, disturbi



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

visivi e sensomotori, anoressia, dolori addominali, nausea e vomito e in alcuni soggetti questi sintomi possono presentarsi in mancanza della cefalea e possono precedere lo sviluppo poi della cefalea dopo diversi anni.

Nella relazione vengono descritti i vari quadri clinici che compongono la sindrome periodica e gli aspetti che consentono di differenziare questi quadri funzionali dalla patologia organica

Il trattamento dell'epilessia refrattaria nell'infanzia

Anna Rosati (Firenze)

La percentuale di epilessie farmacoresistenti in età pediatrica varia dal 20 al 30% in funzione delle casistiche considerate e le forme ad esordio in età neonatale ed infantile sono per lo più rappresentate da Encefalopatie Epilettiche (EE). La sindrome di Ohtahara, l'encefalopatia mioclonica ad esordio precoce, la sindrome di Dravet, la sindrome di West e la sindrome di Lennox-Gastaut sono le più comuni forme di EE, che si differenziano tra loro per età d'esordio, tipo di crisi e pattern elettroencefalografici. In alcuni casi le cause sottostanti, genetiche, metaboliche o strutturali, possono essere le stesse, così com'è possibile l'evoluzione di una condizione sindromica in un'altra con l'età. Si tratta di condizioni rare e ciò rende ragione dei limitati studi farmacologici disponibili sull'efficacia delle diverse molecole. Il trattamento dell'epilessia refrattaria nell'infanzia si basa, infatti, su evidenze deboli, derivanti per lo più da studi osservazionali, serie di casi e casistiche di limitate dimensioni, e si avvale in gran parte dell'impiego di farmaci off-label. Nella sindrome di West con etiologia diversa dalla sclerosi tuberosa l'ACTH, il prednisolone e il vigabatrin sono ugualmente consigliati come farmaci di prima linea. Nei soggetti con sclerosi tuberosa il vigabatrin è raccomandato quale trattamento iniziale, seguito da ACTH e prednisolone in caso di inefficacia. Tali indicazioni nel trattamento della sindrome di West si basano su studi di scarsa qualità, in cui l'etiologia, i dosaggi dei farmaci, la durata dei trattamenti e dei follow-up hanno un'elevata eterogeneità che limita le possibilità di una sintesi. La sindrome di Lennox-Gastaut è caratterizzata dall'associazione di più tipi di crisi per cui una politerapia è spesso necessaria, con conseguente incrementato rischio di effetti collaterali. L'acido valproico, con le sue note limitazioni d'impiego nel sesso femminile, la lamotrigina, il di efficacia, secondo quanto riportato nei pochi studi disponibili e che utilizzano per di più il placebo come confronto. L'uso in associazione di stiripentolo e clobazam nella sindrome di Dravet si basa sull'evidenza di efficacia derivante da due lavori datati e di scarsa qualità. La recente stesura delle linee guida sul trattamento dell'epilessia in età pediatrica sottoscritta da numerose società scientifiche e associazioni laiche a topiramato, la rufinamide, il felbamato e il clobazam rappresentano i farmaci con maggiori evidenze livello nazionale ha fatto emergere le carenze nelle conoscenze e individuato i possibili campi di sviluppo nel trattamento delle epilessie refrattarie.

S3.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN - ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri)

Prevenzione dell'ictus cardioembolico nel paziente con FA

Francesco De Sensi (Grosseto)

I pazienti con fibrillazione atriale presentano un aumentato rischio di stroke. Il warfarin e gli altri antagonisti della vitamina K sono i farmaci che presentano la più alta effica-

cia di trattamento con riduzione anche di due terzi del rischio di stroke. Accanto al vantaggio della somministrazione per via orale e dell'efficacia, essi presentano l'inconveniente di una stretta finestra terapeutica tra efficacia anticoagulante e rischio emorragico; presentano anche molteplici interazioni farmacologiche ed alimentari. I pazienti che ne fanno uso perciò sono costretti a frequenti monitoraggi di laboratorio, oltre ad una costante attenzione alla propria alimentazione e alla contemporanea somministrazione di farmaci. Per tutti questi motivi nel corso degli anni è stata posta una grande attenzione alla ricerca di nuovi anticoagulanti orali con la conseguente introduzione in commercio di nuove molecole: *Dabigatran etexilato* (inibitore diretto della trombina), *Rivaroxaban*, *Apixaban* ed *Edoxaban* (inibitori del fattore Xa).

Importanti studi sperimentali di fase III (ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY, ENGAGE-AF) hanno dimostrato la non inferiorità, in termini di efficacia, sia nei casi di stroke che sui casi di embolia sistemica, da parte dei nuovi anticoagulanti orali rispetto al warfarin. Sulla base di questi studi, sia dabigatran che rivaroxaban, edoxaban e apixaban sono stati approvati per la prevenzione dello stroke in Europa e negli USA.

Indicazioni all'utilizzo del loop recorder

Luca Segreti (Pisa)

Il loop recorder è un dispositivo che viene impiantato sottocute, generalmente in regione prepettorale sinistra, in grado di registrare ciclicamente una traccia elettrocardiografica, con una durata media della batteria di 36 mesi. Tali dispositivi sono in grado di registrare e memorizzare alterzioni del ritmo cardiaco sia in presenza che in assenza di sintomi, con modalità di registrazione sia manuale che automatica. L'avanzamento tecnologico ha permesso da una parte di ridurre le dimensioni di tali dispositivi (fino alla formulazione di modelli iniettabili, in un minuto, sottocute), dall'altra li ha resi compatibili con gli attuali sistemi di monitoraggio remoto (utili per ottimizzare le risorse, minimizzare i follow-up ambulatoriali, migliorare la compliance e la qualità di vita dei pazienti, rilevare precocemente eventi aritmici asintomatici). I loop recorder trovano indicazione nei casi di episodi sincopali ad eziologia indeterminata (dove risulta spesso utile nella diagnosi differenziale con l'epilessia), nei pazienti sintomatici per cardiopalmo con episodi ricorrenti ma non frequenti (es semestrali, annuali), nella valutazione della fibrillazione atriale (soprattutto nei casi di aritmia parossistica ed asintomatica), nell'ictus criptogenetico. Il riscontro di fibrillazione atriale nei pazienti che hanno avuto ictus criptogenetico varia dal 10 al 30% a seconda del timing, della durata e del tipo di registrazione. Lo studio CRYSTAL AF e lo studio EMBRACE hanno arruolato pazienti con ictus criptogenetico o con TIA attacco ischemico transitorio senza una storia di fibrillazione atriale. I pazienti sono stati monitorizzati randomizzati a monitoraggio standard e con con loop recorder impiantabile (CRYSTAL AF) o esterno (EMBRACE). Nello studio CRYSTAL il monitoraggio continuo ha permesso nell'arco di 6 mesi la rilevazione della FA nell'8,9% dei pazienti versus l'1,4% dei pazienti del gruppo di controllo ($p < 0,001$). Nell'arco di 12 mesi la fibrillazione atriale è stata rilevata nel 12,4 dei pazienti del gruppo con loop recorder e nel 2,0% dei pazienti con monitoraggio standard ($p < 0,001$). Nello studio EMBRACE il monitoraggio con loop recorder esterno ha rilevato eventi di fibrillazione atriale della durata di 30 secondi in 16,1% pazienti a fronte del 1,4% pazienti del gruppo di controllo ($P < 0,001$). I risultati di entrambi gli studio hanno dimostrato che il monitoraggio per lunghi periodi con loop recorder è superiore al monitoraggio Holter standard nel rilevare episodi di FA nei pazienti con stroke criptogenetico, con importanti implicazioni terapeutiche.



RIUNIONE REGIONALE DEI TECNICI DI NEUROFISIOPATOLOGIA

Ruolo del tecnico di neurofisiopatologia nel percorso OSAS

Fabio Cignoni (Pisa)

Nella diagnosi, terapia e follow-up del paziente con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, il contributo del Tecnico di Neurofisiopatologia è essenziale. Dopo che il Medico specialista esperto in disturbi del sonno esegue la visita, sarà il Tecnico a dover eseguire l'esame diagnostico che viene richiesto. Ci sono varie tipologie di accertamento strumentale che possono essere utilizzate: dal Monitoraggio Cardiorespiratorio eseguito a domicilio del paziente, alla Polisonnografia Notturna eseguita presso il centro del sonno. La complessità dell'esame che verrà eseguita sarà decisa dal Medico del sonno in base ad un criterio secondo il quale la complessità dell'esame è inversamente proporzionale al numero di sintomi predittivi per la patologia delle apnee del sonno. Una volta fatta diagnosi di OSAS spetta sempre al Tecnico eseguire l'adattamento alla terapia ventilatoria (C-PAP), operazione molto delicata che ha probabilità di andare a buon fine solo con una buona preparazione del Tecnico ed un'altrettanto adeguata compliance da parte del paziente. Molto importante la collaborazione del Tecnico anche nei controlli a lungo periodo sui pazienti che hanno intrapreso tale terapia.

S4.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN – SIRM (Società Italiana di Radiologia Medica)

La trombectomia meccanica: tecniche a confronto nel trattamento dell'ictus ischemico acuto

Samuele Cioni (Siena)

Negli ultimi anni, l'approccio all'ictus acuto si è progressivamente modificato analogamente a quanto avvenuto per l'infarto del miocardio. Ma, pur riconoscendo la stessa eziopatogenesi basata sull'occlusione di un vaso che conduce a necrosi il tessuto irrorato, le terapie per l'infarto cardiaco hanno preceduto di diversi anni quelle per l'ictus. L'obiettivo di costruire un dispositivo capace di rimuovere direttamente il coagulo dall'arteria ostruita e di ristabilire il flusso prima che si determini un danno irreversibile rappresenta una sfida in evoluzione. Ad oggi esistono varie tecniche e device validati per la trombectomia meccanica, in particolare la tecnica di stent retriever e quella di tromboaspirazione che non necessariamente devono essere intese separatamente ma possono coesistere anche nella tecnica combinata detta "solombra". In questa presentazione cercherò di mostrare e pertanto chiarire i vari aspetti legati a queste tecniche e quali le indicazioni di utilizzo in base al tratto e al vaso cerebrale occluso.

Indicazioni e limiti delle procedure di vertebroplastica

Dario Luca Lauretti (Pisa)

La frattura vertebrale da compressione (FVC) riconosce diverse eziologie, tra le quali le più frequenti sono rappresentate dall'osteoporosi, dalla localizzazione neoplastica vertebrale e dall'osteonecrosi. La frattura vertebrale da compressione rappresenta una grave ed importante causa di disabilità psico-fisica, caratterizzata da intenso dolore rachideo tale da influenzare negativamente la qualità della vita. Negli Stati Uniti si verificano più di 700.000 FVC osteoporotiche all'anno, mentre in



Unione Europea si stima un'incidenza di circa 400.000 /anno di FVC. Il rischio che si verifichi una FVC durante il corso della vita è del 16% per le donne e del 5% per gli uomini con un'incidenza destinata ad aumentare in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita. Il trattamento è stato per lungo tempo in gran parte conservativo, mediante riposo a letto, analgesici narcotici, bifosfonati e supporti esterni di sostegno. La vertebroplastica percutanea è una tecnica mini-invasiva in grado di stabilizzare una vertebra fratturata dolorosa mediante iniezione percutanea, sotto guida imaging, di cemento polimetilmetacrilato (PMMA). Risulta fondamentale, nella valutazione dei rischi/benefici della vertebroplastica, un'attenta valutazione delle indicazioni e dei limiti di tale procedura.

S5.

NEUROLOGIA E GENETICA

Epilessie infantili, della seconda infanzia e dell'adolescenza

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.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Disordini parossistici del movimento

Luca Marsili (Grosseto)

I disordini parossistici del movimento (PXD) comprendono un ampio gruppo di condizioni patologiche caratterizzate da episodi ricorrenti di disturbi del movimento, associati spesso a manifestazioni epilettiche o altri sintomi neurologici a carattere episodico (quali emicrania, atassia). I PXD sono caratterizzati da attacchi ricorrenti di disordini del movimento involontari fra cui corea, distonia o una loro combinazione. Durante gli attacchi la coscienza è preservata e fra un episodio e l'altro i pazienti sono completamente normali (nella maggior parte dei casi). Appare oramai sempre più chiaro che i PXD sono costituiti da un gruppo eterogeneo di condizioni ad eziologia genetica e classificabili in base ad i possibili fattori scatenanti: discinesie parossistiche kinesigeniche (PKD), discinesie parossistiche non kinesigeniche (PKND), discinesie parossistiche indotte dall'esercizio (PED). A queste forme principali vanno aggiunte altre forme più rare quali l'atassia episodica e l'emiplegia alternante. Nonostante l'utilità pragmatica di questa classificazione, la scoperta delle basi genetiche di tali condizioni, suggerisce una gran sovrapposizione clinica tra le diverse forme di PXD. Nella presente trattazione esamineremo gli aspetti clinici, fisiopatologici e terapeutici delle PXD, alla luce della più recente letteratura in merito, nonché le diagnosi differenziali che il neurologo clinico deve considerare nel sospetto di PXD.

Atassie e paraparesi spastiche ereditarie

Filippo Maria Santorelli (Pisa)

Le atassie spinocerebellari autosomiche dominanti e recessive e le paraparesi spastiche ereditarie sono entità cliniche tradizionalmente designati in distinte classificazioni clinicogenetiche. Per quanto utile in ambito scolastico e per l'accademia, questa classificazione condiziona ancora in gran parte il pensiero clinico e l'iter genetico nella pratica neurogenetica. Tuttavia, con l'avvento di sequenziamento di nuova generazione, diversi geni (ad esempio, SPG7, SYNE1, PNPLA6) tradizionalmente collegati alla classificazione delle paraplegie spastiche ereditarie hanno dimostrato di causare atassia creando un continuum clinico tra patologie cerebellari e quelle della via motoria. La fluida variabilità dei fenotipi nello spettro clinico atasso-spastico autorizza un ripensamento del sistema di classificazione tradizionale e suggerisce una vulnerabilità condivisa di neuroni cerebellari e corticospinali per processi fisiopatologici comuni tale da far ipotizzare meccanismi comuni per sviluppare nuove opportunità terapeutiche.

Demenze e leucoencefalopatie

Benedetta Nacmias (Firenze)

The genetic approach to the study of Alzheimer's disease and other dementias, as Frontotemporal Lobar degeneration, undoubtedly continues to provide a significant contribution to understanding the pathogenesis, the diagnosis and the therapeutic perspectives with important ethical implications. The knowledge on the genetics of Alzheimer's disease suggests clinical guidelines for helping families with the disease. Pre-test counseling and the identification of genetic defects are important in both patients and asymptomatic at risk family members. The role of the studies of next-generation sequencing, which have recently helped the identification of multiple low-frequency and rare variant contributors to Alzheimer's disease and other dementias, will be discussed. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is the most common and best known monogenic small vessel disease. The update of the genetic approach to the study of leukoencephalopathy will be provided.



S6.

SIMPOSIO SNO/SIN – FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)

Le vasculiti cerebrali: dalla diagnosi alla terapia

Alessandro Barilaro (Firenze)

La vasculiti cerebrali costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da infiammazione e necrosi della parete del vaso sanguigno. Le vasculiti cerebrali primarie secondo il Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) possono essere classificati in tre gruppi principali: quelle che interessano prevalentemente vasi di grandi dimensioni (arterite a cellule giganti e arterite di Takayasu), vasi di medie dimensioni (Poliarterite nodosa e malattia di Kawasaki), e piccole dimensioni (ANCA+ come la granulomatosi di Wegener, la sindrome di Churge Strauss e la poliartrite microscopica, oppure con immunocomplessi circolanti come la poliartrite microscopica). Un interessamento vasculitico cerebrale è riportato con frequenza variabile in altre malattie autoimmuni quali la sindrome Sjögren, connettivite mista, LES e Behcet e talora in corso di infezioni, tumori o esposizione tossici. L'angioite primaria del sistema nervoso centrale (PACNS) è un raro disordine che interessa i vasi di medio e piccolo calibro esclusivamente del sistema nervoso senza interessamento sistemico. La PACNS è una diagnosi difficile a causa di ampie manifestazioni cliniche e una variabile sensibilità e specificità degli esami di laboratorio e degli strumenti di imaging. La diagnosi differenziale si pone con la sindrome reversibile vasocostrizione cerebrale (RCVS), e le vasculiti secondarie del sistema nervoso centrale o altre vasculopatie non infiammatorie. Nella PACNS la biopsia cerebrale o meningeale è spesso essenziale per la diagnosi definitiva e consente di escludere mimics. Il trattamento della vasculite mira a controllare l'infiammazione intramurale, prevenire gli eventi ischemici secondari, controllare i sintomi del sistema nervoso centrale, quali convulsioni e manifestazioni psichiatriche.

Lettura satellite con il contributo educativo non condizionante di Valeas **Disturbi del sonno. Risvegli intrasonno studio M.O.N.T.**

Marco Zucconi (Milano)

Introduzione: L'insonnia caratterizzata dalla difficoltà all'addormentamento in seguito ad un risveglio intra-sonno è una forma molto comune tra gli adulti, con una prevalenza crescente con l'aumentare dell'età. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di tre differenti dosaggi di triazolam somministrati in seguito a risvegli intra-sonno in pazienti insonni con difficoltà al ritorno al sonno notturno. Metodi: In questo studio randomizzato a gruppi paralleli in doppio cieco, 24 pazienti (età media 41.00 ± 10.40 , 10 donne e 14 uomini) affetti da insonnia caratterizzata dalla difficoltà all'addormentamento in seguito ad un risveglio notturno, sono stati arruolati in tre gruppi con differenti dosaggi di triazolam: gruppo A (0,0625 mg), gruppo B (0,125 mg), gruppo C (0,250 mg). Risultati: Un aumento significativo del tempo totale di sonno, dell'efficienza del sonno e una riduzione della veglia intra-sonno, del numero di risvegli e dello stadio N1 del sonno non-REM sono stati osservati in T1 (triazolam) in comparazione con T0 (placebo) attraverso la registrazione polisonnografica, a prescindere dal dosaggio. Dopo due settimane di trattamento e di valutazione con diari del sonno e actigrafia, l'indice di gravità dell'insonnia è migliorato in maniera significativa in tutti e tre i gruppi rispetto ai valori basali. Inoltre in questo periodo l'assunzione del farmaco era lasciata libera (al bisogno) e non si è riscontrata un'abitudine quotidiana la farmaco. Discussio-



ni: Questo studio dimostra che basse dosaggi di triazolam sono in grado di migliorare il sonno dei pazienti insonni con difficoltà all'addormentamento in seguito ad un risveglio notturno intrasonno, sia dal punto di vista soggettivo che oggettivo.

IL LAVORO IN EQUIPE QUALE STRUMENTO PER MIGLIORARE L'APPROPRIATEZZA DEI PERCORSI RIABILITATIVI

Il percorso ictus in base al protocollo toscano di monitoraggio dei percorsi riabilitativi

Marcella Biagi (Grosseto), **Cristiana Duetti** (Grosseto)

L'EBM ha provato l'efficacia nel ridurre mortalità e disabilità, conseguenti ad ictus cerebrale acuto, per mezzo di due tipi di interventi, uno di tipo farmacologico, l'altro di tipo organizzativo: la stroke unit. È importante che l'intervento erogato abbia carattere globale, di cura e riabilitativo, e sia quindi, posto in essere il più precocemente possibile da parte di una Equipe multiprofessionale e multidisciplinare adeguatamente formata, e con tecniche esperte di nursing. L'Equipe multidisciplinare di minima è costituita dal medico specialista della stroke unit, dal fisioterapista e dall'infermiere. Appare opportuno ampliare l'Equipe includendo altri professionisti quali il fisiatra, il logopedista, il nutrizionista, il dietista e tutti gli altri specialisti eventualmente necessari per la governance del paziente, al fine di garantire il percorso di cure appropriato. Il Team Multidisciplinare attraverso la valutazione clinico-funzionale ed all'approccio multidimensionale, definisce il percorso riabilitativo centrandolo sul paziente individuando il setting riabilitativo più idoneo successivo alla fase acuta. A questo scopo è necessario che i professionisti coinvolti adottino un linguaggio comune, condividendo criteri e strumenti valutativi validati necessari ad una corretta stratificazione del bisogno. La presa in carico del paziente richiede quindi una valutazione standardizzata delle seguenti condizioni: stato generale, fattori sociali ed ambientali, condizioni motorie, sensibilità, stato cognitivo, condizioni psichiche, comunicazione, autonomia nelle ADL: applicazione del protocollo toscano per il monitoraggio dei percorsi riabilitativi; In base ai bisogni di tutela clinica viene proposto l'inserimento in una struttura ospedaliera o extraospedaliera. È importante il coinvolgimento del MMG, prima della dimissione dalla Stroke Unit o dal setting per acuti, in particolare per quei pazienti nei quali l'intervento riabilitativo si svilupperà in regime ambulatoriale o domiciliare. Nei casi complessi con problematiche socio-assistenziali è necessaria inoltre una segnalazione al servizio aziendale di continuità assistenziale, ACOT, supportata da una valutazione multidimensionale che permetta di pianificare adeguatamente la dimissione. Per questi motivi è necessario che vengano definiti all'interno di ogni Azienda sanitaria PDTA specifici, che mettano in comunicazione, attraverso strumenti, protocolli e prassi definite, le strutture interessate nella gestione del paziente con ictus in un'ottica di rete, in maniera tale che venga garantita la continuità delle cure riabilitative ed assistenziali.

Sanità in rete: nuove prospettive

Virginia Cambri (Grosseto)

Lo sviluppo di strumenti per la telemedicina consente sia di trovare nuove risposte a problemi tradizionali, sia di creare nuove opportunità per il miglioramento del servizio sanitario tramite una maggiore collaborazione tra i vari professionisti sanitari coinvolti e i pazienti. L'esperienza della Struttura di Riabilitazione di Manciano rappresenta un esempio di come la telemedicina,



inserita all'interno di un Percorso Clinico-Assistenziale, possa essere uno strumento di efficacia per condividere i comportamenti fra i vari professionisti, ridurne quindi la variabilità e, nello stesso tempo, rafforzare il legame fiduciario tra il personale sanitario e il cittadino.

L'approccio multiprofessionale e la sua efficacia

Giulia Rossi (Grosseto)

Introduzione: l'esigenza di un approccio multiprofessionale e di un linguaggio comune disegnano un percorso nella gestione di una patologia complessa: la disfagia. La federazione logopedisti italiana (FLI) stima una frequenza di disfagia pari al 33-43% nella popolazione con sclerosi multipla, del 40-80% in caso di ischemie cerebrali, del 50-90% nel morbo di Parkinson, fino al 100% in SLAS, 40-60% nei pazienti con età superiore ai 75 anni, la presbifagia è frequente nei pazienti residenti in RSA ed ospedalizzati.

Obiettivo: Scopo del presente lavoro è stato quello di introdurre un percorso condiviso dal team multiprofessionale nella presa in carico del paziente disfagico.

Materiali e metodi: abbiamo incluso la popolazione ricoverata in AF medica (AFM). I criteri di inclusione prevedevano: età superiore a 75 anni, ischemia cerebrale acuta, patologia neurodegenerativa. Sono stati esclusi i pazienti con storia di dipendenze ed i pazienti psichiatrici. È stata individuata una scheda di screening, condivisa dal medico e l'infermiere, capace di individuare precocemente e con facilità i pazienti con deficit deglutitori ricoverati in area medica, da avviare eventualmente ad un percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo.

Risultati: i dati preliminari sono incoraggianti, concordi con i dati in letteratura nell'evidenziare l'alta incidenza di presbifagia nei pazienti ospedalizzati. L'introduzione di tale scheda si è dimostrata uno strumento valido, ben accolto dal personale sanitario per attivare precocemente un percorso condiviso per i pazienti disfagici. Emerge tuttavia la necessità di incrementare l'attenzione e la sensibilità ad una eventuale presbifagia latente.

La promozione dell'autonomia del paziente neurologico ed educazione del caregiver

Maria Pia Pastorelli (Grosseto)

In questa presentazione analizziamo l'importanza del recupero dell'*autonomia* per il p.te con danno neurologico, non solo come capacità di provvedere a sé stessi (autosufficienza) ma come acquisizione di nuove competenze di autodeterminazione, progettazione e pianificazione, partendo dai semplici gesti di vita quotidiana.

Il trattamento dell'autonomia, dopo un evento ischemico, è legato alla possibilità di creare, nel limite della disabilità, nuove opportunità, nuovi apprendimenti. E unire nuove intenzioni a nuove azioni.

Importante a questo fine coinvolgere nel progetto riabilitativo la famiglia (caregiver) per garantire la continuità del trattamento al rientro a domicilio.

L'educatore professionale in tal senso fa da ponte e facilitatore delle funzionalità residue, stimolando la persona a rendersi quanto più possibile protagonista del suo recupero.



S7.

NEUROPATIE PERIFERICHE: DISEASE MODIFYING TREATMENT E TERAPIE SINTOMATICHE

Meccanismi patogenetici e diagnosi delle neuropatie periferiche autoimmuni

Livia Pasquali (Pisa)

Le neuropatie periferiche autoimmuni comprendono sindromi specifiche che hanno in comune caratteristiche cliniche, elettrofisiologiche e sierologiche. Esse possono essere divise in due gruppi, quelle primitive, quali la sindrome di Guillain-Barré e la poliradicoloneuropatia infiammatoria cronica demielinizzante e quelle associate ad una patologia sottostante autoimmune o infettiva. La sindrome di Guillain-Barré comprende la forma classica, cioè la poliradicolopatia acuta demielinizzante, e alcune varianti, tra cui quella assonale motoria e sensitiva, assonale motoria, autonoma, sensitiva, la sindrome di Miller Fisher. Nell'ambito delle neuropatie croniche autoimmuni, oltre alla forma classica, la poliradicoloneuropatia cronica demielinizzante, esistono varianti quali la neuropatia multifocale motoria, la neuropatia multifocale sensitiva, la neuropatia distale simmetrica e quella associata a gammopatia monoclonale. Sul piano clinico, le neuropatie autoimmuni si manifestano quando si esaurisce la tolleranza verso gli antigeni della mielina o degli assoni. Sebbene i meccanismi patogenetici non siano ad oggi completamente chiari, nelle varie forme cliniche di neuropatie autoimmuni, gli studi di immunologia molecolare sugli anticorpi circolanti e sulle cellule T autoreattive indicano che sia i fattori umorali, sia quelli cellulari svolgono un ruolo fondamentale nel determinare tali patologie. Nonostante la presenza della barriera sangue-nervo, infatti, sia gli anticorpi, sia le componenti cellulari del sistema immunitario possono aggredire i nervi a livello degli assoni o della mielina. La presenza di anticorpi diretti contro proteine nodali, paranodali e della mielina, che rappresentano target antigenici, è stata rilevata in alcune forme di neuropatie autoimmuni. In particolare, anticorpi contro la glicoproteina associata alla mielina e contro diversi antigeni si associano significativamente a specifiche neuropatie autoimmuni. Tra queste, la sindrome di Miller-Fisher si associa alla presenza di anticorpi anti-GQ1b, la neuropatia motoria multifocale a quella di anticorpi anti-GM1, mentre la neuropatia distale simmetrica acquisita agli anticorpi anti-MAG. La recente identificazione di anticorpi diretti contro proteine nodali e paranodali, quali la contattina e la neuro fascina, ha permesso l'introduzione di un nuovo concetto, le "nodonopatie", nelle quali l'attacco immuno-mediato rimane confinato alla regione nodale. Tali maggiori conoscenze sui meccanismi di immunologia molecolare possono, peraltro, contribuire a supportare la diagnosi, che appare difficoltosa per la presenza di segni e sintomi comuni nelle diverse forme cliniche di neuropatie autoimmuni. La diagnosi pertanto si avvale, primariamente, di studi elettrofisiologici, che svolgono un ruolo fondamentale, di indagini sierologiche per il dosaggio di biomarcatori e, talvolta, di campioni patologici che, mediante l'utilizzo di marcatori di autoimmunità, possono essere di ulteriore aiuto. L'identificazione di biomarcatori specifici tende ad assumere sempre maggiore importanza anche ai fini terapeutici, in particolare, per le terapie immunologiche in fase di sviluppo che prevedono, ad esempio, l'impiego di anticorpi monoclonali.

Terapie delle neuropatie periferiche autoimmuni

Sabrina Matà (Firenze)

Una considerevole mole di studi sperimentali e di dati clinici hanno dimostrato una patogenesi

immuno-mediata per una serie di neuropatie periferiche. Attualmente si ritiene che meccanismi autoimmuni sia di tipo cellulo-mediato che umorali, costituite da risposte autoanticorpali specifiche per molecole delle cellule di Schwann, della mielina compatta o per antigeni nodali, agiscono in maniera concertata dando luogo ad una risposta immune aberrante in grado di danneggiare i nervi periferici. Parallelamente alla crescita delle nostre conoscenze sui meccanismi patogenetici si è andata ampliando la categoria nosologica delle neuropatie infiammatorie, per includere, oltre alle forme classiche di poliradicoloneuropatia cronica demielinizzante, sia acuta (AIDP) che cronica (CIDP), specifiche forme associate a reattività verso singoli autoantigeni noti, come la glicoproteina associata alla mielina (MAG), i gangliosidi (in particolare GM1, GD1b, GQ1b), i sulfatidi e la neurofascina, senza considerare le neuropatie facenti parte di più complessi quadri disimmuni, come la sindrome di Sjogren e le vasculiti. Di pari passo la conoscenza delle possibili strategie terapeutiche si è andata nutrendo, attraverso prove cliniche coronate da successo o svelatesi infruttuose, di nuovi paradigmi, anche grazie alla scoperta di farmaci altamente specifici per singole fasi della risposta immune coinvolta. La difficoltà maggiore nel tentativo di creare una sistematica relativa al trattamento delle neuropatie disimmuni sta nella loro eterogeneità patogenetica e, ancor più, nella variabilità clinica entro ciascuna variante che dipende, oltre che dal singolo elemento fenotipico clinicamente quantificabile, anche dalla variabile soggettiva di chi, affetto da neuropatia, si trovi a dover ridimensionare, in un modo o nell'altro, le proprie aspettative e a far fronte ad un processo di adattamento a nuovi stili di vita.

Neuropatie periferiche dolorose: inquadramento clinico e diagnostico

Tommaso Bocci (Pisa)

Le Neuropatie dolorose ("Painful Neuropathies") costituiscono un eterogeneo gruppo di patologie, congenite e non, caratterizzate da un coinvolgimento selettivo delle piccole fibre mieliniche di tipo A-delta ed amieliniche di tipo C. La loro incidenza nel nostro Paese è pari a circa 12 nuovi casi all'anno ogni 100000 abitanti e clinicamente si associano ad allodinia, iperalgesia e perdita della sensibilità puntoria e della discriminazione termica. L'eziologia è estremamente variabile, non sempre chiaramente identificabile, e comprende sia patologie sistemiche acquisite, quali il Diabete Mellito e la sarcoidosi, sia forme geneticamente determinate, come la Malattia di Fabry ed alcune più rare canalopatie per i canali del sodio voltaggio-dipendenti; in più della metà dei casi, tuttavia, la causa è destinata a rimanere criptogenetica. La loro diagnosi è resa sovente difficoltosa tanto dalla peculiare eterogeneità eziopatogenetica, quanto dall'essere particolarmente sfuggenti all'indagine elettrofisiologica tradizionale. Nel corso degli ultimi anni, sono state messe a punto numerose metodiche di indagine, quali la biopsia cutanea, l'ecografia neuromuscolare, lo studio del periodo silente cutaneo ed i Potenziali Evocati Nocicettivi da Stimolo Laser ("Laser Evoked Potentials", LEPs), rivolte ad una sempre più accurata diagnosi ed ad una migliore definizione nosologica. La biopsia cutanea, se da un lato costituisce la metodica più sensibile, dall'altro non chiarisce del tutto la natura organica del dolore; infatti, una denervazione epidermica completa è reperibile sia nei pazienti con dolore neuropatico persistente sia in quelli con perdita delle sensibilità termodolorifiche, potendo la perdita fibrale rappresentare pertanto un generico indicatore di neuropatia piuttosto che costituire uno specifica base causativa del dolore stesso. I Potenziali Evocati Laser risultano molto più specifici nella diagnosi e consentono altresì di distinguere le neuropatie dolorose dalle forme di natura squisitamente psicogena; in queste ultime, infatti, i LEPs mostrano reperti tipici, quali un paradossale incremento di ampiezza delle risposte evocate corticali stimolando il lato lesso rispetto al controlaterale, nonché la comparsa di specifiche risposte tardive (P3b) stretta-



mente correlate a fenomeni di aspettativa ed anticipazione cognitiva dello stimolo nocicettivo.

Terapie sintomatiche: ruolo degli oppioidi e dei cannabinoidi

Federica Ginanneschi (Siena)

Nelle neuropatie periferiche l'approccio al dolore neuropatico rimane spesso deludente, dato che la miglior conoscenza dei meccanismi patofisiologici non si è poi tradotta in un miglioramento delle terapie mirate, il miglior risultato della terapia sintomatica è alla fine solo quello di ridurre l'intensità del dolore del 50% nel 50% dei pazienti, le comorbidità sono un fattore complicante. Nonostante gli oppioidi siano risultati assolutamente efficaci sulla riduzione del dolore neuropatico "periferico" nei vari trial clinici, allo stato attuale, la mancanza di studi controllati su lunghe distanze di tempo e di informazioni circa lo sviluppo di tolleranza ed abuso, ne limitano il loro utilizzo come farmaci di prima scelta nel dolore da lesione nervosa periferica. Al confronto tra le linee guida sul dolore neuropatico europee (EFNS) e mondiali (IASP), gli oppioidi sono considerati farmaci di seconda linea, tuttavia la IASP ne propone per la prima volta l'utilizzo come farmaci di prima scelta in alcune condizioni: nei casi dolore improvviso e di alta intensità in cui si presume un trattamento occasionale, e nei casi di trattamento iniziale di dolore neuropatico severo, per permettere al farmaco di prima linea di iniziare ad agire.

Per ciò che concerne la cannabis, la mancanza di studi randomizzati controllati sul dolore neuropatico "periferico" è ancora più evidente che per gli oppioidi, limitandone l'utilizzo. Fa eccezione la neuropatia da AIDS, in cui viene dimostrato un livello di evidenza A per la Cannabis in forma di sigaretta da fumare.

S8.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN – SINC (Società Italiana di Neurofisiologia Clinica)

Il contributo della stimolazione transcranica alle neuroscienze: una riflessione

Massimo Cincotta (Firenze)

Nel 1985, Barker e coll. dimostrarono che la stimolazione transcranica indolore della corteccia cerebrale nell'essere umano cosciente può essere ottenuta mediante il piccolo campo elettrico indotto da un campo magnetico variabile nel tempo, il quale a sua volta è prodotto dal passaggio di una corrente di alta intensità attraverso una spirale metallica isolata posta sullo scalpo. Poiché il campo magnetico non è attenuato in modo rilevante dallo scalpo e dal cranio, la corrente elettrica indotta è in grado di attivare gli elementi neuronali superficiali. Inizialmente la stimolazione magnetica transcranica (transcranial magnetic stimulation, TMS) è stata utilizzata per la valutazione funzionale delle vie motorie corticospinali nel soggetto sano e in condizioni patologiche e questa è tuttora la sua principale applicazione clinica. In seguito la metodica si è affermata anche nello studio non invasivo di numerose funzioni della corteccia cerebrale. In particolare, la TMS consente di misurare variabili distinte che riflettono meccanismi eccitatori ed inibitori della corteccia motoria primaria e possono essere modificate da processi fisiopatologici e da farmaci attivi sul SNC. Inoltre la TMS focale si è rivelata utile nel valutare la funzione di altre aree corticali, fornendo informazioni complementari a quelle ottenute con metodiche di neuroimaging funzionale. La TMS può infatti interferire con



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

l'attività organizzata di una determinata area corticale, così da verificare se e quando la regione stimolata è necessaria all'esecuzione del compito. Lo sviluppo tecnologico ha poi reso possibile lo studio delle connessioni cortico-corticali mediante la registrazione delle risposte EEG alla TMS. Ne derivano notevoli potenzialità in ambito neurologico e neuropsicologico, per la possibilità di studiare funzioni superiori quali la percezione, il linguaggio e la memoria, così come la neuroplasticità indotta da lesioni cerebrali o dall'apprendimento. Infine, treni di stimoli magnetici regolarmente ripetuti possono modulare l'eccitabilità delle reti neuronali corticali e ciò ha aperto prospettive terapeutiche in alcune patologie neuropsichiatriche. Più recentemente la stimolazione transcranica con corrente diretta e altre modalità di stimolazione elettrica a bassa intensità sono state ampiamente utilizzate come tecniche di neuromodulazione. Scopo della relazione è una riflessione critica sulle potenzialità e i limiti di queste metodiche di stimolazione cerebrale non invasiva.

La neurofisiologia clinica nelle unità per "grave cerebrolesione acquisita"

Antonello Grippo (Firenze)

I continui progressi nel trattamento della fase acuta e cronica dei pazienti con grave cerebrolesione acquisita (GCA) hanno aumentato il numero dei pazienti che sopravvivono ad uno stato di coma, ma persistono in condizioni di assente o bassa responsività protratta. La valutazione Clinica di pazienti con Disordini della Coscienza (DdC) dovrebbe prevedere un approccio multimodale sia clinico che strumentale, possibilmente con metodiche standard, eseguibili al letto del malato ed eventualmente ripetibili nel tempo. Vi è ormai accordo condiviso sull'utilizzo della Coma Recovery Scale Revised (CRS-R) per valutazione dei pazienti con DdC. Le risposte comportamentali di questi pazienti però possono essere limitate sia in afferenza (input sensoriale) che in efferenza (output motorio) a causa sia della lesione primaria (ischemica, emorragica etc) sia delle complicanze secondarie (Neuromiopia del paziente critico). Le metodiche Neurofisiologiche, considerate nel loro insieme (EEG, Potenziali Evocati, EMG), possono costituire una utile integrazione alla valutazione clinica eseguita mediante CRS-R: a) documentando in modo obiettivo, in pazienti non responsivi, eventuali deficit di afferenza/efferenza b) individuando la patogenesi di una ridotta responsività (Stato epilettico non Convulsivo; incremento delle dimensioni dell'Idrocefalo) c) indicando discrepanze fra l'apparente stato clinico ed il reale stato funzionale corticale d) fornendo dati sulla prognosi sia sul recupero dello stato di coscienza sia sul recupero motorio e funzionale.

Valutazione neurofisiologica del pavimento pelvico: come, quando, perché

Giuseppe de Scisciolo (Firenze)

L'inquadramento nosografico di una disfunzione genito-urinaria e/o colon-rettale richiede sempre un complesso iter diagnostico che comprende sia un'accurata raccolta anamnestica, sia un completo esame obiettivo, a cui far seguire una batteria di test, finalizzati a fornire una valutazione del quadro ormonale, vascolare, urologico, neurologico, ginecologico, psichico del soggetto.

Le patologie che ci troviamo ad esaminare possono coinvolgere sia il sistema nervoso centrale (processi infiammatori, tumorali, vascolari, traumi, etc a livello midollare o, più sporadicamente, sovramidollare), sia il sistema nervoso periferico. Queste ultime rappresentano nella nostra esperienza, le cause più frequenti di disfunzione genito-urinaria per cui i pazienti giungono alla nostra osservazione. In quest'ultimo gruppo comprendiamo le disfunzioni da causa

neurologica nota (ad es. ernie discali espulse, patologie della cauda, fratture del bacino, con coinvolgimento di strutture nervose, etc), quelle da complicanze post-chirurgiche della regione pelvica, i deficit della continenza urinaria e/o anale, deficit di erezione e/o eiaculazione ed altre cause (in particolare quadri algici più o meno focali del piano pelvico di natura non ben definita).

Di fronte ad un paziente che presenta una disfunzione dell'area sacrale, possiamo eseguire, da un punto di vista neurofisiologico, un'ampia batteria di esami tra cui:

1. BIOTISEMETRIA PENIENA + DETERMINAZIONE DELLA SOGLIA TERMICA
2. EMG MUSCOLATURA PERINEALE
3. EMG DEI CORPI CAVERNOSI
4. VCS DEL NERVO DORSALE DEL PENE
5. RIFLESSI SACRALI (pudendo-bulbo cavernoso, pudendo-anale, etc)
6. TEMPO DI LATENZA TERMINALE MOTORIA DEL N. PUDENDO
7. RISPOSTA SIMPATICO CUTANEA (SSR)
8. POTENZIALI EVOCATI SENSITIVI (PES)
9. POTENZIALI EVOCATI MOTORI (PEM)

Dal 2000 ad oggi (febbraio 2017) sono stati esaminati, per una valutazione strumentale della funzionalità del plesso pudendo, più di 3000 pazienti. Nel nostro laboratorio, la strategia di valutazione è cambiata negli ultimissimi anni. Infatti, l'esecuzione rigida di una determinata batteria di esami è stata sostituita da una strategia in cui la scelta degli esami varia da caso a caso, in funzione della patologia e del quesito clinico, pur rimanendo alcuni esami (2, 5, 7, 8) di routine, ovvero effettuati in tutti i pazienti.

A nostro avviso un'accurata valutazione neurofisiologica dell'area sacrale, associata alle altre indagini diagnostiche, permette un più corretto inquadramento delle disfunzioni del pavimento pelvico, fornendo anche una più accurata valutazione della funzionalità residua, ai fini di una più corretta scelta terapeutica e riabilitativa.

Inoltre ricordiamo l'utilità dello studio neurofisiologico in corso di neuromodulazione sacrale e/o del n. pudendo: nelle prime fasi, per la selezione del paziente e del lato da stimolare; successivamente, sia per la possibilità di ottimizzare la terapia attraverso l'impostazione guidata dei parametri di stimolazione sia per monitorare nel tempo l'efficacia del trattamento.

Ecografia del nervo e del muscolo

Elisabetta Molesti (Grosseto)

Nonostante la loro apparente diversa embriogenesi, sempre più la Neurofisiologia elettrodiagnostica e l'Ecografia neuromuscolare si ritrovano spesso a cooperare.

Il tempo infatti sta dimostrando come tale incontro di metodiche, in un primo momento vissuto reciprocamente come "intrusione", diventi sempre più imprescindibile e informativo.

Mirando ad una diagnosi di ambito neuromuscolare sempre più precoce, sensibile e specifica, infatti, se da un lato lo studio ENG-EMG consente una valutazione funzionale di nervo e di muscolo a spese di una invasività non sempre ben tollerata dal paziente, l'ultrasonologia aggiunge la possibilità di eseguire una valutazione morfostrutturale, anche con alta risoluzione spaziale e temporale, a fronte di bassi costi e di scarsa invasività.

Anche in questo caso, quindi, come spesso succede in ambito medico, l'integrazione recipro-



ca tra due metodiche non si limita a restituire una semplice somma, bensì una sinergia che ne amplifica esponenzialmente vantaggi e prospettive.

S9.

NEURORADIOLOGIA DIAGNOSTICA

L'ictus cerebrale in età pediatrica

Stefania Galassi (Grosseto)

Lo stroke in età pediatrica a differenza di quanto avviene nell'età adulta è spesso soggetto a notevoli ritardi diagnostici. Nel primo studio di popolazione sullo stroke infantile (Schoenberg, 1978) l'incidenza dello stroke di ogni tipo risultava essere di 2.52 per 100.000 bambini. Attualmente l'incidenza di eventi cerebrovascolari risulta molto più alta in questa fascia di età. La malattia cerebrovascolare è la decima causa di morte nella fascia di età dai 5 ai 24 anni. Benché la mortalità sia 1/3 rispetto a quella dell'adulto, la morbilità è elevata: il 50% dei neonati ed il 65% dei bambini di età superiore ad 1 mese presenta esiti motori come conseguenza di stroke; il 60% di bambini che hanno avuto uno stroke in età neonatale presenta deficit cognitivi. L'incidenza attualmente è di **13/100.000** per anno nei bambini di età superiore a 1 mese; è maggiore nei neonati (**25-40/100.000** nascite) ed è ancora più elevata nei neonati pretermine (**100/100.000** nascite). La presentazione clinica varia a seconda dell'età, delle cause sottostanti e della sede.

Nello stroke ischemico i sintomi d'esordio sono rappresentati più frequentemente da emiplegia e crisi epilettiche mentre in quello emorragico da cefalea e da vomito. Le cause di stroke nei bambini si sono modificate nel corso del tempo. La meningite batterica ha rappresentato una causa importante di stroke ischemico mentre al momento le cause più comuni sono rappresentate da malformazioni cardiache, disturbi ematologici, vasculopatie e infezioni virali. Nonostante ciò, in più di un terzo dei casi la patogenesi dell'ictus infantile risulta misconosciuta. Le attuali raccomandazioni per la prevenzione e la gestione dell'ictus nell'infanzia sono basate sugli studi effettuati su soggetti adulti, trial non randomizzati o su esperienze aneddotiche. Per quanto riguarda la terapia la trombolisi endovenosa non è al momento approvata in età pediatrica in quanto i pazienti con ictus ed età inferiore ai 18 anni sono stati esclusi dagli studi. La trombolisi endovenosa potrebbe essere considerata nel bambino più grande in età adolescenziale che rientra nei criteri di eleggibilità dell'adulto, all'interno delle linee guida previste per l'adulto ed in centri che dispongono di un percorso per la trombolisi e di uno stroke team pediatrico. La mancanza di dosaggi codificati del trombolitico endovenoso ed intra-arterioso nel bambino rappresenta un vantaggio teorico della trombectomia meccanica soprattutto nel bambino più piccolo.

S10.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN – SIP (Società Italiana di Psichiatria)

Correlati neurobiologici della compromissione cognitiva nel disturbo bipolare

Nadia Magnani (Grosseto)

Il disturbo bipolare si associa sia a una significativa riduzione dell'aspettativa di vita, sia a



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

un'importante riduzione della qualità della vita, in termini di compromissione funzionale e sociale. In questo contesto, una delle espressioni fenomeniche del disturbo bipolare che ha maggiore impatto sull'outcome funzionale, è rappresentata dai disturbi cognitivi.

Le compromissioni cognitive sono presenti anche nelle fasi eutimiche e riguardano specifici domini quali le funzioni attentive, la velocità di processazione delle informazioni, le funzioni esecutive, la memoria verbale, la working memory, la cognizione sociale. Tale compromissione cognitiva presenta un pattern analogo, ma solitamente meno grave, rispetto alla schizofrenia, anche se poi nei disturbi bipolari si osservano sottogruppi con livelli di compromissione cognitiva molto differente.

In alcuni casi i deficit cognitivi sono presenti fin dall'esordio e nei sottogruppi con maggiore compromissione cognitiva, l'outcome è peggiore. Recenti studi evidenziano inoltre che deficit in specifici domini cognitivi, sono presenti anche in alcuni soggetti a rischio di sviluppare disturbo bipolare e nei familiari.

Numerosi studi evidenziano inoltre deficit cognitivi negli anziani affetti da disturbi bipolari e maggior rischio di demenza, evidenza che non sembra correlarsi ad una peculiare evolutività del disturbo (1), ma piuttosto ad una somma di fattori di rischio quali psicofarmaci, fattori di smetabolici, uso di alcol e droghe.

In generale si osserva comunque un'evidente correlazione tra compromissione cognitiva e importanti fattori di outcome, quali il percorso educativo-scolastico o il raggiungimento/mantenimento del livello di occupazione, dove il fattore cognitivo sembra incidere ancor più della gravità dei sintomi affettivi (2). Una particolare correlazione si osserva tra compromissione della cognizione sociale e outcome funzionale. La "competenza sociale" acquisisce un ruolo ancora più centrale nelle situazioni di esordio precoce, dove un disturbo dello sviluppo "relazionale" e sociale può compromettere pesantemente il funzionamento e l'acquisizione di ruoli appropriati negli adolescenti e nei giovani adulti.

Inoltre il grado di compromissione cognitiva, unitamente a vari altri fattori (tra cui la giovane età, l'uso di sostanze, lo scarso insight, ecc), correla con la ridotta compliance al trattamento farmacologico, che costituisce un problema centrale nella gestione dei disturbi bipolari, con tassi medi di aderenza al trattamento che, secondo alcuni studi (3), si aggirano intorno al 40%. La compromissione di specifici domini cognitivi influenza inoltre la risposta a specifici interventi non farmacologici, centrati su psicoeducazione e potenziamento delle strategie di coping.

Queste evidenze giustificano un'attenzione della ricerca per il substrato neurobiologico di tale compromissione cognitiva, per interventi terapeutici centrati sul potenziamento del pattern cognitivo (es. cognitive remediation) e per lo sviluppo di nuovi farmaci con possibili effetti "protettivi" sulle funzioni cognitive.

Le basi neurobiologiche del disturbo del controllo degli impulsi

Enrico Grassi (Prato)

I disturbi del controllo degli impulsi (ICDs), quali il gioco d'azzardo, lo shopping compulsivo, l'ipersessualità, l'iperfagia, rappresentano una complicità sempre più seria ed in crescente aumento della terapia dopaminergica sostitutiva nella malattia di Parkinson.

La dopamina gioca un ruolo cruciale nella mediazione della ricompensa e nei comportamenti di rinforzo, in particolare nell'ambito dei circuiti meso-cortico-limbici. Le regioni cerebrali maggiormente coinvolte nello sviluppo degli ICDs includono: 1) le regioni ventro-mediale e

orbito-frontale della corteccia prefrontale, che sono coinvolte nella pianificazione e nella decisione; 2) lo striato ventrale (specialmente il nucleo accumbens), che è cruciale nel sistema della ricompensa; e 3) l'amigdala, che è coinvolta nelle risposte. Alterazioni nella circuitria cortico-striato-talamo-corticale sono alla base dello sviluppo degli ICDs.

Lettura magistrale

Genetica dell'epilessia

Amedeo Bianchi (Arezzo)

La ricerca genetica rappresenta una frontiera di studio altamente promettente nelle epilessie, in particolare nelle forme geneticamente determinate che rappresentano oltre il 30% tra tutte le forme di epilessia. Le alterazioni genomiche vanno dalle modificazioni strutturali dei cromosomi, agli arrangiamenti submicroscopici con perdita o duplicazioni di piccole parti dei cromosomi fino alle mutazioni di singole nucleotidi del DNA. E' quindi comprensibile che tra le epilessie genetiche abbiamo forme clinicamente gravi, con talora presenza di un danno cerebrale malformativo o metabolico-strutturale e forme più benigne causate solo da una modificazione funzionale elettroionica delle attività cerebrali.

Prima dell'avvento della rivoluzione molecolare la precedente ricerca di genetica clinica con gli studi sui gemelli con epilessia e sulle famiglie con più membri affetti da epilessia avevano permesso di determinare il rischio individuale a sviluppare crisi epilettiche e di individuare peculiari famiglie con casi di epilessia su più generazioni, secondo un modello di trasmissione genetica mendeliana. La raccolta di ampie famiglie multigenerazionali aveva non solo permesso di delineare nuove forme cliniche di epilessia, ma aveva anche consentito alla ricerca genetica di individuare le prime mutazioni specifiche codificanti in particolare per i canali ionici, consentendo di definire queste forme di epilessia come Canalopatie.

Negli ultimi anni stiamo assistendo a sempre nuovi progressi tecnologici nella ricerca genetica ed attualmente abbiamo la possibilità di poter individuare piccole anomalie cromosomiche (ArrayCGH) e di effettuare una analisi sequenziale del DNA per individuare singole mutazioni (Next Generation Sequencing) analizzando o l'intero genoma (whole genome sequencing) o a parte del genoma che codifica per le proteine (whole exome sequencing).

Al momento sono state scoperte oltre 50 mutazioni geniche implicate nelle diverse forme di epilessia, a trasmissione mendeliana o con nuove mutazioni-malattia, causative sia di forme di epilessia severa quali le encefalopatie epilettiche e le epilessie miocloniche progressive, sia di forme clinicamente più lievi quali le epilessie idiopatiche.

La individuazione delle numerose mutazioni geniche ha permesso di costruire dei pannelli diagnostici contenenti i diversi geni-malattia mutati nelle diverse forme di epilessia. Questo nuovo strumento diagnostico insieme alla possibilità di utilizzare le altre tecnologie è sicuramente prezioso per poter individuare nel singolo caso la presenza o meno di singole mutazioni e questo è importante non solo sul piano diagnostico, ma anche per le utili informazioni che può fornire per una corretta terapia (medicina di precisione) ed in futuro per la nuova frontiera di terapia genica (Gene Editing – CRISPR/Cas9).

Tuttavia queste nuove metodiche diagnostiche debbono essere utilizzate in modo corretto per potere adeguatamente interpretare i risultati del test, spesso non conclusivi e talora scarsamente definiti. Proprio per superare i limiti di queste nuove metodiche diagnostiche la Commissione Genetica della Lega Italiana contro l'Epilessia ha approntato uno specifico Percorso Diagnostico relativo al Testing Genetico nelle Epilessie, finalizzato ad indicare il corretto



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

comportamento da seguire nella richiesta dei diversi test genetici che attualmente abbiamo a disposizione.

Concludendo possiamo affermare che il livello avanzato di analisi delle nuove tecnologie genetiche aprirà sicuramente la strada nei prossimi anni a nuove conoscenze anche nelle forme più comuni di epilessie idiopatiche, dove finora abbiamo risultati deludenti e non conclusivi, dovuti alla loro specifica modalità di trasmissione genetica complessa, dove ai numerosi fattori genetici individuali in interazione tra loro, vengono a concorrere anche fattori ambientali ed epigenetici.

III SESSIONE

TERAPIE INNOVATIVE IN NEUROLOGIA

Nuove terapie per la sclerosi multipla

Mario Falcini (Prato)

Per la terapia della Sclerosi Multipla (SM) disponiamo oggi di un armamentario di farmaci modificanti la malattia (DMD) già più fornito di quanto non lo fosse solo pochi anni fa. Tuttavia è attesa per i prossimi mesi la decisione delle autorità regolatorie sull'introduzione e le indicazioni di altri DM sia per la SM in forma Relapsing (SMr) che per la forma Progressiva (SMp). In quest'ultimo caso si tratterebbe di dare una risposta al negletto bisogno terapeutico delle persone con SMp. L'attesa è sia per farmaci monoclonali (anti CD20 e antirecettore CD25 della IL2) che con il loro preciso meccanismo d'azione hanno indicato nuove vie per aggredire la malattia, a somministrazione mensile o semestrale, sia per farmaci ad azione "classicamente" citossica sui linfociti ma molto prolungata nel tempo, con somministrazione di solo pochi giorni all'anno. Si porrà così la scelta, sia all'inizio sia nei momenti successivi della storia della malattia, fra una azione immunitaria mirata e potenzialmente reversibile nel volgere di alcune settimane o mesi, verso una azione prolungata e reversibile solo in un anno o più. L'uso di un farmaco non sarà solo giudicata in base ai parametri di efficacia nel ridurre le relapse e l'attività infiammatoria in RM, sul rallentamento dell'atrofia cerebrale, sintetizzati dal migliore punteggio NEDA (No Evidence of Disease Activity) e dalla quota di persone libere da attività di malattia, propri di ciascuna DMD ma anche sulla possibile sequenza in cui disporlo nel tempo, in un algoritmo sempre più affollato. I paradigmi di efficacia, non disgiunti dalla sicurezza, in particolare verso infezioni e neoplasie, richiedono oggi più che mai un accurato monitoraggio clinico e laboratoristico/strumentale, una (forse più) accurata identificazione dei caratteri e dei tempi della malattia di ciascun paziente. Una nuova alleanza terapeutica che impone sempre più al neurologo che si occupa di SM e alle persone con SM una crescita culturale da fare assieme. I nuovi scenari di impegno di tempo e risorse metteranno alla prova la tenuta dei centri SM e la loro collaborazione (test della Kobayashi Maru).

Innovazioni terapeutiche nell'epilessia

Eleonora Rosati (Prato)

Nonostante l'ampia gamma di farmaci antiepilettici disponibili oggi, dei quali più di 20 considerati di seconda generazione ed entrati in commercio nelle ultime tre decadi, circa un terzo dei pazienti affetti da epilessia rimangono ad oggi farmaco resistenti. Questo è il motivo per cui lo sviluppo di farmaci ancora più nuovi e più efficaci rimane una priorità della ricerca



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

scientifico nel campo dell'epilessia. Tra gli ultimi farmaci antiepilettici scoperti, alcuni mostrano un meccanismo d'azione del tutto peculiare, agendo su target recettoriali o intracellulari diversi da quelli che accomunano la maggior parte dei farmaci antiepilettici di prima e seconda generazione o mostrando una innovativa modalità d'interazione con il sito d'azione. Per tale motivo essi sembrano essere promettenti poichè potenzialmente più efficaci in una parte delle epilessie attualmente farmaco resistenti. Tra essi sono da citare il Perampanel ed il Brivaracetam ed i derivati dei cannabinoidi. Alcuni di questi farmaci sono già in commercio ed altri già approvati lo saranno a breve; per altri ancora sono già disponibili dati clinici preliminari che ne suggeriscono l'utilità in una varietà di sindromi epilettiche incluse alcune condizioni fino ad oggi orfane e trascurate.

Uso della tossina botulinica nella malattia di Parkinson e nei parkinsonismi

Maria Briccoli Bati (Prato)

Nella malattia di Parkinson e nei Parkinsonismi alcuni sintomi definiti "orfani" in quanto non rispondono alle tradizionali terapie farmacologiche, beneficiano delle infiltrazioni con tossina botulinica (BTX). La BTX agisce riducendo le contrazioni muscolari involontarie eccessive (distonie degli arti, aprassia palpebrale), attenuando il dolore (distonie dolorose), modulando le contrazioni involontarie con alterata coordinazione (disfagia, disfonia, stipsi, stridore laringeo) e riducendo la produzione ghiandolare salivare (scialorrea).

Riportiamo la casistica del nostro centro dove, i pazienti parkinsoniani con sintomi non rispondenti alla terapia farmacologica dopaminergica, trovano abitualmente indicazione al trattamento infiltrativo locale con BTX.

IV SESSIONE

LE NEUROSCIENZE NELLA NUOVA ORGANIZZAZIONE SANITARIA DELLA REGIONE TOSCANA (II Parte) – LE RETI ASSISTENZIALI NEUROLOGICHE E I PROGETTI REGIONALI IN AREA VASTA TEMATICA NAZIONALE DELLE SEZIONI REGIONALI SIN

Ictus cerebrale

Pasquale Palumbo (Prato)

La riforma regionale del SSR della Toscana, LR n° 84 del 28 dic 2015, ha modificato la LR 40/2005 e configura un nuovo quadro organizzativo caratterizzato da un profondo cambiamento strutturale che spinge il sistema verso una maggiore condivisione tra equipe e territori diversi e la realizzazione di reti cliniche integrate nell'ambito dell'area vasta.

In questo scenario, i professionisti stanno partecipando alla realizzazione delle reti cliniche, interpretando la riorganizzazione come un'opportunità per implementare servizi in grado di rispondere sempre meglio ai bisogni del paziente.

Il quadro normativo della rete ictus toscana fa riferimento al P.S.S.I.R. 2013-2015 2.3.1.2 Un esempio per tutti: il percorso ictus, alla delibera RT n° 1186 del 15.12.2014 Indirizzi alle Aziende Sanitarie Toscane: Prime Linee di indirizzo alle Aziende per la realizzazione della rete "Ictus", al Decreto RT n° 1265 del 17.03.2015 "Prime linee di indirizzo alle Aziende per la realizzazione della rete Ictus: ed alla Delibera RT n° 1327 del 29.12.2015 Integrazione alla



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

deliberazione G.R.T. n. 62/2004 relativa all'individuazione dei Centri autorizzati per il trattamento dell'Ictus con "Actilyse".

Ma le delibere RT 1378 e 1380 del 27 dic 2016 hanno sancito l'organizzazione della rete tempo dipendente fornendo le prime linee di indirizzo.

L'architettura della rete ictus della Regione Toscana è suddivisa nelle tre aree vaste, all'interno delle quali operano le aziende sanitarie ospedaliero universitarie e le aziende sanitarie territoriali.

Vengono presentati i dati di attività degli ultimi anni con particolare riferimento al numero di trombolisi effettuate, il volume dei ricoveri e la mortalità, da cui emerge che la Toscana ottiene buoni risultati nel panorama nazionale.

La rete toscana per svilupparsi ulteriormente dovrà dotarsi di strumenti in grado di migliorare l'efficienza e l'efficacia dei servizi. Per questo sono necessari programmi di formazione e di valutazione sul campo degli indicatori e delle attività svolte.

Inoltre è necessario che la rete ictus si doti di alcuni strumenti organizzativi come l'individuazione, in ciascun nodo, di un referente scientifico ed organizzativo, ma anche di documenti organizzativi condivisi in ciascuna area vasta (PDTA).

Dei 22 centri accreditati alla trombolisi sistemica solo 9 sono neurologici. Da qui la necessità e l'opportunità di condividere con le realtà internistiche e dell'emergenza urgenza, programmi ed azioni comuni.

Il setting di degenza dedicato (Stroke Unit vs Area Stroke) è un ulteriore tema di dibattito e di confronto; infatti, la tendenza è quella di implementare, nell'ospedale per intensità di cura, i setting di degenza misti (subintensiva multidisciplinare) e sono poche le stroke unit neurologiche strutturalmente separate, che eseguono la trombolisi e che fanno guardia h 24 (Firenze Careggi, Siena, Pisa, Lucca, Carrara e Prato).

Inoltre matura sempre più la consapevolezza che il Pronto Soccorso costituisce il setting migliore del trattamento venoso per ridurre il ritardo evitabile e per centralizzare il paziente da sottoporre a trattamento locoregionale (Drip & Ship)

Infine progetti di telemedicina potrebbero, in un contesto di rete, valorizzare la competenza neurologica, soprattutto laddove vi è una presenza h 24.

Malattia di Fabry e altre encefalopatie metaboliche

Michelangelo Mancuso (Pisa)

In questa presentazione verranno analizzate le comuni cause di encefalopatia metabolica su base genetica, con particolare enfasi sulla Malattia di Fabry e la MELAS. Verranno proposti dati di correlazione genotipo-fenotipo, e le indicazioni diagnostiche terapeutiche appropriate.

Simposio Satellite con il contributo educativo non condizionante di Sanofi Genzyme

Esperienze di Real-life con Alemtuzumab e Teriflunomide

Evidenze dalla pratica clinica quotidiana con teriflunomide

Pietro Annovazzi (Milano)

Obiettivo: Scopo di questo report è quello di confermare anche nella pratica clinica quotidiana



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

na i dati di efficacia e sicurezza emersi dai trial registrativi di Teriflunomide (TFU), e di identificare predittori di risposta a TFU.

Metodi: Oltre ad offrire una panoramica sulle principali evidenze internazionali post-marketing, viene presentata una raccolta dati prospettica che ha coinvolto dieci centri SM del Nord Italia. Sono stati inclusi nel database tutti i pazienti trattati con TFU che avessero almeno 6 mesi di follow-up, e ne sono stati raccolti i dati demografici e clinici, e monitorati gli esami di laboratorio.

Risultati: Sono stati arruolati 550 pazienti (66% F) (età media: 46,2 + 9,8 anni; durata media di malattia: 14 + 9,8 anni), con attività di malattia lieve-moderata (Annualized Relapse Rate media (ARR) nei due anni pre-TFU 0,38 + 0,4; EDSS mediano al baseline 2 (range 0-6,5).

112/550 pazienti erano naïve al trattamento, 380/550 erano passati a TFU da farmaci iniettivi (72% per scarsa tollerabilità dell'iniettivo, 28% per inefficacia dell'iniettivo), 58/550 pazienti sono passati a TFU dopo una terapia di seconda linea per perdita di tollerabilità o ragioni di sicurezza. Il follow-up medio è stato di 16 + 12 mesi.

79% dei pazienti sono relapse-free al follow-up. La ARR media al follow-up è scesa a 0,2 + 0,7. Sono emersi come predittori dell'assenza di relapses una ARR basale minore (HR 2,6, 95% CI: 1,6-4,1; $p < 0,001$), l'uso di TFU come prima terapia (HR 2,4; 95% CI: 1,3-4,6; $p = 0,04$) e un minor numero di terapie precedenti (HR 0,7; 95% CI: 0,9-0,4; $p = 0,04$). Nella maggioranza (87%) dei pazienti che passavano a TFU per scarsa tollerabilità dei farmaci iniettivi la ARR è rimasta stabile o si è ridotta rispetto al baseline.

Gli eventi avversi (AE) più frequentemente osservati sono stati diarrea o altri sintomi gastrointestinali (20,2%) ed assottigliamento dei capelli (11,3%). Nella raccolta dati sono stati segnalati sei AE severi (una Pancreatite, un Infarto Miocardico, un Glioblastoma, un Ictus Cerebri, una Polmonite e una Emorragia Subaracnoidea). Un quadro di linfopenia è stato riportato nel 5% dei pazienti (in tutti i pazienti di grado lieve, eccetto in tre casi di grado moderato). Un innalzamento degli indici di funzionalità epatica si è osservato nel 5% dei pazienti.

136/555 pazienti hanno interrotto TFU dopo una media di 9 + 6 mesi: nel (65%) per AE e nel 35% per attività di malattia. Sono emersi come predittori di un'interruzione di TFU una ARR basale più elevata (HR 2,1, 95% CI: 1,2-3,6; $p < 0,003$) e il passaggio a TFU dopo una terapia di seconda linea (HR 1,7, 95% CI: 1,3-2,2; $p < 0,03$).

Conclusioni: Sebbene vadano considerate le limitazioni di uno studio open label, l'analisi di questi dati conferma il profilo di efficacia e tollerabilità di TFU. Tale profilo è massimizzato da un utilizzo precoce di TFU, come agente di prima linea o in alternativa alle terapie iniettive, per una maggiore tollerabilità e aderenza alla terapia.

Letture

Invecchiamento cerebrale e nicchia staminale: nuovi insight da modelli cellulari

Claudia Martini (Pisa)

Data la complessa natura dei processi di invecchiamento e di neurodegenerazione, negli ultimi anni diversi studi fanno ricorso a modelli cellulari che consentano di studiare i diversi aspetti della funzione cellulare e gli effetti di composti considerati nutraceutici e/o terapeutici in modo da avere indicazioni sui loro effetti molecolari specifici. Non va dimenticato che i dati ottenuti vanno poi contestualizzati tenendo conto delle complesse informazioni dell'organismo "in toto" e dagli aspetti specifici di ciascun individuo.

Visti i recenti dati della letteratura internazionale che hanno correlato varie patologie al "benes-



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

sere” delle cellule neuronali, nella relazione vengono presentati dati di recenti lavori scientifici, ottenuti utilizzando sia cellule staminali adulte che neuronali differenziate per indagare l’effetto di trattamenti con agenti nutraceutici e terapeutici sulle principali vie cellulari, che risultano alterate durante la perdita di tale benessere. Le stesse cellule sono state parallelamente anche utilizzate per allestire modelli di invecchiamento neuronale e di neuro-infiammazione in vitro, ed utilizzate per studiare le stesse vie di segnale tipiche del “benessere” neuronale in assenza e in presenza di un pre-trattamento con composti ad azione nutraceutica e terapeutica.

V SESSIONE

EMERGENZE NEUROLOGICHE

Diagnosi e management dell'emorragia cerebrale intraparenchimale

Vitaliano Francesco Muzii (Siena)

L'emorragia intracerebrale spontanea (intracerebral hemorrhage, ICH) rappresenta tuttora un'importante causa di disabilità e mortalità a livello mondiale, nonostante l'evoluzione delle tecniche diagnostiche e terapeutiche, mediche e chirurgiche.

Gli studi osservazionali dimostrano che la maggior parte dei pazienti si presentano con piccole ICH e beneficiano di un buon recupero con cure mediche appropriate, sottolineando l'impatto che queste possono avere su mortalità e morbilità dell'ICH. Inoltre, la rete di primo soccorso ha un ruolo fondamentale e richiede un'integrazione tra servizi di emergenza territoriali, ospedali secondari e terziari, stroke unit, con rapido coinvolgimento del neurologo, neuroradiologo, neurochirurgo e intensivista. In questo contesto, la telemedicina ha un ruolo rilevante per la tempestività e la razionalizzazione dei processi di diagnosi e cura.

La TC è il gold standard per la diagnosi di ICH per la sensibilità, la rapidità e i costi ridotti. L'espansione dell'ematoma nelle prime ore dopo l'esordio è la principale causa di deterioramento e aumenta il rischio di outcome sfavorevole, pertanto l'identificazione dei pazienti a rischio di espansione dell'emorragia è un'importante area di ricerca. L'angio-CT e la CT con contrasto possono identificare i pazienti a rischio per la presenza di spot sign. L'identificazione di malformazioni vascolari o lesioni neoplastiche possono modificare la gestione clinica e la prognosi. In presenza di condizioni di rischio (età < 65 anni, assenza di ipertensione e coagulopatia, emorragia lobare o intraventricolare, ecc.) Angio-CT, RMN ed angiografia digitale possono rivelare cause specifiche di emorragia.

I disturbi emocoagulativi patologici o iatrogeni devono essere tempestivamente riconosciuti e corretti, anche se recentemente è stata ridimensionata l'utilità del concentrato piastrinico e del fattore VIII ricombinante.

Il trattamento chirurgico dell'ICH spontanea è argomento controverso. I vari trials clinici non hanno dimostrato una generale superiorità del trattamento chirurgico rispetto alla sola terapia medica massimale nel migliorare l'outcome. Tuttavia, l'analisi dei sottogruppi sembra indicare un miglior outcome con la chirurgia nei pazienti operati per emorragie lobari superficiali entro 24 ore dall'esordio. Anche se mancano dati conclusivi, le tecniche mini-invasive di evacuazione endoscopica e stereotassica dell'ematoma potrebbero costituire un'alternativa alla craniotomia, con vantaggi rispetto al trattamento medico.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Stato di male epilettico

Filippo Giorgi (Pisa)

In questo contributo verrà presentata una breve carrellata sulle attuali classificazioni dello stato epilettico, specie alla luce della recente classificazione ILAE che tiene conto di vari aspetti, riguardanti in particolare la durata ed i meccanismi alla base dello stesso, importanti in linea teorica per un trattamento il più individualizzato possibile nel singolo paziente. Inoltre verranno brevemente presentate le recenti acquisizioni e linee guida in termini di trattamento di tale emergenza neurologica, oltre ai possibili meccanismi di refrattarietà al trattamento.

Insufficienza respiratoria acuta neuromuscolare

Elena Caldarazzo Ienco (Pisa)

L'insufficienza respiratoria acuta rappresenta una complicanza di molte malattie neuromuscolari.

Quattro sono le componenti che contribuiscono al deficit ventilatorio: l'ipostenia della muscolatura inspiratoria ed espiratoria, la compromissione bulbare e le complicanze del parenchima polmonare.

Il diaframma è il principale muscolo inspiratorio ed è responsabile di più di due terzi del lavoro ventilatorio a riposo; quando la richiesta ventilatoria aumenta vengono reclutati i muscoli inspiratori accessori e si assiste ad un aumento della frequenza respiratoria fino all'esaurimento muscolare con conseguente ipoventilazione alveolare e ipercapnia. L'ipostenia della muscolatura espiratoria causa tosse inefficace, inadeguata capacità di clearance delle vie aeree con sviluppo di atelettasie e rischio di infezioni respiratorie, favorite dalla compromissione bulbare. Oltre a ciò, un importante ruolo può essere rivestito da eventuali comorbilità, come patologie scheletriche, quali scoliosi o deformità della gabbia toracica, malnutrizione, scompenso cardiaco e pregresse infezioni polmonari.

Clinicamente l'insufficienza respiratoria si manifesta, oltre al sintomo principe dispnea, spesso preceduta da ortopnea, anche da tachipnea, tachicardia, utilizzo della muscolatura respiratoria accessoria e respiro paradossale. La dispnea si presenta quando la capacità vitale (VC) di un soggetto si riduce fino a circa 30 mL/Kg, con necessità di intervento di ventilazione meccanica per $VC < 15 \text{ mL/Kg}$. Il sospetto di insufficienza respiratoria viene confermato con l'esecuzione di un'emogasanalisi ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ - $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$).

L'insufficienza ventilatoria acuta può essere manifestazione di scompenso di un deficit restrittivo polmonare pre-esistente in una patologia lentamente progressiva, come nella sclerosi laterale amiotrofica o come nelle distrofie muscolari. In queste patologie l'acuzie può essere il risultato di un esaurimento delle riserve funzionali muscolari, in pazienti spesso già ventilati meccanicamente, oppure può essere secondaria ad inalazione, e può presentarsi sia con dispnea, ma talvolta anche in maniera più subdola con sonnolenza e rallentamento ideomotorio.

L'insufficienza respiratoria può anche complicare patologie della placca neuromuscolare, similmente a quanto accade nelle patologie degenerative; in questo caso, tuttavia, è da escludere, oltre all'ab-ingestis, la presenza di ulteriori fattori scatenanti quali trattamento insufficiente, la sospensione o l'inizio della terapia corticosteroidica ed il concomitante trattamento con farmaci "vietati". Da tenere presente in caso di pazienti con miastenia gravis la diagnosi differenziale tra crisi miastenica e crisi colinergica.

La sindrome di Guillain-Barré rappresenta la causa di insufficienza ventilatoria acuta neuromuscolare di più frequente riscontro. Anche in questo caso può associarsi una importante e



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

rapidamente progressiva disfunzione bulbare.

La decisione del trattamento da eseguire si basa, oltre che dal tipo di patologia neuromuscolare, anche dalla velocità di progressione dei sintomi, dai valori dell'emogasanalisi e dalla concomitante presenza di disfunzione bulbare.

L'utilizzo di metodi di pulizia delle vie aeree, sia manuali che con assistenti meccanici alla tosse, può essere il primo metodo da utilizzare in patologie neuromuscolari note progressive, associati all'utilizzo, o all'eventuale incremento, della ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva.

Tuttavia la ventilazione meccanica non invasiva a pressione positiva è controindicata nei pazienti con grave disfagia, scarsa clearance delle vie aeree nonostante l'uso di metodi non invasivi, grave ipossiemia, compromissione della vigilanza e instabilità emodinamica. In questo caso sarà necessario il ricorso all'intubazione endotracheale, da preferire precocemente nelle patologie rapidamente progressive come la Guillain-Barrè al fine di evitare manovre in emergenza.

La tracheotomia non è un intervento che dovrebbe essere preso in considerazione in urgenza, ma può rappresentare una temporanea alternativa all'intubazione in caso di patologia a lento recupero, oppure in malati neuromuscolari dipendenti dal ventilatore, affrontando in cronico, ed eventualmente e soprattutto, in acuto, difficili considerazioni di carattere etico.

VI SESSIONE

NEURO-ONCOLOGIA

Nuovi approcci terapeutici nei tumori cerebrali

Barbara Batani (Siena), **Anna Maria Di Giacomo** (Siena)

Il trattamento di molti tumori solidi è stato profondamente rivoluzionato negli ultimi anni da strategie di immunoterapia basate sull'utilizzo di una nuova classe di agenti terapeutici, i cosiddetti anticorpi monoclonali immunomodulanti o anti-check point immunologici. Ipilimumab, capostipite di questa nuova generazione di anticorpi terapeutici, diretto contro la molecola CTLA-4 espressa sui linfociti T attivati, ha per primo dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da melanoma metastatico. Siamo quindi riusciti ad ottenere risultati ancora più importanti con nuovi anticorpi immunomodulanti diretti contro la molecola PD-1 o il suo ligando PD-L1, che hanno portato alla recente approvazione di nivolumab, anticorpo monoclonale anti-PD-1 per il trattamento del melanoma metastatico, del tumore polmonare, renale, dei tumori testa-collo.

Ancora più recentemente trial clinici di fase II hanno dimostrato l'attività degli anticorpi immunomodulanti anche in pazienti con metastasi cerebrali. Due studi precedenti che hanno impiegato ipilimumab in monoterapia o in combinazione con fotemustine hanno dimostrato infatti la potenziale attività di ipilimumab anche in pazienti con metastasi cerebrali. Questi pazienti sono stati generalmente esclusi fino a poco tempo fa dagli studi clinici a causa della loro prognosi assolutamente infausta, e della convinzione che la terapia non fosse in grado di attraversare la barriera emato-encefalica; pertanto, l'efficacia dell'immunoterapia in soggetti affetti con metastasi cerebrali è oggetto di attiva ricerca clinica

Supportati dai risultati sinora ottenuti con gli anticorpi immunomodulanti, anche in questo setting di pazienti con metastasi cerebrali, sono stati attivati più recentemente studi di fase II/



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

III in pazienti affetti da glioblastoma pretrattato o in associazione a chemio-radioterapia dopo chirurgia.

Anche in questa popolazione di pazienti pertanto i numerosi trial in corso potranno definire il ruolo dell'immunoterapia.

Gliomi di basso e alto grado

Paolo Perrini (Pisa)

L'intervento chirurgico rimane il primo passo nell'effettivo trattamento dei gliomi. Numerose evidenze cliniche indicano che la citoreduzione dei gliomi di basso e alto grado determina un'augmentata sopravvivenza. Infatti, esiste una stretta correlazione tra estensione della resezione, progressione libera da malattia e sopravvivenza. Tecniche di neuroimaging permettono preoperatoriamente un'estesa caratterizzazione anatomica e funzionale delle aree cerebrali peritumorali. Inoltre, al fine di aumentare l'estensione della resezione preservando la funzione, sono state sviluppate tecniche di neuronavigazione e di mappaggio intraoperatorio che permettono una resezione estesa della neoplasia anche in aree eloquenti. Tecniche di ecografia intraoperatoria e di chirurgia guidata da fluorescenza si sono dimostrate efficaci nell'aumentare l'estensione della resezione nei gliomi di alto e basso grado. Un approccio multidisciplinare e l'utilizzo di tecniche chirurgiche avanzate sono necessarie per migliorare l'outcome dei pazienti con glioma cerebrale. Nella presente relazione sono passati in rassegna i recenti sviluppi della chirurgia dei gliomi mediante una revisione della letteratura e casi clinici esemplificativi.

Sindromi paraneoplastiche

Silvia Casagrande (Firenze)

Per sindromi neurologiche paraneoplastiche si intende un gruppo di quadri neurologici fenotipicamente eterogenei, correlati dal punto di vista patogenetico alla presenza di una neoplasia e non attribuibili agli effetti tossici, endocrini, dismetabolici o infettivi della neoformazione stessa o del suo trattamento, nè all'invasione diretta del sistema nervoso. Esse rappresentano la conseguenza di una risposta immunitaria aberrante scatenata dalla neoplasia, come dimostrato dal frequente riscontro di anticorpi diretti contro antigeni comuni alla cellula neuronale e a quella neoplastica.

A distanza di 13 anni dalla pubblicazione dei primi criteri diagnostici, lo spettro clinico e anticorpale di tali sindromi si è enormemente ampliato così come le opzioni terapeutiche a disposizione. Alla luce della stretta correlazione tra precocità della diagnosi e risposta al trattamento e del loro possibile ruolo nella diagnosi precoce della sottostante neoplasia, spesso misconosciuta, un'appropriata conoscenza di tali sindromi risulta di estrema rilevanza per lo specialista Neurologo.

Indicazioni e limiti del trattamento con Gamma Knife

Lorenzo Bordi (Firenze)

La radiochirurgia con Gamma Knife rappresenta sia una realtà consolidata che una nuova opportunità nell'ambito delle neuroscienze: consolidata perchè basata su un progetto con più di 50 anni di esperienza e nuova opportunità perchè rappresenta il gold standard in radiochirurgia intracranica. Permette di trattare numerose patologie senza aprire il cranio con ottimo



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

successo e in singola seduta. I suoi vantaggi risiedono nella precisione (che permette di utilizzare dosi terapeutiche molto alte), nell'efficacia (ormai attestata in numerosi studi) e nella efficienza del percorso (singola seduta, day-surgery). Il trattamento con Gamma Knife si inserisce all'interno di percorsi multidisciplinari come un arma in più per il clinico. Dalle lesioni benigne (meningiomi, scheannomi) in sedi difficili o piccoli ai residui chirurgici, dai pazienti oligometastatici con malattia controllata alle MAV, dalla nevralgia trigeminale agli adenomi ipofisari residui/recidivi la Gamma Knife ha un ruolo che permette di mettere in sicurezza la lesione impedendone la crescita o il fastidio rispetto agli organi vicini mantenendo un profilo di rischio/beneficio ottimale. Un'offerta che anche in Toscana è possibile sfruttare per molte indicazioni.

S12.

AGGIORNAMENTI SULLE TERAPIE DELLA MALATTIA DI PARKINSON IN FASE AVANZATA

Deep Brain Stimulation

Silvia Ramat (Firenze)

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è una terapia di comprovata efficacia per il trattamento della malattia di Parkinson in fase complicata. Si tratta di una metodica di neurochirurgia funzionale basata sulla stimolazione cronica ad alta frequenza di un nucleo bersaglio, in grado di rimodulare i circuiti striato-talamo-cortico-striatali alterati nella malattia di Parkinson. Presso la AOU Careggi sono stati trattati con DBS bilaterale del nucleo subtalamico 90 pazienti affetti da malattia di Parkinson. I pazienti sono stati valutati con la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in condizioni di sospensione della terapia farmacologica (med off) e sotto l'effetto della terapia (med on) prima della DBS e con visite di follow-up seriate fino a 13 anni dopo la DBS. Le valutazioni al follow-up sono state eseguite con lo stimolatore acceso. Le discinesie e le fluttuazioni motorie si riducono significativamente in tutti i momenti di follow-up, sia come durata che come gravità. I punteggi della parte motoria (UPDRS III) in condizioni di med off evidenziano un miglioramento significativo fino al follow-up dei 10 anni. Tutti i segni della malattia di Parkinson (bradicinesia, rigidità e tremore) in assenza di terapia farmacologica migliorano significativamente fino al follow-up dei 13 anni come effetto netto della DBS.

Pertanto la DBS del STN si conferma come un trattamento efficace per una coorte selezionata di pazienti affetti da malattia di Parkinson, i cui effetti positivi persistono nel follow-up a lungo termine.

Farmaci orali e transdermici

Daniela Frosini (Pisa)

La gestione terapeutica della Malattia di Parkinson costituisce una sfida specie nella fase intermedia e avanzata di malattia quando il quadro clinico diviene dominato dalla presenza di complicanze motorie (fluttuazioni motorie e discinesie) che riducono la finestra terapeutica. Recentemente si sono resi disponibili nuovi approcci terapeutici per questa fase di malattia e numerosi sono in corso di sperimentazione. Tra questi si distinguono nuove formulazioni orali della levodopa in particolare la formulazione combinata di levodopa IR-ER IPX066, già in com-



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

mercio in alcuni paesi, e l'Accordion Pill, una formulazione a rilascio prolungato che consiste di una struttura planare a film multistrato biodegradabile, piegata a forma di fisarmonica e poi inserita in capsule di dimensioni standard, attualmente in fase III di sperimentazione clinica. Per la riduzione del periodo di OFF si può ricorrere inoltre a inibitori delle monoamino ossidasi (iMAO); recentemente safinamide, che possiede oltre alla attività iMAO anche proprietà di blocco dei canali del sodio e di modulazione dei canali del calcio, ha dimostrato efficacia nell'aumentare il tempo di ON senza discinesie.. Inoltre è già presente in alcuni paesi europei opicapone che appartiene alla terza generazione di inibitori delle COMT ed ha il vantaggio della mono-somministrazione serale.

Oltre ai farmaci dopaminergici recenti sperimentazioni cliniche stanno valutando l'efficacia, sia sul controllo delle fluttuazioni che delle discinesie, di farmaci non dopaminergici, tra questi quelli antagonisti del recettore adenosinico.

Il trattamento dei pazienti in fase avanzata può essere effettuato attualmente con terapie orali quali iMAO, iCOMT, dopaminoagonisti, anche transdermici, e nuove formulazioni di levodopa ed è auspicabile che i farmaci attualmente in sperimentazione contribuiscano ad un ulteriore miglioramento della gestione di questa fase di malattia.

S13.

SIMPOSIO CONGIUNTO SNO/SIN – SIMG (Società Italiana Medici di Medicina Generale)

La gestione del paziente con patologie degenerative neurologiche

Edoardo Nassini (Grosseto)

Il Medico di Medicina Generale riveste un ruolo fondamentale nella gestione delle principali patologie degenerative neurologiche, come la sclerosi multipla, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica e le principali demenze.

Se suddividiamo l'andamento di tali patologie in tre fasi, precoce, intermedia e avanzata, il MMG riveste un ruolo progressivamente più importante. Da principio deve occuparsi della diagnosi precoce di malattia e rivestire il ruolo di counselor per il paziente e i care-givers. Deve monitorare l'evoluzione della malattia, il trattamento in atto e gli effetti collaterali e deve gestire le comorbidità. Infine, deve saper attuare un approccio palliativo ed una efficace gestione dei sintomi nel momento in cui le terapie causali non rivestono più una importanza significativa.

Lettura satellite con il contributo educativo non condizionante di B.Braun Avitum Italy

Potenzialità della plasmaferesi selettiva nelle malattie neurologiche

Alberto Polo (Legnago)

La selettiva rimozione di sostanze anticorpali nelle malattie neurologiche immunomediata, in specie con presentazione acuta ed a rapida evoluzione, permette di agire a livello patogenetico e nello stesso tempo di anticipare gli effetti della terapia immunosoppressiva sulla loro sintesi: in pratica si utilizzano la somministrazione di IgG vena e tecniche di PE (plasma exchange).



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Mediante tecniche di aferesi selettiva, nel nostro ospedale in collaborazione con l' IUO di Neurologia, vengono eseguiti circa 150 trattamenti /anno tra cui pazienti affetti da patologie neurologiche: a) miastenia gravis b) poliradicolonevrite acuta o riacutizzata c) atassie cerebellari

Pazienti con miastenia gravis (15) presentavano positività al dosaggio degli anticorpi anti recettore (11), anticorpi contro recettore muscolo specifico (2) sieronegatività (2)

Pazienti con poliradicolonevrite acuta (3) erano diagnosticati in base ai dati elettrofisiologici ed alla dissociazione albumino citologica liquorale

Pazienti affetti da atassia cerebellare con positività al dosaggio degli anticorpi anti-GAD (3).

La rapidità di azione nella prevenzione del peggioramento clinico, la tollerabilità nettamente superiore rispetto alle tecniche di PE, la possibilità di valutare l'effetto sulla rimozione degli Ac circolanti rappresentano un rationale di impiego clinicamente validato che coniuga appropriatezza e spesa (procedura approvata con tariffa regionale).

RIUNIONE SNO/SIN CON I NEUROLOGI SPECIALISTI AMBULATORIALI

Congruenza delle richieste di elettromiografia negli ambulatori di EMG di I livello

Giuseppe Greco (Orbetello)

L'esame elettromiografico è uno tra i più richiesti strumenti diagnostici di ambito neurologico. Essendo un'estensione dell'esame clinico, non può prescindere da quest'ultimo né per quanto riguarda le sue indicazioni, né tantomeno per la sua corretta esecuzione ed interpretazione. Tale criticismo è evidente negli ambulatori di I livello, a cui i pazienti accedono senza alcun filtro, spesso direttamente con richiesta del medico di medicina generale (MMG).

Abbiamo valutato, in un esteso studio prospettico eseguito in due ambulatori EMG della provincia di Siena, l'appropriatezza e la congruenza delle richieste pervenute, rapportando i dati ricavati a variabili demografiche dei pazienti, alla tipologia di medico prescrittore, ed al quesito diagnostico (quando specificato).

Sono stati reclutati 1586 pazienti. Il 66,2% veniva inviato dal MMG ed il restante 33,8% da un medico specialista. Il 52% dei pazienti non aveva informazioni corrette sulle finalità dell'esame e/o sulle modalità di esecuzione dello stesso.

Il sospetto diagnostico era indicato nel 65,1% di tutte le richieste. Nel 20,1% delle richieste il sospetto diagnostico non era congruo con la sintomatologia riportata dal paziente. Si rilevava una maggiore completezza e congruità delle richieste formulate dal medico specialista rispetto al MMG.

Il presente studio non ha fatto registrare sostanziali modifiche rispetto ad uno analogo eseguito 16 anni prima nella stessa area geografica.

COMUNICAZIONI ORALI

SESSIONE I

MALATTIE NEUROMUSCOLARI

1. L'ULTRASONOGRAFIA DEL MUSCOLO ORBICOLARE DELLA PALPEBRA NELLA MIASTENIA GRAVIS: DATI PRELIMINARI

Davide Barloscio (Pisa)

Autori: D. Barloscio¹⁻², T. Bocci¹⁻², A. Di Rollo², M. Bartolotta¹⁻², L. Parenti¹⁻², M. Santin², F. Sartucci¹⁻²⁻³
(¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, SOD di Neurofisiopatologia, AOUP; ² Dipartimento Specialità Mediche, AOUP; ³ Istituto di Neuroscienze, CNR, Pisa)

INTRODUZIONE E BACKGROUND: La Miastenia Gravis (MG) è una patologia autoimmune caratterizzata da debolezza diffusa e faticabilità muscolare, che possono coinvolgere una parte o tutti i muscoli scheletrici. In particolare la muscolatura oculare esterna è frequentemente colpita provocando nei pazienti diplopia e ptosi palpebrale. Lo scopo della nostra indagine è stato di indagare l'utilità dell'ultrasonografia muscolare (UM) nel rilevare eventuali modificazioni morfologiche del muscolo orbicolare delle palpebre (MOP), patognomoniche della MG.

MATERIALI E METODI: Abbiamo esaminato 7 pazienti affetti da MG (3 m e 4 f; età media 66,3 aa, SEM: 7,7); i dati sono stati comparati con quelli di un gruppo di controllo, omogeneo per età e sesso. La diagnosi di MG è stata formulata sulla base dei dati clinico – anamnestici, mediante test elettromiografici (stimolazione nervosa ripetitiva ed elettromiografia di singola fibra) e titolazione anticorpale. L'acquisizione delle immagini ecografiche MOP è stata eseguita utilizzando due apparecchiature (Telemed Echo-wave II o Esaote MyLab Gamma), considerando spessore muscolare, ecogenicità e continuità delle fibre muscolari.

RISULTATI: Lo spessore medio del MOP è risultato ridotto nei pazienti con MG (1,41 mm SEM: 0,09) rispetto al gruppo di controllo (2,03 mm SEM: 0,25; $P = 0,009$), in tutti i pazienti era inoltre presente una discontinuità e scarsa visibilità delle fibre muscolari, mentre non sono state evidenziate differenze, rispetto ai controlli, per quel che riguarda l'ecogenicità del muscolo.

CONCLUSIONI: L'UM del MOP rappresenta uno strumento di semplice utilizzo, di rapida esecuzione e non invasivo, in grado di fornire informazioni utili di supporto nella diagnosi e classificazione della gravità di malattia. Per confermare i risultati ottenuti, si rendono necessari tuttavia ulteriori studi in campioni più estesi di pazienti.

2. MALATTIA DEL MOTONEURONE: UN CASO CLINICO AD EVOLUZIONE IMPREVISTA

Costanza Bisordi (Pisa)

Autori: C. Bisordi, E. Caldarazzo Ienco, M. Fabbrini, M. Rossi, A. Rocchi, L. Chico, G. Siciliano
(Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UOC Neurologia, AOUP)

Si presenta il caso di una paziente giunta alla nostra osservazione, all'età di 56 anni, per un quadro clinico esordito 3 anni prima con instabilità nella marcia e disturbo dell'eloquio di tipo disartrico con parola scandita. In anamnesi ipercolesterolemia, osteoartrosi. Non familiarità per malattie neurologiche. L'esame obiettivo rilevava note atasso-spastiche nella deambulazione, Ny esauribile orizzontale bilaterale, lieve dismetria nelle prove cerebellari, parola



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

scandita, ROT pronti e clono di piede bilaterale. Alla RM encefalo veniva segnalato un modico ampliamento degli spazi liquorali pericerebellari. Indagini genetiche SCA (SCA1, SCA2, SCA6, SCA21), FA, HSP (SPG3A, SPG7, SPG31, SPG4, SPG5) negative. È stata posta diagnosi di "Sindrome atasso-spastica" e impostato controllo evolutivo.

Nel tempo la paziente ha presentato un lento peggioramento clinico dei segni di I motoneurone, con maggiore spasticità nella deambulazione e comparsa di disfagia e note di disartria spastica, in assenza di evolutività dei segni cerebellari, per cui è stata posta la diagnosi di Sclerosi Laterale Primaria Plus all'età di 60 anni. Il quadro clinico è rimasto sostanzialmente stabile fino ai 62 anni, quando sono comparse ipostenia ingravescente e fascicolazioni ai 4 arti. L'esame elettromiografico ha confermato la presenza del danno neurogeno con denervazione e fascicolazioni diffuse. Stante l'atipicità della progressione del danno al II motoneurone dopo circa 10 anni dall'esordio dei sintomi, è stato quindi eseguito esame liquorale, nella norma, ed effettuato tentativo terapeutico con Ig e.v. senza beneficio clinico. Dopo circa 6 mesi è stata quindi posta diagnosi di Sclerosi Laterale Amiotrofica e iniziata terapia con Riluzolo. Le indagini genetiche per SOD1, FUS, TDP43 sono risultate negative. Dopo un periodo di iniziale drastico peggioramento clinico con ipotrofia muscolare ed ipostenia distale ai 4 arti, nel complesso durato circa un anno dall'esordio dei segni di II motoneurone, la paziente ha quindi presentato una sostanziale stabilizzazione dell'interessamento del motoneurone inferiore, confermato nel follow up clinico attualmente a 15 mesi. Il caso riportato conferma l'estrema variabilità nella presentazione e nell'evoluzione clinica di una patologia che, a tutt'oggi, associa ad un'unica definizione un ampio spettro di possibili fenotipi.

3. LA TIMECTOMIA ENDOSCOPICA NEI PAZIENTI CON MIASTENIA GRAVIS: L'ESPERIENZA PISANA

Melania Guida (Pisa)

Autori: M. Guida¹, M. Maestri¹⁻², A. De Rosa², D. Bacchin³, C.C. Zirafa³, M. Lucchi³, U. Bonuccelli¹, A. Mussi³, F. Melfi³, R. Ricciardi¹

(¹ PDTA Miastenia, AOUP; ² UO Neurologia, AOUP; ³ UO Chirurgia Toracica, AOUP)

Introduzione:

L'efficacia della timectomia nel trattamento della Miastenia Gravis è oggi universalmente riconosciuta. L'approccio mini-invasivo consentito dal sistema robotico Da Vinci, utilizzato a Pisa dal 2011, rappresenta una delle tecniche più innovative nell'esecuzione della timectomia ed è oggi una valida alternativa all'intervento tradizionale tramite sternotomia, soprattutto nei pazienti che non presentano grandi timomi invasivi.

Materiali e Metodi:

Abbiamo esaminato retrospettivamente 48 pazienti sottoposti a timectomia per via robotica da gennaio 2011 a marzo 2016 (12 maschi e 36 femmine, età media $34,9 \pm 14,5$ anni). La gravità di malattia è stata valutata secondo la scala MG Foundation of America (MGFA): 5 pazienti sono stati inclusi in classe 1, 13 pazienti in classe 2A, 8 pazienti in classe 2B, 4 pazienti in classe 3A, 14 pazienti in classe 3B, 3 pazienti in classe 4B e un paziente in classe 5. Tutti i pazienti erano in trattamento steroideo nel periodo perioperatorio. In tutti i casi è stata realizzata una timectomia radicale allargata con asportazione del grasso peritimico. Il tempo operatorio medio è stato di 128 minuti e la durata media del ricovero di 3 giorni (range 2-5 giorni). Non si sono verificate complicazioni perioperatorie maggiori. Dal punto di vista istologico, in 6 casi è stato evidenziato un timoma (3 casi di timoma B1, 2 di timoma B2 e uno di timoma B3), men-



tre i restanti 42 pazienti presentavano un'iperplasia timica. Con i limiti di un breve periodo di follow up, 4 pazienti hanno raggiunto la remissione stabile di malattia e 25 pazienti la remissione farmacologica, 11 pazienti hanno presentato un significativo miglioramento clinico e 8 pazienti solo un miglioramento parziale.

Discussione e conclusioni:

La timectomia endoscopica per via robotica rappresenta oggi una valida alternativa all'intervento tradizionale per via sternotomica, soprattutto per i pazienti giovani con iperplasia timica o timomi di piccole dimensioni. Il contributo del neurologo è fondamentale per la selezione preoperatoria e per l'assistenza peri e post-operatoria. La collaborazione multidisciplinare tra neurologo, chirurgo toracico e anestesista è infatti importante nel ridurre il rischio di complicanze perioperatorie e aumentare le probabilità di remissione a lungo termine nel paziente affetto da miastenia.

4. STIFF PERSON SYNDROME: UNA PATOLOGIA NEUROLOGICA RARA, ETEROGENEA NELLA PRESENTAZIONE CLINICA E NON SEMPLICE DA TRATTARE

Lorenzo Kiferle (Pietrasanta)

Autori: L. Kiferle, E. Torre, A. Caruso, A. Scotto Di Luzio, M. Falcini, E. Rosati, R. Campostrini, E. Grassi, A. Cantini, P. Palumbo

(UO Neurologia, Area omogenea malattie cerebrovascolari e neurodegenerative, Dipartimento delle specialità mediche, USL Toscana Centro, PO Prato)

Introduzione: La Stiff Person Syndrome è una patologia rara su base autoimmune probabile nella maggior parte dei casi associata a anticorpi contro la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), a differenza delle forme più frequentemente associate a neoplasia che sono legate a anticorpi anti-anfifisina o contro l'antigene gefirina. E' caratterizzata da persistente rigidità della muscolatura scheletrica dovuta alla co-attivazione dei muscoli agonisti e antagonisti, principalmente dei paraspinali e addominali, provocando rigidità assiale con iperlordosi lombare e instabilità posturale, ma l'esordio è clinicamente eterogeneo.

Caso clinico. Donna di 53 anni. In anamnesi remota ipertensione arteriosa e diabete mellito da 10 anni circa in terapia orale e insulinica. Nel luglio 2016 ha iniziato a lamentare dolore e algie crampiformi agli arti inferiori con progressivo disturbo della deambulazione per incapacità di appoggiare i piedi e necessità di camminare sulle punte dei piedi, con facile faticabilità. Ad Agosto ha effettuato terapia corticosteroidica con miglioramento significativo della deambulazione. Algie in sede cervicale con irrigidimento cervicale per cui ha effettuato RM rachide cervicale con evidenza di modeste protrusioni discali. RM encefalo ndn. EMG eseguito indicativo di miopatia aspecifica. Nei mesi successivi progressivo peggioramento della marcia possibile solo con appoggio bilaterale e da Dicembre us non possibile in modo autonomo. Rigidità cervicale marcata con postura in iperlordosi. Difficoltà alla masticazione per rigidità dei masseteri. Ha effettuato fra l'altro dosaggio anticorpi anti GAD con riscontro di valori di 160 U/ml. All'ingresso era presente una retrazione tibio-tarsica, con difficoltà nei movimenti di flessione dorsale dei piedi bilateralmente. ROT ipoevocabili e simmetrici. In due occasioni allo stimolo tattile comparsa di spasmi dolorosi agli arti inferiori. Non erano presenti disturbi psichiatrici. Ha effettuato esami per escludere forme paraneoplastiche. E' stata trattata con BDZ, pregabalin, valproato in assenza di effetti collaterali, ma con scarso miglioramento clinico. Alla plasmateresi solo parziale miglioramento clinico della rigidità agli arti inferiori e terapia corticosteroidica con miglioramento clinico dei crampi muscolari e dell'ipertono ser-



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

rato mandibolare, con necessità di rapida riduzione della terapia corticosteroidea per rialzo e instabilità dei valori glicemici. Persiste disturbo della deambulazione grave. Eseguito un ciclo di immunoglobuline con parziale beneficio clinico, attualmente in grado di restare seduta per circa 20 minuti, impossibile la deambulazione, non sono più presenti spasmi dolorosi.

Discussione: Qui descriviamo un caso di Stiff Person Syndrome idiopatica con interessamento prevalente degli arti inferiori insorta come rigidità muscolare e crampi muscolari e sporadici spasmi muscolari dolorosi e disabilitanti. La paziente ha presentato buona risposta a corticosteroidi e a immunoglobuline.

Conclusioni: la diagnosi di Stiff Person Syndrome è spesso difficile e necessita mesi prima di essere posta. Nei casi di rigidità diffusa anche inizialmente localizzata è utile dosare gli anticorpi anti GAD in quanto una terapia immunomodulante è in grado, almeno transitoriamente, di migliorare la sintomatologia clinica.

5. NON DYSTROPHIC MYOTONIAS: REVIEW OF OUR CASES WITH FOCUS ON GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS AND THERAPEUTIC EFFECTS OF MEXILETINE

Vincenzo Montano (Pisa)

Autori: C. Simoncini¹, V. Montano¹, G. Ricci¹, L. Chico¹, M. Giorgetti², G. Alì³, G. Siciliano¹

(¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, Neurology Division Unit, University of Pisa, Pisa; ² Department of Musculoskeletal and Skin Diseases, and Hand Surgery, University of Pisa, Pisa; ³ Unit of Pathological Anatomy, University of Pisa)

Non dystrophic myotonias are an heterogeneous group of genetically determined diseases that are unified by the presence of myotonia without muscle wasting. Patients experience delayed muscle relaxation causing functionally-limiting stiffness and pain. Non dystrophic myotonic myopathies are caused by mutations in skeletal muscle ion channels; the main forms are myotonia congenita (a chloride channel myotonia) and paramyotonia congenita (a sodium channelopathy). Mexiletine is a non-selective voltage-gated sodium channel blocker which belongs to the Class IB anti-arrhythmic group; it is an effective antimyotonia drug and ameliorates myotonia in sodium channelopathies by enhancing fast-inactivation of the sodium channels, resulting in use-dependent sodium channel block. Mexiletine is not known to affect skeletal muscle chloride channels, but beneficial effect in chloride channelopathies is reported in literature (maybe from block of normal sodium channels which thereby decrease repetitive motor unit discharges). Here we review our case series of non dystrophic myotonic myopathy with focus on efficacy of mexiletine on myotonia (200 mg mexiletine capsules two times daily for 4 weeks).

We currently have in our care identified 20 patients (12 M, 8 F), 12 with myotonia congenita and 8 with paramyotonia congenita. All patients had a molecular confirmed diagnosis (12 CLCN1 mutations and 8 SCN4A mutations). Thirteen of them patients are treated with mexiletine, (in one case also in association with acetazolamide). Mexiletine significantly improved self-reported stiffness in 9 patients, while in 2 subjects only a partial subjective improvement of myotonia is observed and in one the therapy is discontinuously performed because of side effects (mainly palpitations)."



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

6. SPASMOPHILIA AND ENTRAPMENT NERVE SYNDROME COMORBIDITIES IN FIBROMYALGIC PATIENTS: A POSSIBLE NEUROMUSCULAR PAIN GENERATOR

Simona Salvatore (Siena)

Autori: S. Salvatore, G. Filippou, F. Giannini, A. Rossi, F. Ginanneschi

(Department of Medical, Surgical and Neurological Sciences, University of Siena, Italy)

We studied the prevalence of spasmophilia, carpal tunnel syndrome (CTS) and ulnar neuropathy at the elbow (UNE) comorbidity in 40 fibromyalgic patients. Spasmophilia was confirmed in 20 subjects (50%); CTS was diagnosed in 12 subjects (30%); no patient suffered from UNE; 6 subjects were affected at the same time by spasmophilia and CTS (15%); fourteen subjects (35%) were affected by spasmophilia alone. The prevalence of CTS and spasmophilia were higher than in the general population. In fibromyalgia, peripheral pain generators are considered factors driving central sensitization. The amplification of pain is a correctable/misguided message that occurs inside the brain of fibromyalgic subjects and the identification and the local treatment of pain generators would lessen the total pain burden. On the basis of our data we believe that CTS and spasmophilia would be clinical entities in themselves, representing comorbid "peripheral pain generators" in fibromyalgia. The magnitude of the overlap in symptoms between fibromyalgia and CTS/spasmophilia necessitates careful investigation for these conditions as their presence may be masked by the symptoms of fibromyalgia.

7. NEUROMUSCULAR ULTRASOUND AS DIAGNOSTIC TOOL AND MARKER OF DISEASE PROGRESSION IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Ferdinando Sartucci (Pisa)

Autori: F. Sartucci¹⁻²⁻³, T. Bocci¹⁻², A. Di Rollo², M. Maccarrone¹, C. De Luca¹, M. Bartolotta¹⁻²,

D. Barloscio¹⁻², L. Parenti¹⁻², M. Santin², A. Pelagatti⁴, C. Dolciotti⁴, P. Bongioanni⁵

(¹ Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, SOD Neurofisiopatologia, AOUP; ² Dipartimento Specialità Mediche, AOUP; ³ Istituto di Neuroscienze, CNR, Pisa; ⁴ Dipartimento Ricerca Traslazionale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, AOUP; ⁵ Dipartimento Specialità Mediche, SOD Gravi Cerebrolesioni, AOUP)

Background and Aims. Several methods have been proposed to diagnose and quantify disease severity in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (pALS). Traditionally, neurophysiological tests have been employed. The development of neuromuscular ultrasound (US) has provided a further useful tool to supplement clinical and neurophysiological assessment of pALS. Our aim was to evaluate sonographic changes of muscles and nerve trunks in an attempt to define diagnosis and assess disease severity.

Subjects and Methods. Fifteen consecutive pALS (11 m and 4 f; mean age: 63.9 + 9.5 yrs) were enrolled. All investigations were performed using a Telemed Echo-wave II device in conventional B-Mode. We evaluated the following muscles: right tongue, sternocleidomastoid, diaphragm, biceps brachii/brachialis, forearm flexors, rectus femoris and anterior tibialis; among the nerve, median, ulnar and sural ones.

Results. We found in all cases increased echogenicity with decreased muscle thickness and fasciculations; these findings allowed us to diagnose the disease in the 4 cases not previously identified and later confirmed.

Mean diaphragm rest thickness was reduced; changes in thickness during inspiration and expiration were also reduced, and lost in the most severe cases (3 pALS).

Median and ulnar nerve cross-sectional area (CSA) resulted smaller in pALS; sural nerve was



spared.

Disease severity, measured using Functional Rating Scale (ALSFRS), correlated with quantitative ultrasound data.

Conclusions. Neuromuscular ultrasound resulted a simple, fast and easy, painless and risk-free method, able to provide useful functional and structural information in pALS. Furthermore, diaphragm US may allow to point out concomitant respiratory failure. Therefore, is desirable that neuromuscular US becomes an essential tool of the diagnostic armamentarium of the neurologist dealing with pALS.

8. AN UNUSUAL PRESENTATION OF NECROTIZING MYOPATHY WITH INFLAMMATORY FEATURES

Costanza Simoncini (Pisa)

Autori: C. Simoncini¹, G. Ricci¹, V. Montano¹, L. Niccoli², M. Briccoli³, M. Giorgetti⁴, G. Ali⁵, G. Siciliano¹

¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, Neurology Division Unit, University of Pisa, Pisa;

² Rheumatology Division, Hospital of Prato, Prato; ³ Neurology Division, Hospital of Prato, Prato; ⁴ Department of Musculoskeletal and Skin Diseases, and Hand Surgery, University of Pisa, Pisa; ⁵ Unit of Pathological Anatomy, University of Pisa, Pisa)

Case description: A 66 years old woman reported a two-years history of progressive dropped head axial muscle involvement with hyperlordosis, started after exposition to statins therapy for 24 months. Serum creatine kinase levels were normal, while electromyography showed myopathic pattern. The biopsy of trapezius muscle showed fibers degeneration and inflammatory infiltrate in multiple foci within the endomysium; above 70% of muscle fibers resulted MHC-I positive. Histopathological findings were compatible with inflammatory myopathy with necrotizing features. We hypothesized the diagnosis of necrotizing autoimmune myositis.

Discussion: Idiopathic inflammatory myopathies are the largest group of potentially treatable myopathies in children and adults, characterized by muscle weakness, high level of serum creatine kinase and inflammatory infiltrate at muscle biopsy. They are best classified, on the basis of distinct clinicopathologic features, in four subtypes: dermatomyositis, polymyositis, necrotizing autoimmune myositis, and inclusion-body myositis. Among them, immune mediated necrotizing myopathy is a rare subgroup sometimes associated with serum anti-HMGCR autoantibodies in patients with a history of statin treatment. Patients present a heterogeneous range of symptoms and respond variably to therapy. Generally this form of myopathy is associated by high level of serum creatine kinase and myofiber degeneration with a paucicellular lymphocytic infiltrate at muscle biopsy.

SESSIONE II

MALATTIE CEREBROVASCOLARI

1. DISSECAZIONE CAROTIDEA BILATERALE SPONTANEA IN CORSO DI INFEZIONE – CASO CLINICO

Alessandra Del Bene (Prato)

Autori: A. Del Bene¹, C. Menichetti¹, A. Ancona¹, T. Tucci¹, C. Sonnoli¹, M. Taglioli¹, A. Biagioni¹, A. Neri², L. Vannucchi², G. Volpi¹



(¹ UOC Neurologia, Area omogenea malattie cerebrovascolari e neurodegenerative, Dipartimento delle specialità mediche, Ospedale San Jacopo, Pistoia; ² UO Radiologia, Ospedale San Jacopo, Pistoia)

Introduzione

La dissecazione carotidea è una causa importante di ictus giovanile. La patogenesi della dissecazione carotidea spontanea rimane poco conosciuta. Il danno della parete vascolare arteriosa mediato dall'infezione può essere considerato uno dei meccanismi patogenetici sottostanti [1-3]. Presentiamo il caso di un paziente con ictus ischemico da dissecazione carotidea bilaterale in corso di episodio febbrile.

Caso clinico

Uomo di 55 anni iperteso, ex fumatore, con febbre, si presentava in PS per esordio improvviso di cefalea, stato confusionale e disequilibrio. All'ingresso in PS il paziente era confuso, la TC cranio è risultata negativa per lesioni acute; nel sospetto di patologia infettiva cerebrale è stata eseguita rachicentesi (ndn). Il paziente ha presentato un rapido deterioramento delle condizioni cliniche con evidenza alla valutazione obiettiva neurologica di stato soporoso, afasia globale, emisindrome motoria destra, pupille miotiche bilaterali, deficit del VII nc dx. Il controllo TC cranio ha dimostrato la comparsa di estesa area ischemica in sede fronto-temporo parietale sinistra con effetto massa sul ventricolo laterale sinistro e lieve shift a destra della linea mediana. L'esame ecocolordoppler dei vasi epiaortici ha rilevato flusso ad indice di resistenza aumentato e stop colore su C.I. bilateralmente all'origine. Un esame Angio TC vasi del collo e intracranici ha evidenziato aspetto filiforme "a coda di topo" di entrambe le arterie carotidi interne in quadro occlusivo su base dissecativa bilaterale. Non indicazioni a trattamento endovascolare in acuto. Iniziata terapia antiaggregante (Aspirina 100 mg) e anticoagulante (Enoxaparina 4000 UI sc). Esami ematici e accertamenti cardiologici sono risultati nella norma. Per il persistere della febbre è stata intrapresa terapia antibiotica ev. Durante il ricovero il quadro clinico neurologico si è mantenuto stazionario; il paziente è stato sottoposto a monitoraggio con esami ecocolordoppler vasi epiaortici e AngioTC. Alla dimissione è stata programmata una RM encefalo più angioRM vasi collo-cranio a distanza di un mese.

Conclusioni

Il quadro clinico iniziale del caso descritto potrebbe essere suggestivo di una condizione diversa da un ictus e quindi considerato come un caso di "stroke chameleons" [4].

In letteratura sono stati riportati rari casi di dissecazione carotidea spontanea bilaterale [5].

L'infezione può essere considerata un fattore scatenante nella patogenesi della dissecazione carotidea bilaterale.

2. EMIBALLISMO "FLAPPING-LIKE" DISTALE: UNA INSOLITA MANIFESTAZIONE DI ICTUS

Giuseppe Greco (Orbetello)

Autori: G. Greco¹, D. De Falco²

(¹ Ambulatorio Neurologia Ospedale San Giovanni di Dio, USL Toscana Sud Est, Orbetello; ² Istituto A. Vesalio, Alliance Medical Diagnostic Srl, Grosseto)

Introduzione: La prevalenza dei disturbi del movimento post-stroke è stimata tra l'1 ed il 4% di tutti i casi [1]. Lo spettro di tali manifestazioni è piuttosto ampia, comprendendo sia forme ipocinetiche che forme ipercinetiche [2]. Tra queste ultime l'emiballismo, caratterizzato da movimenti involontari ampi, violenti, irregolari, a localizzazione tipicamente prossimale, ri-



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

conosce una genesi ischemica lacunare a carico del nucleo subtalamico. Cause ischemiche al di fuori di tale area sono ritenute eccezionali e solo raramente riportate [3].

Caso clinico: Riportiamo un paziente di 80 anni con esordio improvviso di parestesie all'arto superiore di destra, associate a vigorosi ed aritmici movimenti involontari, ad interessamento focale dei muscoli flessori delle dita e del carpo. Un esame RMN encefalo ha mostrato, nelle sequenze in Diffusione, un'area di alterato segnale multi-microfocale localizzata sulle regioni corticali pre e post-rolandiche di sinistra. Il disturbo del movimento si è progressivamente attenuato fino a scomparire del tutto a 5 giorni dall'esordio.

Discussione: Lesioni cerebrali corticali possono produrre un emiballismo, essendo descritte in letteratura seppure in rarissimi casi. Il meccanismo fisiopatogenetico potrebbe consistere in una disorganizzazione dell'integrazione sensorimotoria, con riduzione dell'output eccitatorio verso il nucleo subtalamico [4]. La prognosi in questi casi è generalmente ottima, spesso con risoluzione spontanea.

3. ICTUS ISCHEMICO IN CORSO DI TERAPIA ANTICOAGULANTE. RIFLESSIONI DA UN'AMPIA CASISTICA

Eleonora Innocenti (Grosseto)

Autori: E. Innocenti¹, S. Gallerini¹, M.T. Sollazzo¹, M. Bartalucci¹, R. Galli¹, C. Marotti², L. Marsili¹, E. Molesti¹, S. Pieri¹, K. Plewnia¹, F. Rossi¹, C. Scarpini¹, R. Marconi¹

(¹ UOC Neurologia, ASL Toscana Sud Est, Grosseto; ² DEU Pronto Soccorso, ASL Toscana Sud Est, Grosseto)

INTRODUZIONE: Circa il 30% degli ictus ischemici presenta un'eziopatogenesi di tipo cardioembolico, prevalentemente da fibrillazione atriale. Il crescente impiego nel mondo reale dei nuovi anticoagulanti orali non vitamina K-dipendenti (NAO) dovrebbe consentire una riduzione progressiva di questi eventi. Tuttavia, di fronte ad un paziente con ictus ischemico già in terapia anticoagulante (TAO, NAO, EBPM) per fibrillazione atriale o altri motivi vanno verificate, oltre che l'aderenza e l'efficacia della terapia in corso, anche la possibilità di un'eziopatogenesi alternativa (lacunare, aterotrombotica, dissecativa, altro)1.

MATERIALI E METODI: Abbiamo analizzato retrospettivamente l'eziopatogenesi degli ictus ischemici (secondo la classificazione TOAST), basandosi su criteri clinici-ultrasonografici e radiologici, in pazienti ricoverati presso l'UOC Neurologia dell'Ospedale Misericordia di Grosseto dal 1 Gennaio 2016 al 31 Gennaio 2017 che già assumevano terapia anticoagulante (TAO, NAO, EBPM),

La popolazione analizzata è stata suddivisa in due gruppi: cardioembolici vs non cardioembolici. Sono stati presi in considerazione anche altri fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa e diabete mellito.

RISULTATI: Su un totale di 303 casi di ictus ischemici sono stati individuati 30 pazienti già in terapia anticoagulante (circa 10% degli ictus ischemici. Età media: 78,4 anni, range: 50-93; M: 11, F: 19). 19 pazienti erano in trattamento con TAO, 8 pazienti erano in trattamento con NAO e 3 pazienti con EBPM a dosaggio anticoagulante. La maggior parte dei paziente assumeva la terapia per prevenzione primaria o secondaria di tromboembolismo da fibrillazione atriale. Complessivamente, 17 pazienti (56,6%) hanno presentato un'ischemia cerebrale ad eziopatogenesi cardioembolica e 13 pazienti (43,4%) ad eziopatogenesi non cardioembolica. Tra i primi prevalevano i pazienti con fibrillazione atriale in terapia subottimale, ma vi erano anche casi di ictus da trombosi ventricolare e protesi valvolare. Tra i secondi, oltre agli ictus lacunari, erano presenti steno-occlusioni carotidiche su base dissecativa ed aterotrombotica.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: Dai dati osservati emerge che circa la metà dei pazienti che presentano un ictus ischemico in corso di terapia anticoagulante riconosce un'eziopatogenesi cardioembolica, prevalentemente correlata ad una terapia subottimale della fibrillazione atriale. Esiste però un'altra metà di pazienti che presenta un ictus non cardioembolico, oppure correlato a situazioni ad alto rischio emboligeno che vanno prontamente riconosciute e trattate. Il neurologo, di fronte ad un ictus in corso di terapia anticoagulante dovrebbe avere ogni volta un approccio critico e considerare tutti gli elementi clinico-anamnestici a disposizione per un tempestivo inquadramento eziopatogenetico.

4. STROKE CHAMELEONS: UN'INSIDIA PER IL NEUROLOGO IN URGENZA

Caterina Marotti (Grosseto)

Autori: C. Marotti¹, S. Gallerini², M. Bartalucci², L. Marsili², E. Innocenti², S. Geraci¹, V. Chelli¹, V. Groccia¹, R. Marconi², M. Breggia¹

(¹ DEU Pronto Soccorso, ASL Toscana Sud Est, Grosseto; ² UOC Neurologia, ASL Toscana Sud Est, Grosseto)

INTRODUZIONE. La presentazione clinica di uno stroke può essere atipica e non è raro inquadrate inizialmente altre patologie come uno stroke (mimics) oppure il contrario (chameleons). L'incidenza di mimics e chameleons è variabile in base al contesto in cui viene valutato il paziente, con una percentuale di errore fino al 20-25% al Pronto Soccorso¹. In epoca di reti tempo-dipendente è fondamentale un corretto inquadramento del paziente fin dalla fase iperacuta per evitare il ritardo diagnostico e la misdiagnosi e offrire al paziente il più adeguato e tempestivo percorso terapeutico.

CASISTICA. Descriviamo alcuni pazienti che abbiamo ritenuto emblematici per il concreto rischio che si potesse configurare un Chamaleon tra quelli che si sono presentati in Pronto Soccorso negli ultimi anni con sintomi comuni e aspecifici e che, solo attraverso un attento inquadramento clinico-anamnestico e radiologico, sono stati correlati a patologia cerebrovascolare: M con sincope recidivanti e dissezione bilaterale delle carotidi, F con segni clinici di radicolopatia C5 acuta da dissezione vertebrale, M con ritenzione urinaria acuta e iposodiemia da ematoma sottodurale, M con deficit di forza isolato acuto del piede da stroke cardioembolico e trombosi ventricolare, M con sopore acuto da ischemia bitalamica sottoposto a fibrinolisi, F con cadute recidivanti da ipoafflusso vertebrale, F con cefalea isolata da dissezione vertebrale. Vengono descritti gli aspetti clinici rilevanti e le basi del ragionamento clinico che hanno consentito una diagnosi precoce e che possono aiutare a sviluppare un metodo sistematico di approccio anche al paziente con sintomi neurologici aspecifici (cefalea, dolore, perdita o alterazione della coscienza).

DISCUSSIONE. L'applicazione sistematica del metodo clinico, che prevede un accurata valutazione degli aspetti peculiari anamnestici e semeiologici, e l'expertise neurologica sono strumenti indispensabili per il corretto inquadramento diagnostico del paziente in Pronto Soccorso e per il corretto utilizzo degli esami strumentali, specie di fronte a sintomi comuni e aspecifici che però talvolta possono sottendere patologie acute di rilievo come lo stroke. Ovviamente questi casi non devono indurre "a pensare l'eccezione come la regola", ma devono far riflettere il neurologo e il Medico d'Urgenza che, specie in un setting di Pronto Soccorso, ogni sintomo è meritevole di attenzione e necessita di un adeguato inquadramento.



5. TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE DELL'EMBOLIA POLMONARE: INDICAZIONI ED ESPERIENZA IN UN SINGOLO CENTRO

Nicola Marotti (Grosseto)

Autori: N. Marotti, A. Puliti, E. Laiolo, M. Pieraccini

(UO Radiologia, Sezione di Radiologia Vascolare e Interventistica, ASL Toscana Sud Est, PO Grosseto)

Il trattamento dell'embolia polmonare è classicamente costituito da farmaci anticoagulanti e trombolitici, tuttavia in pazienti con controindicazioni assolute o relative alla terapia con anticoagulanti e fibrinolitici (diatesi emorragica, emorragia cerebrale, recente infarto ischemico cerebrale, politrauma, neoplasie, etc.) è indicato il trattamento endovascolare, mirato alla frammentazione dei trombi, alla trombolisi ed alla tromboaspirazione, al fine di ripristinare il flusso ematico verso il polmone e di ridurre il sovraccarico acuto sulle sezioni cardiache di destra.

Presentiamo la nostra esperienza di trattamento endovascolare percutaneo transcateretere dell'embolia polmonare con approccio mini-invasivo con pompa di aspirazione (Penumbra, Inc.).

Abbiamo trattato dodici pazienti, giunti alla nostra osservazione per la diagnosi di embolia polmonare e per controindicazioni assolute o relative al trattamento farmacologico con anticoagulanti o trombolitici.

In particolare analizziamo, oltre agli aspetti tecnici, le indicazioni al trattamento endovascolare dell'embolia polmonare, con particolare riferimento ai pazienti neurologici con patologia cerebrovascolare acuta-subacuta, nei quali può essere controindicata o controversa la terapia anticoagulante e trombolitica.

6. FIBRINOLISI E "MINOR STROKE": VECCHI E NUOVI CONCETTI

Luca Marsili (Grosseto)

Autori: L. Marsili¹⁻², S. Gallerini¹, M. Bartalucci¹, K. Plewnia¹, V. Groccia³, V. Chelli³, C. Marotti³, M. Breggia³, R. Marconi¹

(¹ UO Neurologia, Ospedale della Misericordia, ASL Toscana Sud Est, Grosseto; ² Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università La Sapienza, Roma; ³ Dipartimento di Urgenza ed Emergenza, Ospedale della Misericordia, ASL Toscana Sud Est, Grosseto)

L'ictus ischemico "troppo lieve" o "minor stroke", (punteggio < 5 alla scala National Institutes of Health Stroke Scale) (NIHSS) è oggi considerato suscettibile di trattamento fibrinolitico endovenoso, grazie anche a recenti evidenze scientifiche, che hanno documentato come un terzo dei pazienti inizialmente considerati "troppo lievi per essere trattati" mostri una dipendenza funzionale alla dimissione (Ali et al., 2016). In attesa dei risultati di trials clinici in corso su questa sottopopolazione di pazienti (PRISMS), è necessario valutare caso per caso gli aspetti clinici, i predittori di outcome e il rischio di complicanze per impostare la terapia più adeguata. La gestione del "minor stroke" dovrebbe prevedere un precoce inquadramento eziologico e una corretta prevenzione secondaria, se necessario anche con procedure endovascolari urgenti oppure iniziando una terapia antiaggregante precoce (entro 24-h dalla fibrinolisi) (Jeong et al., 2016), al fine di evitare le recidive precoci che possono vanificare il risultato della fibrinolisi, secondo un modello simile alla gestione degli attacchi ischemici transitori (Lavalley et al., 2007).

Abbiamo retrospettivamente analizzato le procedure di fibrinolisi endovenosa/intraarteriosa

effettuate negli ultimi due anni presso il P.O. di Grosseto (bacino di 120.000 abitanti, con 300 ictus ischemici/anno), che sono state rispettivamente 43 nel 2015 e 61 nel 2016. Fra queste, le procedure in pazienti con "minor stroke" sono state 6 (15%) nel 2015 e 15 (24.6%) nel 2016. Tutti i pazienti sono stati studiati con TC ed angio-TC cranio. Undici/21 pazienti (52%) presentavano un'occlusione di un grosso vaso o una stenosi critica e 4/21 (19%) sono stati inviati al centro "Hub" secondo il modello "Drip and Ship". Nessuno ha presentato infarcimento emorragico. Alla dimissione 13/21 (62%) erano funzionalmente indipendenti, mentre 8/21 (38%) erano dipendenti o richiedevano un percorso riabilitativo. Tra questi il sintomo prevalente era l'afasia. Quattro/21 pazienti (19%) hanno presentato un peggioramento clinico dopo la fibrinolisi venosa, nelle prime 24-h, dovuto a recidiva; 3 di essi presentavano un'occlusione di un grosso vaso e un paziente uno pseudoaneurisma carotideo, che non erano stati inizialmente trattati.

Nonostante la casistica limitata e monocentrica, possiamo affermare che la fibrinolisi endovenosa nel "minor stroke" è sicura. Il paziente con "minor stroke" richiede un'attenta valutazione che consideri aspetti clinici, radiologici e prognostici. La scala NIHSS nel "minor stroke" non è un predittore clinico basale affidabile di stratificazione del paziente per quanto riguarda l'outcome e la presenza di occlusione di un grosso vaso. La percentuale di pazienti con occlusione di un grosso vaso nel "minor stroke" è rilevante e quindi l'approccio diagnostico con angio-TC è raccomandato anche in pazienti con basso NIHSS. La discussione in teleconsulto con il centro "Hub", in caso occlusione di un grosso vaso, è indicata anche nel "minor stroke" poichè rappresenta la causa principale di peggioramento precoce. Un corretto iter diagnostico deve portare rapidamente all'identificazione di fattori di rischio per le recidive precoci, quali stenosi dissecative/aterotrombotiche o cardiopatie ad alto rischio emboligeno e quindi al loro trattamento con strategie mediche o neuroradiologiche interventistiche.

SESSIONE III

NEUROCHIRURGIA

1. GLIOBLASTOMA CEREBELLARE: UN CASO ASSOCIATO A LUNGA SOPRAVVIVENZA

Rosina Amoroso (Livorno)

Autori: R. Amoroso¹, F. Pieri¹, O. Santonocito¹, L. Landi², V. Zucchi³, M. Bosio⁴

(¹ UO Neurochirurgia; ² UO Oncologia Medica; ³ UO Anatomia Patologica; ⁴ UO Radioterapia Oncologica, ASL Toscana Nord Ovest, Spedali Riuniti Livorno)

Il glioblastoma rappresenta circa il 15-20% di tutti i tumori intracranici; quello a sede cerebellare un'entità nosologica molto rara, con una incidenza di 0.4-3.4% nell'ambito di tutti i glioblastomi 3

Il glioblastoma cerebellare, per la sede così rara, entra in diagnosi differenziale con le metastasi, gli astrocitomi anaplastici e tutte le patologie di fossa cranica posteriore. La mancanza di differenze tra i GBM sopratentoriali e quelli cerebellari, per quanto riguarda la sopravvivenza globale (OS) ed i fattori prognostici, suggerisce che questi tumori siano biologicamente simili. Presentiamo un caso di glioblastoma cerebellare, sottoposto ad intervento chirurgico e successiva recidiva dopo 4 anni, lungo-sopravvive (9 anni).

CASE REPORT:

M.S. (27-5-53). Nel mese di dicembre 2006, esordiva con disturbi dell'equilibrio e disartria.

L' imaging mostrava una lesione intra-assiale cistica, cerebellare destra, con aspetto disomogeneo, con potenziamento dopo somministrazione di mezzo di contrasto ed edema perilesionale. Il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico, con asportazione radicale (12 gennaio 2007, approccio retrosigmoideo destro). Diagnosi istologica: glioblastoma (grado IV WHO). Successivo trattamento concomitante RT e CHT con temozolamide, 75mg/mq os; a seguire altri 24 cicli di TMZ 200mg/mq os g1-g5 ogni 28.

In data 9 novembre 2011, dopo 58 mesi, secondo intervento chirurgico per recidiva locale. La lesione mostrava una progressione citoarchitettoneca, con infiltrazione del tentorio. Asportazione radicale (diagnosi di glioblastoma multi-forme, MIB-1: 15%). Successivo follow-up clinico e neuroradiologico.

L'ultima RM di controllo del 2016 mostrava assenza di residuo-recidiva, con obiettività neurologica integra.

DISCUSSIONE:

I casi di glioblastoma cerebellare nell'adulto sono molto rari e la letteratura sull'incidenza, sulla storia naturale e sui fattori prognostici è poco rappresentata. Questi tumori hanno una modalità di crescita differente da quelli sopratentoriali, tendono ad invadere il tronco encefalico e quindi si presentano con una clinica differente rispetto ai sopratentoriali⁷

Qualche volta, possono avere una crescita di tipo esofitico, con invasione della cisterna dell'angolo pontocerebellare, la cisterna quadrigeminale e crurale, la cisterna magna^{4,5,6} Si tratta quindi di lesioni challenging per la strategia chirurgica.

Uno studio di analisi multicentrica retrospettiva su 45 pazienti affetti da glioblastoma cerebellare¹ ha evidenziato una età mediana di 50.3 anni ed una sopravvivenza globale di 9.9 mesi. Un recente studio², ha analizzato dei dati forniti dal U.S. National Cancer Institute SEER database, dal 1973 al 2009; in particolare sono stati analizzati i dati di 202 di 247 pazienti totali con diagnosi di GBM cerebellare dal 1990 al 2009.

Comparando il gruppo dei cerebellari e quello dei sopratentoriali, si è evidenziata un'età media di 56.6 anni contro un'età media di 61.8 dei sopratentoriali; una mediana di sopravvivenza di 7 mesi nei cerebellari ed 8 mesi nei sopratentoriali; la lungosopravvivenza, dunque oltre due anni, è risultata simile (13.4% verso 10.6%). Scarsa differenza di sesso: 59.5% nei maschi e 58.1% nelle femmine. Di tutti questi pazienti solo il 70.4% si era sottoposto a RT successiva. Mancano i dati circa il trattamento chemioterapico, considerando anche che la "temozolamide era" parte dal 2005 in poi. Comunque il trattamento chirurgico e la RT migliorano significativamente la sopravvivenza, seppure non sembrano palesarsi significative differenze tra i glioblastomi cerebellari e sopratentoriali, per quanto riguarda la sopravvivenza globale ed i fattori prognostici.

È necessario condurre ulteriori indagini per identificare un eventuale comportamento genetico differente.

Il caso da noi riportato appare molto interessante per la lunga sopravvivenza globale del paziente, attualmente libero da malattia dopo circa 8 anni.

2. GLIOFIBROMA CEREBRALE: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA

Rosina Amoroso (Livorno)

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

(UO Neurochirurgia, ASL Toscana Nord Ovest, Spedali Riuniti Livorno)

INTRODUZIONE:

Il gliofibroma è una rara entità nosologica, con morfologia bifasica, che si presenta comunemente nelle prime due de-cadi di vita. Non lo si ritrova nella classificazione WHO, cioè non è presente come entità distinta. Presenta entrambe le componenti mesenchimale e gliale.

Riportiamo un caso di gliofibroma dell'adulto, descrivendone le caratteristiche cliniche, il trattamento chirurgico, il follow-up e una review della letteratura.

CASE REPORT:

Donna, M.G.P. (età 75). Esordio clinico con disturbi dell'orientamento temporo-spaziale, disturbi dell'attenzione e cefalea. L'imaging mostrava una lesione intra-assiale, fronto-mesiale, con aspetto disomogeneo, con potenziamento dopo somministrazione di mezzo di contrasto ed edema perilesionale. La paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico (ottobre 2015), con asportazione radicale della lesione, come mostrato dalla RM di controllo post operatoria.

La diagnosi istologica era di gliofibroma: neoformazione ipercellulata con elementi gliali GFPA+ di media taglia, con pleomorfismo nucleare e con attività mitotica valutata con KI67 clone MIB-1 5-7% + componente desmoplastica co-stituita da isolotti di tessuto collagene lasso (GFPA-, vimentina-). Dopo il trattamento chirurgico, veniva sottoposta a trattamento RT esclusivo. Successivo follow-up clinico e neuroradiologico. L'ultima RM di controllo di maggio 2016 mostra assenza di residuo-ricidiva. Obiettività neurologica integra.

DISCUSSIONE:

Il gliofibroma, è stato descritto per la prima volta nel 1978 da Friede, in un bambino di tre anni, a localizzazione tronco-encefalica¹. Successivamente, sono stati riportati in letteratura circa 40 casi di gliofibroma, soprattutto nella popolazione pediatrica²; 11 casi invece in una popolazione adulta con range di età 19-54 anni. ^{3,4}

Il comportamento biologico, l'istogenesi ed i fattori prognostici sono ancora poco noti a causa della mancanza di approfonditi dati di letteratura. Questo raro tumore è composto da una componente gliale ed una mesenchimale, quest'ultima benigna. La maggior parte di questi tumori hanno istologia benigna e non presentano recidive né metastasi dopo l'exeresi radicale. La presenza di GFPA e di reticolina mostrano l'aspetto bifasico della lesione. Un basso MIB-1 labeling index è associato a prognosi migliore. Fibroblasti, istiociti, astrociti, miofibroblasti, cellule endoteliali dei Sch-wann, cellule progenitrici gliali-mesenchimali multipotenti sono state proposte come responsabili della genesi della componente mesenchimale. Un caso è stato riportato come progressione di una lesione amartoma-like⁶. Alcuni autori definiscono due sottogruppi di gliofibroma: "astrocitoma desmoplastico", in cui il collagene è prodotto dalle stesse cellule del glioma ed un "glioma-fibroma misto", in cui il collagene è prodotto dalle cellule mesenchimali⁵. Sono stati condotti studi ultrastrutturali sulla componente mesenchimale. Alcuni autori descrivono una membrana basale che separa chiaramente la componente gliale da quella mesenchimale⁷. Altri autori, invece, non identificano nessuna membrana di separazione.⁸

La resezione chirurgica completa è il trattamento di scelta; il grading e la prevalenza della componente mesenchimale o gliale, condiziona la scelta del trattamento adiuvante. Allo stato dell'arte, tale rara entità non sembra trovare una sua collocazione definita anche nella ultima classificazione WHO del 2016; il grading è attribuibile anche a seconda della prevalenza di componente gliale di alto o basso grado.



3. IL RUOLO DELLA TECNICA ALIF COME TRATTAMENTO MINI-INVASIVO DELLA DISCOPATIA LOMBARE ASSOCIATA A LISI ISTMICA: CASE REPORT

Matteo Capozza (Livorno)

Autori: M. Capozza, J. Giorgetti, P. A. Rizzi, F. Pulerà, S. Toninelli, A. Weiss, O. Santonocito
(UO Neurochirurgia, ASL Toscana Nord Ovest, PO di Livorno)

La discopatia lombare sintomatica da insufficienza meccanica del disco è una patologia ben nota in letteratura e nella pratica clinica quotidiana. Spesso tale patologia compare precocemente in soggetti giovani e la sintomatologia dolorosa è tanto invalidante da compromettere in modo significativo la qualità di vita del paziente. Quando si associa a lisi istmica di livello o del livello contiguo la soluzione chirurgica è raccomandata, ma ancora controversa in Letteratura e non vi è univoco accordo sul “gold standard” di trattamento. Presentiamo il caso di un uomo di 47 anni con storia di lombalgia da carico ingravescente ed invalidante, insorta 4 anni prima e resistente a trattamento conservativo. All’obiettività clinica non si rilevavano deficit radicolari. Lo studio di imaging mostrava una discopatia severa L4-L5 ed L5-S1 (Pfirmann 4) con associata lisi istmica L5-S1. Il planning preoperatorio è consistito in una valutazione del balance sagittale globale, nella quantificazione dell’instabilità alle prove dinamiche e nella decisione di mantenere integra sia la muscolatura paravertebrale lombare che la tension bend ligamentosa posteriore. Per tali ragioni si è optato per una artrodesi mini-invasiva a 360° mediante ALIF L4-L5 ed L5-S1 per via trans-ombelicale retro-peritoneale associata ad artrodesi L4-S1 percutanea. La procedura chirurgica è stata rapida e non gravata da perdite ematiche (<100 cc). Il paziente ha mostrato un decorso post-operatorio privo di complicanze con ripresa della deambulazione autonoma in prima giornata ed ottimo controllo del dolore post-operatorio. I controlli radiografici post-operatori hanno mostrato il buon esito della procedura chirurgica evidenziando un ottimo equilibrio sagittale globale in carico. L’utilizzo della tecnica ALIF in associazione ad artrodesi percutanea posteriore come trattamento mini-invasivo di discopatia associata ad instabilità è una opzione chirurgica che, seppur non sia scevra da rischi, offre importanti vantaggi. L’approccio anteriore retro-peritoneale al rachide lombare è una via chirurgica che al pari della via anteriore al rachide cervicale garantisce l’integrità di tutte le strutture anatomiche regionali, poiché prevede la sola incisione cutanea e della fascia muscolare. Mediante dissezione smussa è possibile infatti posizionare devices per fusione intersomatica con la massima superficie di fusione possibile, decomprimere indirettamente i forami di coniugazione e ottenere il giusto grado di lordosi mediante cages iperlordotiche ad angolazione variabile. L’associazione di una strumentazione percutanea posteriore garantisce la necessaria stabilità primaria anche in caso di lisi istmica preservando integralmente la tension bend posteriore e la muscolatura lombare paravertebrale. Infine, rispetto ad una soluzione chirurgica “classica”, con artrodesi strumentata “open” e fusione intersomatica ottenuta mediante TLIF o PLIF per via posteriore, tale tecnica innovativa e mini-invasiva consente tempi di mobilizzazione e di ospedalizzazione del paziente minimi, con riduzione dei costi di degenza ospedaliera. Per tali ragioni a nostro avviso tale opzione chirurgica costituisce, in casi ben selezionati, una valida alternativa di trattamento.

4. FRATTURA C6-C7 MIELICA IN PAZIENTE CON SPONDILITE ANCHILOSANTE

Jacopo Giorgetti (Livorno)

Autori: J. Giorgetti, A. Caprio, M. Capozza, F. Pulerà, F. Pieri, R. Amoroso, S. Toninelli, A. Weiss, P. A. Rizzi, F. Marconi, O. Santonocito
(UO Neurochirurgia, ASL Toscana Nord Ovest, PO di Livorno)



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Presentiamo un caso di un uomo di sessantasette anni, affetto da morbo di crohn e spondilite anchilosante, sottoposto nel 2014 ad asportazione di tumore maligno mesenterico e nello stesso anno a tiroidectomia per carcinoma papillare della tiroide che, in seguito ad episodi di melena e vomito caffeeano, viene trasportato al pronto soccorso di un ospedale periferico per episodio sincopale con trauma cranio cervicale e trauma diretto del bacino. ricoverato in medicina dello stesso nosocomio, dopo tre giorni dal ricovero stesso, durante le manovre di assistenza infermieristica, sviluppa una tetraparesti grave e ingravescente. le indagini tc e rm eseguite mostrano una grave frattura c6-c7 che ha necessitato di un doppio approccio chirurgico con un tempo prima posteriore e poi anteriore, che andremo ad illustrare e descrivere nei dettagli, nelle difficolta' e nelle complessita' specifiche e legate alla malattia reumatica di base.

5. CHIRURGIA DI UN INSIDIOSO MENINGIOMA CLINOIDEO CON ENCASEMENT VASCOLARE

Paola Angela Rizzi (Livorno)

Autori: P. A. Rizzi, M. Capozza, O. Santonocito
(UO Neurochirurgia, ASL Toscana Nord Ovest, PO di Livorno)

I meningiomi clinoidi rappresentano il 6,5% dei meningiomi intracranici, per propria natura spesso vengono diagnosticati solo quando raggiungono dimensioni considerevoli. Per tale ragione il coinvolgimento di più regioni anatomiche e di strutture nervose inglobate dalla lesione o in rapporto con essa rappresentano per il chirurgo una vera e propria sfida, in relazione all'elevata morbilità e mortalità, alla difficoltà di rimozione totale, alla durata della procedura ed al suo impegno tecnico. Il planning pre-operatorio, la conoscenza delle insidie celate dal tessuto tumorale, l'abilità nella dissezione microchirurgica di strutture nervose e vascolari spesso mal riconoscibili sono requisito indispensabile per affrontare tale patologia.

Presentiamo a scopo esemplificativo il caso di una donna di 45 anni con storia di cefalea da quattro mesi, senza fattori di rischio, ritrovata in coma dai familiari. All'obiettività clinica GCS 4 ed anisocoria. Lo studio di imaging preoperatorio mostrava lesione espansiva di fossa cranica media in sede paraclinoidica destra con diametro di 4 cm con notevole edema, compressione delle strutture parenchimo liquorali con shift ed idrocefalo acuto. Sottoposta a DVE in emergenza. RM encefalo: lesione espansiva meningiomatosa paraclinoidica anteriore destra con origine da clinoidi anteriore, seno cavernoso destro, piccola ala sfenoidale e tubercolo sellare, inglobante carotide e le sue diramazioni sovraclinoidiche, con compressione su strutture parenchimali ed ottico-chiasmatiche. INTERVENTO CHIRURGICO: Asportazione del meningioma con approccio pterionale con ampia fresatura pterionale del tetto orbitario e clinoidectomia completa extradurale. Liberazione della carotide intracavernosa, sovraclinoidica e sue diramazioni dall'encasement. Decompressione dei nervi ottici e chiasma ottico. Residuo tumorale millimetrico all'emergenza delle arterie comunicante posteriore e corioidea anteriore. OUTCOME: dopo lunga degenza in rianimazione la paziente è ritornata pienamente cosciente e collaborante con emiparesi destra gradualmente migliorata, non dipendente da shunt ventricolari. CONSIDERAZIONI: L'importanza dell'ampia fresatura del basicranio e del tetto orbitario in questo intervento ha consentito di controllare l'impianto durale tumorale evitando angusti corridoi chirurgici, permesso di "affamare" il tumore dall'apporto vascolare basale, raggiungere l'ampia estensione dell'impianto fino al tubercolo sellare antero-medialmente ed al tentorio posteriormente e seguire il decorso dei vasi per identificarli e disseccarli dal meningioma senza grosse retrazioni parenchimali. Di particolare impegno tecnico e di tenacia è stata la delicata dissezione dei vasi incarcerati nel tumore che sono stati liberati e risparmiati



senza sacrifici. Si presenta breve video delle tappe cruciali dell'intervento, esami strumentali pre e post operatori.

6. ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA DOPO LA SECONDA CHIRURGIA IN PAZIENTI AFFETTI DA RECIDIVA DI GLIOBLASTOMA MULTIFORME: STUDIO RETROSPETTIVO SULL'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Alessandro Weiss (Livorno)

Autori: A. Weiss^{1,3}, C. Gambacciani³, P. Perrini², F. Pasqualetti²; D. Durim², F. Paiar², R. Morganti³, R. Vannozzi², L. Lutzemberger²

(¹ UO Neurochirurgia, PO Livorno, ASL Toscana Nord Ovest; ² UO Neurochirurgia, AOUP; ³ Università di Pisa)

L'obiettivo dello studio è di valutare l'impatto dell'estensione della resezione (Extent Of Resection, EOR) nella prima e nella seconda chirurgia sulla sopravvivenza di pazienti affetti da recidiva di glioblastoma multiforme.

Gli autori hanno eseguito uno studio retrospettivo su una popolazione omogenea di pazienti sottoposti a una seconda chirurgia per l'exeresi di recidiva di glioblastoma multiforme in un periodo compreso tra il 2011 e il 2015 presso L'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento radio e chemioterapico di prima linea dopo la prima chirurgia. Sono state valutate le sopravvivenze (OS) e messe in relazione con l'EOR dopo la prima e dopo la seconda chirurgia.

Si è valutata con la regressione di Cox l'influenza di alcuni potenziali fattori prognostici (età, stato clinico pre-operatorio (Karnofski Performance Status, KPS), localizzazione del tumore e terapie adiuvanti) sulla sopravvivenza dopo la seconda chirurgia.

Nel periodo oggetto di studio 48 pazienti sono stati sottoposti a seconda chirurgia per recidiva di glioblastoma. La sopravvivenza media di 14 pazienti sottoposti ad asportazione subtotala al momento della seconda chirurgia dopo un'iniziale asportazione parziale non è differita statisticamente da quella presentata da 7 pazienti che hanno ricevuto un'asportazione gross-total alla seconda chirurgia dopo un'iniziale asportazione parziale (18 vs 22 mesi, $p=0,583$). La sopravvivenza media di 13 pazienti sottoposti ad asportazione gross-total ad entrambe le chirurgie risultava nettamente aumentata rispetto a quella di 13 pazienti sottoposti ad asportazione parziale alla seconda chirurgia dopo un'iniziale asportazione gross-total (47 vs 14 mesi, $p=0,009$). Nel modello statistico di Cox il KPS al momento della recidiva (HR 0.418, $p=0,05$) e l'estensione della resezione al secondo intervento (HR 0.513, $p=0,043$) sono risultati fattori predittivi indipendenti di sopravvivenza. Un'asportazione gross-total al momento della seconda chirurgia è associata a una maggiore sopravvivenza e dovrebbe essere praticata tutte le volte che sia possibile in pazienti affetti da recidive di glioblastoma con un buon performance status.

7. APPROCCIO ENDOSCOPICO ENDONASALE ESTESO ALLA REGIONE VENTRALE DEL TRONCO ENCEFALICO. STUDIO ANATOMICO E RADIOLOGICO VOLTO ALL'IDENTIFICAZIONE DI ZONE SICURE PER L'ACCESSO AL PARENCHIMA GUIDATO DA NEURONAVIGAZIONE CON RISONANZA MAGNETICA 7T

Alessandro Weiss (Livorno)

Autori: A. Weiss^{1,2}, P. Perrini³, M. De Notaris⁴, P. Cecchi², L. Mazzei², M. Cosottini³, M. Castagna³, G. Soria⁵, A. Prats Galino⁵



(¹ UO Neurochirurgia, PO Livorno, ASL Toscana Nord Ovest; ² Università di Pisa; ³ UO Neuroradiologia, AOUP; ⁴ AO G. Rummo di Benevento; ⁵ Hospital Clinico, Universidad de Barcelona - SP)

Introduzione: Il presente studio anatomico e radiologico è volto allo studio dell'anatomia microchirurgica della superficie ventrale del tronco encefalico con il fine di localizzare i possibili punti d'accesso definiti "zone sicure" raggiungibili per via endoscopica endonasale trans-clivale.

Materiali e Metodi: Sono stati utilizzati 11 specimen di estremità cefalica umana. 6 specimens fissati in soluzione polifenolica e perfusi con lattice colorato sono stati utilizzati per eseguire un approccio endoscopico endonasale transclivale per esporre la superficie ventrale del tronco encefalico. Altri 5 encefali sono stati prelevati da donatori esenti da patologia encefalica, fissati in una soluzione di formalina e sottoposti a studio RM encefalo ad ultra alto campo (7 Testa). Successivamente 4 dei 5 encefali sono stati sottoposti a dissezione della sostanza bianca del tronco encefalico secondo il metodo descritto Klingner implementato con neuronavigazione. Un sistema di fiducial è stato utilizzato per eseguire la fusione tra le immagini DICOM e lo specimen nel neuronavigatore. Ogni passo della dissezione è stato validato dalla neuronavigazione ed è stata acquisita documentazione fotografica con metodica tridimensionale anaglifica.

Dell'ulteriore specimen di tronco sono state eseguite sezioni assiali coplanari ai DICOM utilizzando un sistema di riferimento chiamato Cutting box e quindi sottoposte ad esame istologico con 2 colorazioni istochimiche (ematossilina ed eosina e Luxol Fast Blue).

Risultati: L'approccio endoscopico endonasale transclivale permette di esporre l'area peri-oculomotrice a livello mesencefalico, l'area peritrigeminale a livello pontino e l'area pre-olivare localizzata nel solco antero-laterale del bulbo. La correlazione delle immagini anatomiche tridimensionali con quelle derivanti dalla RM a campo ultra alto (7 Tesla) nelle due metodiche utilizzate fornisce una maggior comprensione tridimensionale delle complesse connessioni del tronco encefalico nel caso della dissezione della sostanza bianca neuronavigata e della sua struttura microscopica nel caso dell'anatomia sezionale.

Conclusioni: L'area peri-oculomotrice, l'area peritrigeminale ed il solco antero-laterale del bulbo sono considerate zone d'accesso relativamente sicure per effettuare una leucotomia e sono potenzialmente raggiungibili con un approccio endoscopico endonasale trans-clivale. Tale metodica di approccio potrebbe essere effettuata per alcune selezionate lesioni intrinseche del tronco.

SESSIONE IV

DISTURBI DEL SONNO; SCLEROSI MULTIPLA; DEMENZE E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

1. DISTURBI DEL RITMO SONNO-VEGLIA NELLA DISTROFIA MIOTONICA DI TIPO 1: MACROSTRUTTURA E MICROSTRUTTURA DEL SONNO

Luca Carnicelli (Pisa)

Autori: L. Carnicelli, E. Bonanni, A. Schirru, D. Crapanzano, M. Fabbrini, M. Maestri, S. Baldanzi, C. Simoncini, M. Mancuso, U. Bonuccelli, G. Siciliano

(UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOUP)

Obiettivi: Disturbi del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna (ESD) sono sintomi riconosciuti della distrofia miotonica tipo 1 (DM1). Tra le cause di sonnolenza sono state riportate frammentazione del sonno notturno, disturbo respiratorio in sonno (DRS) e movimenti periodici degli

arti inferiori (PLMS), ma è possibile che anche una disfunzione centrale del ritmo sonno-veglia giochi un ruolo centrale. Pochi studi hanno valutato la macrostruttura del sonno nella DM1, riportando alterazioni peculiari, mentre variabili più fini come la microstruttura del sonno non sono mai state caratterizzate in maniera adeguata.

Metodi: Sono stati arruolati 8 pazienti con DM1 (6M; età media $34,0 \pm 10,5$ anni) e 10 controlli sani (7M; $34,6 \pm 15,3$ anni), il cui sonno notturno è stato studiato mediante polisonnografia in laboratorio, mentre la vigilanza è stata valutata attraverso mediante test delle latenze multiple del sonno (MSLT) e scale soggettive. Lo scoring dei parametri polisunnografici ed MSLT è stato condotto secondo i criteri standard AASM (2007), mentre la microstruttura del sonno è stata valutata secondo il modello del Cyclic Alternating Pattern (CAP).

Risultati: I pazienti con DM1 hanno presentato un ridotto tempo totale di sonno (TST), con incremento relativo del sonno REM ed una riduzione dello stadio N2. Un addormentamento in sonno REM (SOREM) è stato evidenziato in tre pazienti nella PSG notturna, mentre lo studio del CAP indica un'aumentata instabilità del sonno nella DM1. La latenza media di sonno all'MSLT è apparsa ridotta nei pazienti rispetto ai controlli, con latenze patologiche in quattro di essi. Cinque pazienti hanno mostrato almeno un SOREM e, considerando la PSG notturna, gli stessi presentavano almeno due SOREM. Non sono state evidenziate differenze significative per indice di apnea-ipopnea ed indice di PLMS

Discussione: Il peculiare pattern macrostrutturale suggerisce, da un punto di vista fisiopatologico, una disregolazione del sonno REM, mentre il CAP rate più elevato indica come nel DM1 il sonno sia più instabile. Detti reperti potrebbero essere responsabili dell'ESD, sintomo cardine di questa patologia confermata anche dall'MSLT.

La macrostruttura del sonno e le latenze all'MSLT confermano quanto già proposto nella letteratura di un fenotipo simil-narcolettico e, assieme all'aumentata instabilità del sonno, permettono di ipotizzare un coinvolgimento primitivo dei meccanismi di controllo della regolazione del ciclo sonno-veglia nella DM1."

2. L'AUMENTO DEL SONNO NOTTURNO FRAMMENTATO È ASSOCIATO AL PATTERN NON-DIPPING NEI PAZIENTI CON IPERTENSIONE RESISTENTE

Monica Fabbrini (Pisa)

(Autori: M. Fabbrini¹, Rm. Bruno², M. Maestri¹, E. Di Coscio¹, L. Carnicelli¹, Mr. Ferraro¹, M. Di Galante³, T. Banfi², M. Cargioli², L. Ghiadoni², U. Faraguna³, S. Taddei², U. Bonuccelli¹, E. Bonanni¹)

(¹ Centro Medicina del Sonno, UO Neurologia, AOUP; ² Centro Regionale di Riferimento per la Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione e dell'Ipotensione Arteriosa, UO Medicina Interna 1 Universitaria, AOUP; ³ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Pisa)

Obiettivi: nei pazienti con ipertensione resistente (RH) è molto comune il rilievo di un pattern non dipping e un aumento dei livelli della pressione notturna, per ragioni non ancora chiare. Lo scopo di questo studio è stato di identificare se i disturbi del sonno siano associati a tale pattern nei pazienti RH.

Metodo: sono stati arruolati 47 pazienti RH (definita come scarso controllo dei valori pressori nonostante l'utilizzo di 3 farmaci antipertensivi, incluso un diuretico). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a polisonnografia notturna ambulatoriale (PSG), monitoraggio actigrafico per una settimana, misurazione pressoria ambulatoriale e con holter pressorio. Il pattern non dipping è stato definito come caduta dei valori pressori notturni <10% dei valori diurni.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Risultati: è stato rilevato un pattern non dipping in 34 pazienti (dippers 72%). Non sono state rilevate differenze per le principali caratteristiche cliniche, rispetto ai non dippers. La presenza di sindrome delle apnee ostruttive di grado moderato-grave (OSAS 53%) o la sindrome delle gambe senza riposo (RLS 33%) non erano associate con il non dipping. I non dippers presentavano anche simile AHI (23 ± 22 vs 22 ± 17 , $p=0.84$) e PLMS index (9 ± 14 vs 5 ± 12 , $p=0.70$) rispetto ai dippers, e anche il tempo totale di sonno era sovrapponibile, sia rilevato con la PSG (5.7 ± 1.2 vs 6.5 ± 1.0 h, $p=0.09$) che con i dati actigrafici (6.7 ± 0.9 vs 6.9 ± 0.4 h, $p=0.59$). Invece i risvegli rilevati con l'actigrafia erano aumentati nei non dippers ($p=0.03$). Il coefficiente di variazione dell'attività notturna era inversamente correlato con la caduta notturna della pressione sistolica ($r= -0.41$, $p=0.03$). L'associazione era significativa in un modello di regressione multipla aggiustata per età, sesso e tempo totale di sonno rilevato con l'actigrafia ($p=0.009$).

Conclusioni: il pattern non dipping è associato a un sonno notturno frammentato, indipendentemente dalla durata totale di sonno, diagnosi di OSAS o RLS. Questi dati suggeriscono che la frammentazione del sonno di per se potrebbe ostacolare la riduzione della pressione notturna e potrebbe rappresentare un nuovo obiettivo per ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi resistenti.

3. BLOCCO LINFOCITARIO CENTRALE VS PERIFERICO NELLA SCLEROSI MULTIPLA

Annalisa Amidei (Pisa)

Autori: A. Amidei, L. Petrucci, L. Pasquali, P. Riani, A. Iudice
(UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOUP)

Nei pazienti con Sclerosi Multipla spesso il trattamento con terapie di prima linea riduce la frequenza delle ricadute cliniche e la progressione di disabilità a breve termine. Tuttavia nei pazienti che continuano a sperimentare attività di malattia la strategia comune è cambiare verso una terapia più efficace (ESCALATION therapy). In quest'ottica Natalizumab e Fingolimod, con il loro meccanismo di blocco linfocitario a livello di barriera emato-encefalica per il primo e a livello dei linfonodi per il secondo, garantiscono un'efficacia maggiore rispetto agli iniettabili. La terapia di escalation a Natalizumab versus quella a Fingolimod non è mai stata comparata in uno studio clinico randomizzato, sebbene sia stata messa a confronto la loro efficacia e tollerabilità mediante un'analisi longitudinale dei registri di malattia. Il nostro studio parte da questi presupposti per valutare in base alla pratica clinica quale strategia di escalation sia preferibile, andando quindi ad analizzare il profilo rischio/beneficio di questi due farmaci nella nostra coorte di pazienti.

4. SAFETY AND EFFICACY OF CYCLOPHOSPHAMIDE IN SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

Benedetta Forci (Firenze)

Autori: B. Forci, A. Repice, C. Mechi, E. Magnani, A. Mariottini, L. Massacesi
(NeuroFarBa, Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del bambino)

Introduction

Cyclophosphamide (CY) is an immunosuppressive agent commonly used for treating inflammatory active or rapidly worsening forms of Multiple Sclerosis (MS).

Efficacy of CY in Secondary Progressive forms of MS (SPMS) remains still controversial as in a

few trials including rapidly evolving SPMS forms, this medication has been showed to be beneficial, particularly in the younger patients with highly active disease and a shorter progressive phase of the disease.

Methods

We retrospective collected the clinical data of all the MS patients with secondary progressive MS that were treated at the Regional Reference Center for MS of the Careggi University Hospital with CY and received the treatment for at least 6 months between 1991 and 2016. The patients had received monthly pulse infusions of CY at the dose of 0,75 g/ m2. The aim of this study is preliminary evaluation of CY efficacy on clinical outcome measures, radiological outcome measures, and definition of clinical characteristics that may predict a good response to treatment. In addition the safety profile of the drug, particularly the frequency of neoplasms in this specific patient population was evaluated.

Results

After the end of CY infusion, 70% of the patients had a stabilization or an improvement in EDSS score, whereas 30% of patients showed some degree of disability worsening.

We observed a significant difference ($p= 0,05$) in the cumulative percentage of patients worsening EDSS score distinguishing by the presence or the absence of relapses in the 2 years before CY treatment; the group of patients showing relapses appeared to reach an higher level of disability despite CY therapy.

The number of neoplasms observed was 5 (breast cancers, 2; lymphoma, 1; prostatic cancer, 1; bladder cancer,1); mean cumulative dose of CY treatment of the patients with cancer (13,87 gr/m2/month) was near the same of the entire population (13,4 gr/m2/month).

Discussion

In this study, we found an EDSS stabilisation or improving of 70% during the first 2 years of therapy, with a reduction to 60% at 36 months analysis.

Pooled analysis showed a greater disability progression in patients with evidence of clinical disease activity before CY treatment.

Differently from previous studies, our study failed in identifying predictive factors for a favourable response to treatment; gender, age, a lower EDSS score and a shorter progressive phase prior to treatment don't seem to influence the therapeutic response to CY.

We observed malignancies in four patients (four solid tumors and a lymphoma); three of them had previously received immunosuppressive therapy with AZA, one of those received methotrexate after CY.

We compared neoplasms incidence rates in the study population and incidence rates in Tuscany population between years 2000 and 2009 (data obtained from the Tuscan region neoplasm Registry); the ratio between the two incidences, Standardized Incidence Ratio (SIR), was 0,76 (95% C.I. 0.29-2.03; p : n.s.), and indicates a risk of neoplasms development similar to the general population.

5. FREQUENZA DEL SEGNO DELLA VENA CENTRALE IN MRI NELLA SCLEROSI MULTIPLA ED IN SINDROMI SM-LIKE CON POSSIBILE "BETTER EXPLANATION" DELLA DIAGNOSI: UN NUOVO MARKER PER MIGLIORARE LA SPECIFICITÀ DELLA DIAGNOSI

Matteo Grammatico Di Tullio (Firenze)

Autori: M. Grammatico Di Tullio, L. Vuolo, S. Dallagiacomma, C. Mechi, E. Magnani, A. Repice,



E. Fainardi, L. Massacesi
(Dipartimento NeuroFarBa, Università degli Studi di Firenze)

Background

Nella sclerosi multipla (SM), le lesioni della sostanza bianca sono di natura infiammatorie-demielinizzante (ID) e localizzate in sede perivenulare (PV). Invece le lesioni della sostanza bianca che si osservano nella malattia dei piccoli vasi, nell'emicrania e nella patologie autoimmuni sistemiche con coinvolgimento neurologico sono di natura ischemica e localizzate prevalentemente in sede periarteriolare. La localizzazione perivenulare delle lesioni SM può essere rilevata all'imaging in risonanza magnetica (MRi) mediante sequenze di suscettibilità (T2*, SWI) ed è definita anche "segno della vena centrale" (SVC). Il SVC è presente in circa il 75% delle lesioni ID della sostanza bianca, mentre nelle altre patologie la frequenza del SVC a livello encefalico è sempre inferiore al 50% (Solomon, 2015; Mistry, 2016; Vuolo, 2016).

In questo studio la frequenza del SVC in pazienti con SM definita è stata confrontata con quella in pazienti con diagnosi di SM, portatori di marker clinici, laboratoristici o MRi di possibile "better explanation" della diagnosi (SM-like), con l'obiettivo di valutare le differenze nei meccanismi patogenetici alla base.

Metodi

Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di SM in accordo ai criteri diagnostici di McDonald (Polmann et al. 2011) e decorso recidivante-remittente: n=51 (27 SM definita, 24 SM-like). I pazienti MS-like sono stati selezionati prospetticamente tra i pazienti con diagnosi di SM portatori di i marker di possibile "better explanation" della diagnosi predefiniti. I pazienti sono stati sottoposti ad esame MRi encefalo con mezzo di contrasto utilizzando uno scanner da 1,5T; il protocollo includeva una sequenza FLAIR ed una SWI. Le lesioni della sostanza bianca sono state identificate sulle sequenze FLAIR, mentre le strutture venulari e la loro relazione con le lesioni sulle sequenze SWI. In ciascuna lesione è stato ricercato il SVC, definito dalla presenza di un'iperintensità lesionale che circondi completamente una venula in almeno un piano. Una venula è stata definita come ipointensità di segnale morfologicamente compatibile visibile in almeno due piani perpendicolari.

In ogni paziente è stata valutata la frequenza del SVC, stabilendo un valore soglia del 50% per distinguere i pazienti con lesioni della sostanza bianca ID da quelli con lesioni prevalentemente ischemiche.

Risultati

La frequenza mediana del SVC era più elevata in pazienti con SM definita rispetto al gruppo SM-like, risultando rispettivamente 91% (range 67-100%) vs 24,5% (range 9-83%; $p < 0.00001$). Una frequenza del SVC superiore al 50% è stata osservata in 27/27 pazienti con SM definita (100%) e in 6/24 pazienti SM-like (25%; $p < 0.0001$). Dei pazienti SM-like con frequenza del SVC superiore alla soglia del 50%, 5/6 presentavano una frequenza compresa nel range delle SM definite: 70-83% (mediana 74%); solo un paziente presentava una frequenza inferiore (59%). Nei pazienti SM-like con frequenza del SVC $< 50%$ la mediana del numero di markers di better explanation era 2 (range 1-5), in quelli con frequenza $> 50%$ era 1 (range 1-2).

Discussione

La frequenza del SVC nei pazienti SM-like con markers di "better explanation" è risultata nella maggior parte dei casi (75%) inferiore al 50%, suggerendo in questi casi una diagnosi alternativa alla SM. Nella maggioranza dei rimanenti pazienti SM-like (85%), la frequenza era nel range della SM.



6. THE RESPONSE TO ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS COULD BE INFLUENCED BY THE PRESENCE OF APATHY?

Paolo Libertini (Pisa)

Autori: P. Libertini, A. Vergallo, L. Giampietri, L. Volpi, C. Radicchi, C. Pagni, F. S. Giorgi, U. Bonuccelli, G. Tognoni
(UO Neurologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOUP)

Background and Objectives: Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are very common in AD and it has been demonstrated patients with an higher BPSD burden show a trend toward a worse prognosis. Our primary aim was to estimate the prevalence of BPSD, within a cohort of drug-naïve AD patients. Furthermore, significant differences in BPSD features have been investigated comparing responder patients to Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) to non-responder ones.

Patients and Methods: AD outpatients newly diagnosed, drug-naïve (T0), have been retrospectively recruited from Centre for Cognitive Disorders of Pisa, stably treated with AChEI with clinical follow up for at least one year (T1). All patients had underwent routine diagnostic work-up with a complete neuropsychological evaluation including Mini Mental State Examination (MMSE) and Neuropsychiatric Inventory-12 items (NPI). All patients had mild dementia at T0. Patients were considered responders to AChEI if their delta MMSE score T1-T0 was equal or superior to 2 points.

Results: 86 drug-naïve AD patients were enrolled (31 were identified as responders and 55 as non-responders). Apathy was the most prevalent neuropsychiatric symptom (36%) observed in the total sample, preceding irritability (32.6%) and depression (31.4%). As regard clinical and demographical data no significant differences were found between the two groups. Apathy was significantly present comparing responders to non-responders ($p < 0.01$). Anxiety and affective subsyndrome were most closely associated to non-responder patients ($p < 0.01$). No significant difference was found in MMSE and NPI between T0 and T1. Delta apathy score (apathy score T1-T0) was found significantly lower in the responder group ($p < 0.05$).

Discussion: Apathy has been found most closely associated to responders. If confirmed in larger samples this finding might strengthen the hypothesis AChEI are beneficial for both cognition and apathy, for which a neurobiological background related to AD core pathology has been proposed. Affective symptoms were proven associated to non-responder. Thus result is both interesting and difficult to explain whether we are unable to clarify if they may underline a biological AChEI resistance, or if their presence may worsen cognitive performance.

Conclusions: In our opinion randomized controlled trials are need in order to better elucidate which psychotropic drugs might be suitable as first-line treatment of affective symptoms in AD patients with AChEI exposure. In addition further studies with long-term outcomes are needed in order to show how BPSD early management AD might improve cognitive functions.

References: Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol.* 2012 May 7;3:73. Cummings J, Lai TJ, Hemrungronj S, Mohandas E, Yun Kim S, Nair G, Dash A. Role of Donepezil in the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *CNS Neurosci Ther.* 2016 Mar;22(3):159-66.

Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid β 2 deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Apr;85(4):449-55.



7. ATASSIA CEREBELLARE ASSOCIATA AD ANTICORPI ANTIGAD: DESCRIZIONE DI UN PAZIENTE DI ORIGINE AFRICANA

Silvia Maria Villa (Siena)

Autori: S. Villa, C. Manfredi, A. Rufa, A. Malandrini, U. Arrigucci, A. Federico
(Department of Medical, Surgical and Neurological Sciences, University of Siena, Italy)

Background. La presenza di anticorpi anti acido glutammico decarbossilasi (GAD) è associata a diabete mellito di tipo 1, autoimmunità poliendocrina e ad uno spettro di disordini neurologici che comprendono la sindrome di “stiff person”, l’atassia cerebellare, l’encefalite limbica, l’epilessia ed il tremore palatale. E’ inoltre nota l’associazione di questi anticorpi con patologia neoplastica.

Caso clinico. Descriviamo il caso di un uomo camerunense di 39 anni, con sintomatologia ad esordio subacuto caratterizzata da instabilità della marcia, vertigini soggettive, nausea e vomito. L’anamnesi remota e familiare era negativa. L’obiettività neurologica mostrava nistagmo torsionale down beat in posizione primaria e nella lateralità dello sguardo, dismetria all’arto superiore destro e deambulazione atassica (International Co-operative Ataxia Rating Scale – ICARS: 16/100). Gli esami ematochimici, comprensivi di vitamina B12 ed E, folato sierico, emoglobina glicata, funzionalità tiroidea, autoanticorpi anti-gliadina, anti-transglutaminasi, ANA, ENA, ANCA, risultavano nei limiti della norma. Alla RMN encefalo si evidenziava la presenza di atrofia cerebellare emisferica bilaterale prevalente a destra ed a carico del peduncolo cerebellare superiore destro. Si effettuava una rachicentesi diagnostica che mostrava un aumento della proteinorachia (proteine totali 74,6 mg/dl v.n. <40), leucociti 19 x mmc (v.n. <10) dei quali 74% mononucleati; presenza di numerose bande oligoclonali; PCR negativa per Adenovirus, CMV, EBV, HHV6, HVS1-2, HTLV-1, M. pneumoniae, Picornavirus, VZV, Borrelia e Micobatteri. La sierologia per T. pallidum, HIV, HCV ed HBV risultava negativa. Veniva quindi effettuato il dosaggio degli anticorpi antiGAD mediante Enzyme Immuno Assay, che mostrava la presenza di anticorpi ad elevato titolo (>2000); la ricerca tramite immunoistochimica di anticorpi anti-cervelletto su siero risultava positiva nei terminali gabaergici, intorno alle cellule di Purkinje ed alle cellule dello strato dei granuli. Il paziente eseguiva TC total body, che non mostra la presenza di lesioni espansive. Si iniziava un trattamento con metilprednisolone 1 g/die, sospeso dopo tre giorni per la comparsa di importanti effetti collaterali gastrointestinali ed in assenza di beneficio clinico. Si effettuava quindi un ciclo di plasmateresi senza un sensibile miglioramento della sintomatologia; il paziente iniziava quindi ad assumere azatioprina 100 mg/die tuttora in corso. A distanza di un mese, circa 1 settimana orsono, a seguito del peggioramento della sintomatologia cerebellare e della comparsa di disartria (ICARS: 42/100), il paziente effettuava un trattamento con immunoglobuline endovena (500 mg/kg/die per quattro giorni) per il quale ancora non è possibile esprimersi sull’efficacia. Il dosaggio al termine del trattamento degli anticorpi antiGAD risultava invariato.

Discussione: molteplici sono le cause di atassia cerebellare acquisita, che comprendono il deficit di tiamina, vitamina B12, vitamina E, la tossicità da farmaci e metalli pesanti, le sindromi paraneoplastiche, le infezioni del sistema nervoso centrale e forme immuno-mediate. Fra queste ultime, di particolare rilievo sono le forme associate alla presenza di anticorpi antiGAD, che possono associarsi ad autoimmunità polighiandolare endocrina, celiachia, neoplasie maligne ed overlap con altri disturbi neuro.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

8. LA SFIDA DIAGNOSTICA: SCLEROSI MULTIPLA, PARAPRESI SPASTICA FAMILIARE O MALATTIA DI PELIZAEUSMERZBACHER?

Domenica Zaino (Siena)

Autori: D. Zaino¹, C. Battisti¹, A. Rubegni², F. Santorelli², A. Tessa², S. Doccini², A. Malandrini¹, A. Cerase³, A. Federico¹

(¹ Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena; ² Medicina Molecolare, IRCCS Stella Maris, Pisa; ³ Neuroimaging and Neurointervention, AOUS)

Background: La malattia di Pelizaeus-Merzbacher e la Paraplegia spastica di tipo 2 (SPG2) sono patologie X-linked secondarie a mutazioni del gene PLP1, associate a demielinizzazione del sistema nervoso centrale (SNC), che possono entrare in diagnosi differenziale con patologie demielinizzanti non ereditarie. Le moderne tecnologie di indagini genetiche sono essenziali per una corretta diagnosi e le conseguenti scelte terapeutiche.

Case report: Una donna di 29 anni (pz 1), dall'età di 10 anni, presenta progressiva paraparesi spastica e mild cognitive impairment. A 28 anni si segnala episodio di neurite ottica, trattato con corticosteroidi ad alte dosi con modesto beneficio clinico. Studi di RM encefalo, nel corso di un follow-up della durata di 7 anni, mostravano, nelle sequenze T2-pesate e FLAIR, multiple lesioni focali della sostanza bianca profonda e periventricolare senza enhancement post-contrastografico, progressivamente più numerose. Lo studio del liquor cefalorachidiano (CSF) documentava la presenza di bande oligoclonali, mentre il dosaggio degli anticorpi anti-acquaporina4 risultava negativo. Inizialmente veniva posta diagnosi di sclerosi multipla. Uno studio neurofisiologico mostrava inoltre una polineuropatia sensitivo-motoria mielino-assonale. La paziente 2, madre della paziente 1, di anni 53, presenta paraparesi spastica dall'adolescenza e declino cognitivo. Le indagini di neuroimaging mostravano diffusa iperintensità nelle sequenze T2-pesate e FLAIR della sostanza bianca periventricolare bilateralmente senza enhancement post-contrastografico, stazionaria nel tempo. Nel CSF non erano presenti bande oligoclonali. Anche la paziente presentava una polineuropatia periferica.

Una valutazione genetica tramite Next Generation Sequencing (NGS) di 72 geni associati a paraparesi spastica ereditaria (SPG) permetteva di individuare una mutazione nel gene PLP1 sul cromosoma X. Lo studio sui fibroblasti della paziente 1 mostrava un grado estremo di inattivazione del cromosoma X, con fenomeno di Lyon sfavorevole.

Discussione: Proteolipid protein 1 (PLP1) codifica per una proteina integrale di membrana che costituisce circa il 50% delle proteine mieliniche del SNC, regolando la differenziazione e mielinizzazione degli oligodendrociti. Le possibili mutazioni di tale gene giustificano il continuum clinico dalla SPG2 alla malattia di Pelizaeus-Merzbacher; screening del gene PLP1 si rende pertanto opportuno per differenziare tali patologie anche dalla sclerosi multipla.

SESSIONE V

MALATTIE EXTRAPIRAMIDALI; NEURORIABILITAZIONE

1. PARKINONISMI SECONDARI: UN CASO DA CHEMIOTERAPICO?

Lorenzo Kiferle (Prato)

Autori: E. Torre, L. Kiferle, E. Grassi, A. Scotto di Luzio, P. Piersanti, P. Palumbo

(UO Neurologia, Area omogenea malattie cerebrovascolari e neurodegenerative, Dipartimento delle specialità mediche, USL Toscana Centro, PO Prato)



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

Introduzione: Tra le cause meno frequenti di parkinsonismi secondari sono annoverate le neoplasie con meccanismo diretto occupante spazio e da idrocefalo indotto dalla neoplasia o da infiltrazione dei nuclei della base. Poche evidenze di letteratura riportano parkinsonismo da radioterapia [1] o da tossicità da chemioterapici, quali arabinoside e amfotericina B [2]. Qui riportiamo caso di parkinsonismo dovuto a tossicità di fotemustina.

Caso clinico: femmina di 75 anni. In anamnesi epatopatia HCV correlata trattata in passato con IFN. Alopecia trattata 15 anni fa con ciclosporina. Nel 2010 intervento di svuotamento inguinale sinistro per melanoma con metastasi. Nel 2012 ricomparsa di metastasi linfonodali trattate con fotemustina. Sindrome ansioso-depressiva in terapia con SSRI, in passato all'età di 72 anni ha assunto Olanzapina per 1 anno circa. Dall'età di 69 anni lamenta comparsa di bradicinesia progressivamente ingravescente associata a cadute frequenti, con due episodi di frattura femorale all'età di 74 anni. All'età di 74 anni comparsa di disturbi mnemonici e attentivi. All'esame neurologico di ingresso la paziente presentava scomposizione dei movimenti saccadici orizzontali, paralisi di sguardo verticale, ipomimia marcata, bradicinesia marcata, ipertonico plastico moderato ai 4 arti, live tremore telecinetico, impaccio motorio nei movimenti fini agli arti superiori, deambulazione possibile solo per pochi passi, instabilità posturale marcata. Tra i vari accertamenti ha eseguito SPECT cerebrale con DAT SCAN con evidenza di integrità del sistema nigro-striatale e RM encefalo con evidenza di estesa aree di alterato segnale confluenti a carico della sostanza bianca bi emisferica sia in sede superficiale che profonda, riferibili ad esiti di trattamento chemioterapico, piccole aree di alterato segnale di significato post ischemico in sede pontine, micro calcificazioni distrofiche dei pallidi.

La paziente ha effettuato terapia con Levodopa fino al dosaggio di 800 mg/die in assenza di franco beneficio clinico

Discussione: La fotemustina, un membro del gruppo nitroso urea di citostatici, è particolarmente efficace nel trattamento del melanoma metastatico, specie con lesioni cerebrali secondarie, in quanto in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Sono stati descritti sintomi neurologici da tossicità da Fotemustina, in particolare disturbi cognitivi e dell'eloquio e spasticità [3,4] così come diffusa leucoencefalopatia evidenziabile alla risonanza magnetica, che sembra insorgere dopo dosi cumulative di fotemustina, con ipersegnale in T2 a dito di guanto. Ad oggi casi di parkinsonismo da fotemustina non sono stati riportati. Le indagini di imaging funzionale confermano una genesi secondaria del parkinsonismo. Nel nostro caso clinico la paziente è affetta da un parkinsonismo PSP-like associato a declino cognitivo rapidamente progressivo, da attribuire in prima ipotesi a terapia con fotemustina.

Conclusioni: il trattamento con fotemustina rende necessario un attento follow up neurologico per possibile comparsa di disturbi neurologici quali disturbo cognitivo progressivo e parkinsonismo secondario.

2. EFFICACY AND TOLERABILITY OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN CORTICOBASAL SYNDROME

Sonia Mazzucchi (Pisa)

Autori: S. Mazzucchi¹, E. Unti¹, R. Calabrese², U. Bonuccelli¹, R. Ceravolo¹

(¹ Department of Clinical and Experimental Medicine, AOUP; ² Neurology Unit, AOUP)

Introduction: Cortico-Basal-Syndrome (CBS) is the most common clinical phenotype of Cortico-Basal-Degeneration (CBD); upper limb dystonia is present in most cases, the neck is less frequently affected. Poor response to levodopa is typical and dose increase often unsuccessful,



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

even if motor complications are rare. Benefit from non-dopaminergic treatments such as benzodiazepines is rare and transient, often burdened by side effects. Although Level B recommendations for Ona/Abobotulinumtoxin A (BoTNA) for isolated limb dystonia, no controlled data are available for dystonia in atypical parkinsonisms, with few clinical reports mainly in the treatment of clenched fist.

Objectives: To improve our understanding of the role of BoTNA in the treatment of dystonia in CBS patients, also taking into account caregiver impression.

Methods: 7 patients (females, age 73,7 years \pm 5,5) referring to the Movement Disorders Center of Pisa with a diagnosis of CBS (disease duration 49,7 months \pm 25,4) were injected with BoTNA. Dystonia affected left/right arm (6 patients, Ashworth score 2.9 \pm 0.9), one had cervical dystonia. Injected muscles depended on clinical phenotype and neurophysiological recordings.

Results: Patients were followed up every 3 months up to 21 months, LED remained unchanged in most cases ($p > 0.01$). No side effects were reported. Six patients underwent at least 3 treatments, three discontinued due to poor efficacy, four are ongoing with benefit. Mean efficacy after each treatment was 47,8 days \pm 11.1, with Ashworth score significantly improved (2.0 \pm 0.6; $p < 0.005$, mean reduction 29%); caregiver impression measured with a visual scale ranged between "good" and "very good".

Conclusion: This study confirms the efficacy and tolerability of BoTNA in dystonia associated to CBS, underlining the importance to consider local treatment as a valid alternative to drug increase for prolonged periods. Positive caregiver impression could be an objective score to evaluate the real improvement in the quality of life related to the treatment.

3. EPISODI DI DISARTRIA E INCOORDINAZIONE MOTORIA: UN CASO RISOLTO CON LA GENETICA.

Daniele Orsucci (Lucca)

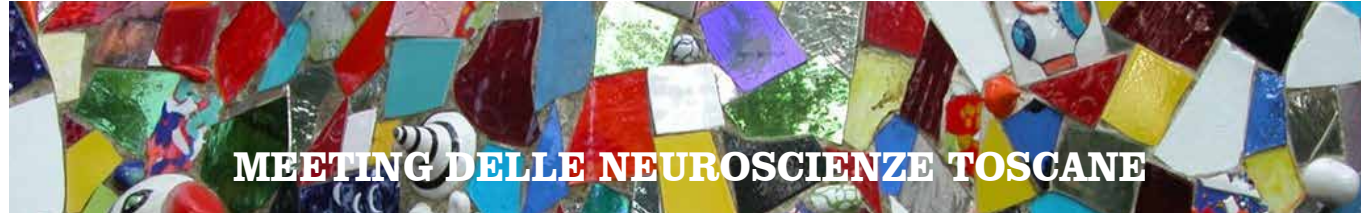
Autori: D. Orsucci, L. M. Raglione, M. Mazzoni

(UOC Neurologia, Area omogenea delle patologie cerebro e cardiovascolari, Dipartimento delle specialità mediche, ASL Toscana Nord Ovest, Ospedale San Luca, Lucca)

Descriviamo il caso di un ragazzo di 20 anni che dall'adolescenza riferisce episodi con cadenza di 2-4/mese caratterizzati da netta incoordinazione, sintomatologia vertiginosa e disartria, della durata di diverse ore. Obiettivamente è presente nistagmo (già noto) e solo qualche sbandamento dalla linea di marcia nel cammino in tandem. Gli esami di neuroimaging e neurofisiologici non mostrano alterazioni specifiche.

Nell'ipotesi di una forma di atassia episodica, il paziente viene trattato con acetazolamide 250 mg/die, con regressione completa degli episodi riferiti. Gli esami genetici in seguito confermano la diagnosi di atassia episodica di tipo 2, da mutazione del gene CACNA1A. La mutazione rilevata è una variante de novo in grado di alterare con alta probabilità la funzione della proteina codificata da tale gene (un canale del calcio).

Questo caso è esemplificativo di come gli esami genetici, mirati e guidati dal ragionamento clinico, possano condurre alla soluzione di casi complessi."



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

4. FLORBETAPIR PET/CT IN PARKINSON DEMENTIA: A PRELIMINARY STUDY

Giovanni Palermo (Pisa)

Autori: G. Palermo¹, D. Frosini¹, D. Volterrani², M. Giuntini¹, U. Bonuccelli¹, R. Ceravolo¹

(¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, UO Neurologia, AOUP; ² Centro Regionale di Medicina Nucleare, AOUP)

Objectives: Cognitive impairment is a common nonmotor complication of Parkinson's disease (PD), which increases in severity and frequency over time, with up to 80% of patients developing dementia (PDD). There was a growing evidence of a possible synergistic role of Alzheimer-type brain lesions containing A β plaques (A β) with the cortical alfa-syn pathology, in determining PDD.

Aim of this preliminary study was to study the prevalence in vivo of amyloidopathy in PDD and to correlate the amyloid pathology with the clinical features of patients.

Materials and Methods: 10 patients with PDD (age 71,8 \pm 4,5 years; mean time to onset of dementia 7,0 \pm 3,4 years) underwent [18F]Florbetapir PET/CT (a PET ligand that detects fibrillar A β). At the time of PET, mean disease duration was 9,2 \pm 3,7 years and the mean UPDRS III was 36,2 \pm 9,9. All patients performed extensive neuropsychological evaluation. Images were visually and semiquantitatively analyzed. After spatial transformation of each scan into Montreal Neurological Institute space, cortical-to-cerebellum mean standard uptake values (SUVr) were calculated for each subjects.

Results: 3/10 patients (30%) resulted positive at the visual analysis of [18F]Florbetapir PET scans. A statistically significant inverse correlation ($r = -0,607$; $p < 0,05$) was found between global SUVr and the severity of cognitive impairment, as assessed by MMSE score at the time of PET/CT scan. A significant correlation was furthermore observed between MMSE score and multiple cortical areas, including precuneus (right: $r = -0,779$; $p = 0,008$; left: $r = -0,691$; $p = 0,027$), lateral parietal cortex (right: $r = -0,828$; $p = 0,003$; left: $r = -0,812$; $p = 0,004$), lateral temporal areas (right: $r = -0,781$; $p = 0,008$; left: $r = -0,702$; $p = 0,024$) and occipital region ($r = -0,743$; $p = 0,014$). However, no association between the cortical retention of [18F]Florbetapir and time to dementia or disease duration was found. **Discussion:** A few studies are available on the use of PET imaging in assessing amyloid pathology in PD, and so far no similar study with florbetapir was conducted. Our result regarding the prevalence in vivo of amyloid pathology in PDD is consistent with previous reports. Although our data are preliminary, the uptake of [18F]Florbetapir PET/CT seems to be related to the severity of cognitive impairment.

Conclusions: PDD could represent a heterogeneous entity, in which the co-existence of cortical alfa-syn and A β pathology may act in a synergistic way influencing the severity and/or the phenotype of the cognitive dysfunction; our preliminary study could suggest the significant role of cortical A β in increasing the severity of cognitive impairment in PD, quite differently from what reported in Alzheimer's Disease. Larger studies are needed to understand the clinical correlates of cortical amyloid in PD dementia.

5. SAFINAMIDE VERSUS ENTACAPONE NEL PAZIENTE CON MALATTIA DI PARKINSON E FLUTTUAZIONI MOTORIE – RISULTATI DA UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTI-CENTRICO

Carlo Rossi (Pontedera)

Autori: C. Rossi¹, C. Menichetti², G. Gambaccini¹, C. Frittelli¹, M.R. Maluccio¹, C. Pecori¹, G. Volpi², R. Galli¹



(¹ UOC Neurofisiopatologia, Area Omogenea delle Patologie Cerebro e Cardiovascolari, Dipartimento delle specialità mediche, ASL Toscana Nord Ovest, Ospedale "F. Lotti", Pontedera; ² UO Neurologia, ASL Toscana Centro, Ospedale San Jacopo, Pistoia)

Introduzione

Entacapone è un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione periferica, studiato per essere somministrato in associazione a Ldopa determinandone un aumento della AUC e prolungandone la risposta clinica.

Safinamide agisce tramite un meccanismo d'azione sia dopaminergico che non dopaminergico. È un inibitore selettivo e reversibile delle MAO-B che determina un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. Determina anche una modulazione del rilascio stimolato di glutammato andando pertanto ad agire sui meccanismi di plasticità neuronale riducendo i meccanismi maladattativi legati ad una stimolazione pulsatile e non fisiologica della LDopa.

Gli studi registrativi di entrambi gli inibitori enzimatici hanno dimostrato un'efficacia nel trattamento delle fluttuazioni motorie della Malattia di Parkinson (MP). Tuttavia non sono presenti in letteratura studi randomizzati di confronto tra i due farmaci.

Obiettivo dello studio: confrontare l'efficacia del trattamento con safinamide versus entacapone in pazienti con MP e fluttuazioni motorie.

Metodi

Disegno dello studio – studio osservazionale multicentrico di 8 mesi.

Popolazione indagata – Sono stati selezionati due gruppi di trattamento (A,B) di 25 pazienti con MP (omogenei per caratteristiche cliniche) con i seguenti criteri di inclusione: fluttuazioni motorie di tipo wearing off, non complicanze cognitive, psichiatriche o discinesie di picco invalidanti e già in trattamento con Ldopa/DA e in assenza di trattamento con IMAO da almeno 3 mesi. È stato infine selezionato un gruppo di pazienti con MP (n. 12) in terapia con Ldopa, DA ed entacapone con fluttuazioni motorie e discinesie (GRUPPO C). Il gruppo A è stato trattato con safinamide 50 mg; il gruppo B è stato trattato con entacapone per ogni somministrazione di Ldopa. Il gruppo C è stato sottoposto a switch farmacologico over-night con sospensione di entacapone ed introduzione di safinamide. I pazienti sono stati valutati con CGI, UPDRS II, III, IV, diario delle fluttuazioni, scala della fatica (PFS-16) al tempo T0 ed al tempo Tf. L'analisi statistica è stata condotta tra il gruppo A e B (alla valutazione Tf) mentre nell'ambito del gruppo C è stata analizzata la valutazione clinica Tf versus T0

Risultati

Il gruppo A e B hanno mostrato un miglioramento significativo ($p < 0.05$) nelle scale CGI, UPDRS II, III, IV e nella durata delle fluttuazioni motorie tra Tf e T0 in assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi al Tf. Discinesie non invalidanti sono comparse o peggiorate in entrambi i gruppi di trattamento ma sono state significativamente più invalidanti nel gruppo trattato con entacapone. I pazienti del gruppo C non hanno mostrato differenze significative nelle scale cliniche (UPDRS e fluttuazioni motorie) tra T0 e Tf mentre è stata osservata una riduzione significativa della intensità e durata delle discinesie ed un miglioramento ai limiti della significatività della durata del blocco notturno e della scala della fatica.

Conclusioni

Entacapone e safinamide sono sovrapponibili nel miglioramento delle fluttuazioni ma le discinesie sono più invalidanti nel gruppo trattato con entacapone. In considerazione del disegno in aperto e del piccolo campione di studio è necessario confermare tali risultati con trial clinici randomizzati controllati in doppio cieco o con disegno cross over.



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

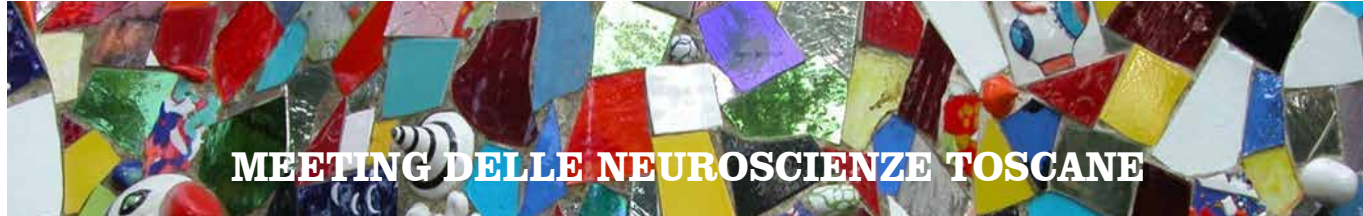
6. L'ASSISTENZA INFERMIERISTICA RIVOLTA AL SOGGETTO CON NEGLECT

Giovanna Infante (Grosseto)

Autori: G. Infante, F. Marini
(ASL Toscana Sud Est, Grosseto)

La domanda nasce dal mio interesse verso le continue ricerche scientifiche sulla conoscenza del cervello umano e delle sue potenzialità, e dall'osservazione effettuata durante il tirocinio clinico nell'area neurologica del P.O. Misericordia di Grosseto, dove, mi sono chiesta quanto l'infermiere conoscesse tale disturbo e quali evidenze cliniche dell'assistenza infermieristica ai soggetti con neglect post-stroke esistano. Per questi presupposti ho ritenuto la sindrome di Neglect un argomento da approfondire. La ricerca nei database indicizzati e nei testi scientifici pone le basi per sintetizzare le prove di efficacia provenienti da revisioni sistematiche sul ruolo dell'infermiere nell'assistenza al negletto durante e dopo le sedute di riabilitazione al fine di predisporre un protocollo operativo integrato condiviso tra infermieri ed altre figure sanitarie coinvolte nel processo assistenziale, con l'intento di perseguire una continuità tra le sedute riabilitative ed il restante decorso del sogg. in degenza. Il mio obiettivo consiste nel verificare la possibilità, attraverso gli interventi infermieristici, di rendere più efficaci i recuperi funzionali dei sogg. affetti da neglect attraverso un protocollo multi-professionale assistenziale.

Il testo si struttura sulla base di ricerche effettuate sia sulla letteratura scientifica cartacea esistente (libri di neurologia e riviste indicizzate e non) sia attraverso una ricerca bibliografica in rete di articoli scientifici di natura infermieristica e fisioterapica, reperiti tramite interrogazione di banche dati biomediche quali The Cochrane Library, MEDLINE, CINAHAL, articoli estratti da Giornali qualificati come l'American Psychological Association, protocolli certificati ottenuti da siti quali IPASVI, OMS, Osservatorio Europeo delle Politiche e dei Sistemi Sanitari (EOHSP). Determinante è stata anche, la partecipazione diretta ad un ciclo di sedute neuro-riabilitative, affiancata da una fisioterapista, presso il PO Misericordia di Grosseto, durante le quali ho potuto osservare l'efficacia dell'Adattamento Prismatico sull'assistito eminegligente. Avvalendomi della metodologia del benchmarking ho stilato una proposta di protocollo multi-professionale rivolto alla persona negletta. Dalle ricerche è emerso un maggiore interesse, da parte della comunità scientifica negli ultimi decenni, verso il neglect e ai metodi assistenziali-riabilitativi. Alcuni testi infermieristici sulla tassonomia NANDA, NOC, NIC offrono diagnosi già dal 2002, ma non esistono trattati infermieristici specifici sull'assistenza al sogg. con NSU. La revisione sistematica non fornisce numerosi articoli infermieristici al riguardo; mentre, consultando i risultati ricavati nel biennio 2015/2016 del campione di soggetti sottoposti all'Adattamento Prismatico nel P.O. Misericordia di Grosseto, quest'ultimo, unito ad interventi infermieristici ad hoc, risulta un metodo efficace nel recupero funzionale visuo-motorio del negletto. La proposta del protocollo potrebbe, con l'aggiunta di corsi ECM specifici sull'argomento, migliorare la qualità assistenziale. La figura dell'infermiere risulta avere importanza sia in collaborazione con il fisioterapista, supportando le sedute neuro-riabilitative, sia in autonomia per la pianificazione assistenziale, potenziando le funzionalità residue e promuovendo il recupero dell'autosufficienza del negletto.



SESSIONE VI

COMUNICAZIONI A TEMA LIBERO

1. PAROXYSMAL DYSARTHRIA-ATAXIA (PDA) DUE TO NEUROSARCOIDOSIS

Silvia Bocci (Siena)

Autori: S. Bocci¹, S. Bartalini¹, A. Cerase¹, M. Ferrara¹, S. Sestini², M. Mandalà³, D. Bennett⁴, M. Carone¹, L. Insana¹, G. Capoccitti¹, F. Giannini¹

(¹ Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena, Siena, Italy; ² Nuclear Medicine Unit, Prato Hospital, Prato, Italy; ³ Otology and Skull Base Unit, Siena Hospital, Siena, Italy; ⁴ Respiratory Diseases and Lung Transplant Unit, Siena Hospital, Siena, Italy)

BACKGROUND. PDA is a rare neurological syndrome of brainstem dysfunction, first described by Parker in 1946(1) and reported as symptom of CNS demyelinating disorders (mainly Multiple Sclerosis)(2). We report the case of a 54-year-old man who presented PDA syndrome as the presenting sign of probable neurosarcoidosis.

CASE REPORT. A 54-year-old man, with history of Guillain-Barré syndrome approximately 8 months earlier, suffered from three months of daily brief and sudden episodes of cerebellar dysarthria and gait/limbs ataxia with frequent falls (shown in video report). The episodes were not specifically triggered and lasted for a few dozens of seconds. Out of the paroxysmal episodes, neurological examination showed multi-directional gaze-evoked nystagmus and mild left facial nerve palsy, the latter reported as only consequence of previous GBS. Video-EEG monitoring showed no EEG-correlates during paroxysmal episodes. Brain and spinal cord MRI revealed inhomogeneously gadolinium-enhancing lesions, one in central midbrain and multiple in cervical and thoracic spinal cord cordonal white matter, none of which longer than two vertebral bodies. Brain FDG18-PET-CT-scan displayed brainstem and right posterior parietal lobe hypometabolism. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed increased protein levels, mild pleocytosis, normal Link index and no oligoclonal bands. PCR for neurotropic viruses and cytology were negative. ACE and lysozyme serum levels were normal, whereas serum chitotriosidase (133 nmol/h/ml) and CSF-ACE (12 U/L) levels were increased. A HR-CT scan of the chest revealed interlobular septal thickening and micronodules, suggestive for pulmonary sarcoidosis, and multiple small areas of pleural thickening, evoking a previous asbestos exposure as confirmed by work and environmental history. Bronchoalveolar lavage was concealed by the presence of macrophages containing asbestos fibers. None of the CNS lesions was suitable for biopsy. A course of intravenous methylprednisolone (1.000 mg/day for 5 consecutive days) followed by oral prednisone (0,5 mg/kg/day) and oral oxcarbazepine were started. Six-months follow-up showed complete remission of PDA episodes, progressive disappearance of mid-brain and spinal cord lesions in MRI, significant reduction in nystagmus intensity and chitotriosidase back to normal value.

DISCUSSION. The correlation between PDA and midbrain lesions has been reported in several case reports. It's been postulated that the pathogenesis consists of ephaptic transverse activation of partially demyelinated axons(2). The mechanism may interrupt cerebellothalamocortical pathways causing parietal diaschisis, as suggested by SPECT imaging of a single reported case(3) and PET imaging of the current patient. To our knowledge, the current is the first reported PDA patient studied with FDG18-PET and the first due to neurosarcoidosis.

1. HL Parker. Periodic ataxia. Collected papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation 1946; 38:642-645.



2. Osterman PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain* 1975; 98:189-202.
3. Matsui M, Tomimoto H, Sano K, Hashikawa K, Fukuyama H, Shibasaki H. Paroxysmal dysarthria and ataxia after midbrain infarction. *Neurology* 2004; 63:345-347

2. MECCANISMI D'AZIONE SPINALI E SOPRA-SPINALI DELLA STIMOLAZIONE MININVASIVA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO: VALUTAZIONE CLINICA E NEUROFISIOLOGICA

Tommaso Bocci (Pisa)

Autori: T. Bocci¹, G. De Carolis², M. Paroli², A. Di Rollo¹, D. Barloscio¹, L. Parenti¹, F. Sartucci¹
(¹ SOD Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOUP; ² SOD Anestesia e Terapia del Dolore, AOUP)

Meccanismi d'azione spinali e sopra-spinali della stimolazione mininvasiva nel trattamento del dolore neuropatico: valutazione clinica e neurofisiologica

Introduzione: Ad oggi il trattamento del dolore neuropatico rappresenta una delle principali sfide della Neurologia. Da alcuni anni, si è affermato l'impiego della stimolazione spinale ("Spinal Cord Stimulation", SCS), come valida alternativa al trattamento farmacologico convenzionale. Più di recente, nuovi protocolli di modulazione spinale, quali la stimolazione ad alta frequenza (high-frequency SCS) e la "theta-burst stimulation" (TBS), si stanno affacciando sul panorama clinico. Scopo dello studio è stato valutare e confrontare fra loro gli effetti clinici e neurofisiologici delle differenti tipologie di neuromodulazione mininvasiva, al fine di una sempre più efficace programmazione terapeutica.

Materiali e Metodi: sono stati arruolati venticinque soggetti affetti da "lower back pain", portatori di neurostimolatori midollari (Boston Precision with Multiwave TechnologyTM), impiantati a livello dorsale T9-T10, secondo la modalità "paresthesiae-guided", presso la U.O. Terapia Antalgica dell'Ospedale Santa Chiara di Pisa. In tempi successivi, randomizzando la sequenza di stimolazione, ciascun soggetto è stato sottoposto a LF-SCS (50-100 Hz), HF-SCS (≥ 1000 z) e TBS. Nel corso di ciascuna sessione, dopo un periodo di wash-out di quindici minuti, in ogni paziente sono stati valutati i LEPs (soglia propriocettiva, ampiezza e latenza N1 ed N2/P2) ed i parametri ottenuti dalla stimolazione magnetica transcranica a singolo ("Resting Motor Threshold", RMT; "cortical Silent Period", cSP) ed a doppio impulso ("Intracortical Facilitation", ICF; "Short Intracortical Inhibition", SICI), per registrazione dal muscolo tibiale anteriore bilateralmente.

Risultati: per quanto concerne i LEPs, mentre le latenze delle singole onde rimangono invariate, l'ampiezza si riduce significativamente durante TBS, rispetto sia alla condizione basale (N1: $F = 3.44$, $p = 0.03$; N2/P2: $F = 4.8$, $p = 0.006$), sia alle altre due modalità di stimolazione (versus LF: N1: $p = 0.048$; N2/P2: $p = 0.007$; versus HF: N1: $p = 0.041$; N2/P2: $p = 0.013$). La TBS, inoltre, incrementa significativamente sia la durata del cSP ($p = 0.025$; vs. LF: $p = 0.01$; vs. HF: $p = 0.009$), sia la ICF ($p < 0.0001$).

Conclusioni: i dati del presente studio indicano che la TBS, oltre ad indurre un miglioramento clinico più significativo rispetto alle altre metodiche, è in grado di modulare entrambe le componenti del LEPs, suggerendo così che essa possa interferire a livello spinale con la trasmissione lungo il sistema nocicettivo mediale e laterale. Sul piano funzionale, in considerazione delle differenti sorgenti corticali di origine di N1 e N2/P2, ciò si traduce in una modulazione tanto della componente più squisitamente sensitivo-motoria, quanto di quella affettivo-emozio-



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

nale e cognitiva del sintomo dolore.

I dati ottenuti dalla TMS a singolo ed a doppio impulso, inoltre, suggeriscono che l'effetto analgesico della TBS a livello intracorticale sia da ascrivere a due distinti meccanismi: a un rafforzamento dei fenomeni inibitori di natura GABA(b)ergica ed a un concomitante potenziamento della trasmissione glutamatergica. Quest'ultimo fenomeno, solo apparentemente in contraddizione, risulta in realtà fondamentale nella comprensione dell'effetto analgesico della stimolazione spinale sul dolore tonico.

3. LA STIMOLAZIONE ELETTRICA TRANSCRANICA A CORRENTI DIRETTE NELLA TERAPIA DELL'AMBLIOPIA: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO E CONSIDERAZIONI FISIOPATOGENETICHE

Tommaso Bocci (Pisa)

Autori: T. Bocci¹, F. Nasini², M. Caleo³, L. Restani³, A. Di Rollo¹, D. Barloscio¹, L. Parenti¹, L. Maffei³, M. Nardi², F. Sartucci¹

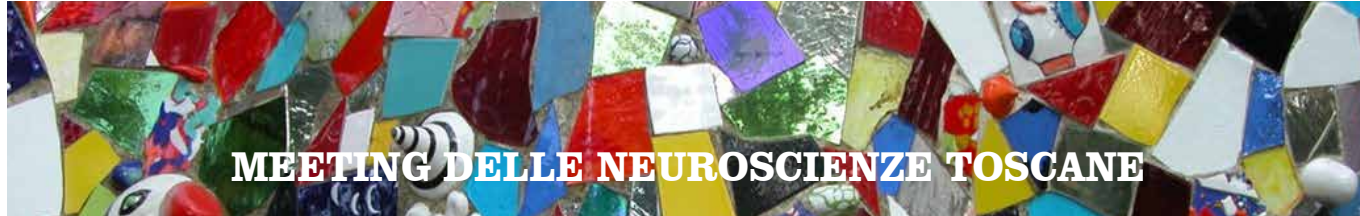
(¹ SOD Neurofisiopatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOUP; ² UO Oculistica, Dipartimento di Specialità Chirurgiche, AOUP; ³ Dipartimento di Neuroscienze, CNR, Pisa)

Introduzione: L'ambliopia è un difetto dell'acuità visiva centrale che si sviluppa nella prima decade di vita, persistente nonostante la correzione con lenti, ma potenzialmente reversibile se precocemente trattata con bendaggio occlusivo. Ad oggi, le basi fisiopatogenetiche sono sconosciute, anche se recenti dati nell'animale suggeriscono che alla base del disturbo vi sia un disequilibrio dei processi di inibizione interemisferica. La terapia, purtroppo, non ha subito sostanziali modificazioni nel corso degli ultimi due secoli, pur esponendo il paziente ad effetti indesiderati irreversibili quali l'ambliopia occlusiva e lo strabismo indotto. Scopo del presente studio è stato valutare eventuali modificazioni in termini di acuità visiva e ampiezza e latenza dei Potenziali Evocati Visivi (PEV) in un gruppo di dodici pazienti ambliopi prima ed a diversi intertempi dopo stimolazione transcranica a correnti dirette (tDCS).

Materiali e Metodi: Al fine di verificare l'ipotesi del deficit interemisferico, dodici pazienti adulti (sette maschi, età media 32.3 ± 6.4 anni) sono stati valutati in termini di acuità visiva e variabili PEV prima (T0), subito dopo (T1) ed a distanza di un'ora (T2) dall'applicazione di uno stimolo elettrico a corrente continua in modalità catodica, tipicamente inibitoria, o sham (20', intensità di corrente, 2.0 mA, densità di corrente 0.07 mA/cm²), applicata a livello dell'area visiva primaria dell'emisfero controlaterale all'occhio ambliope. I PEV sono stati registrati per stimolo a tutto campo, utilizzando un pattern sinusoidale (frequenza spaziale 2 c/deg, frequenza d'inversione 1 Hz) a tre differenti contrasti di luminanza (K90%, K50%, K20%).

Risultati: L'acuità visiva dell'occhio ambliope è risultata significativamente migliorata, rispetto alla valutazione basale, sia a T1 ($p < 0.01$) che a T2 ($p < 0.05$) con guadagno medio pari a circa 3/20 (secondo Snellen). Parallelamente, limitatamente ai medio-alti contrasti di luminanza (K50% e K90%), si è assistito ad un incremento di ampiezza ed a una concomitante riduzione in latenza ($p < 0.001$) delle risposte evocate visive (N1 e P1) registrate a livello dell'area visiva omolaterale all'occhio ambliope.

Discussione e conclusioni: I dati preliminari del nostro studio suggeriscono la possibilità di utilizzare la tDCS nel trattamento dell'ambliopia e sembrano confermare l'ipotesi del disequilibrio del processamento interemisferico alla base dell'ambliopia. Se tali dati verranno confermati, la tDCS potrebbe essere inclusa nelle opzioni di trattamento dei pazienti ambliopi; ciò da un lato permetterebbe di escludere gli importanti effetti collaterali, seppur sporadici, legati



alla terapia conservativa, dall'altro permetterebbe anche ai pazienti adulti di poter usufruire di una valida alternativa terapeutica, a tutt'oggi non esistente.

4. SINDROME DA INTRAPPOLAMENTO DEL NERVO ULNARE AL GOMITO. RIFLESSIONI SU 45 CASI OPERATI IN NEUROCHIRURGIA A LIVORNO

Antonio Caprio (Livorno)

Autori: A. Caprio, F. Marconi, M. Capozza, O. Santonocito
(UO Neurochirurgia, ASL Toscana Nord Ovest, Spedali Riuniti, Livorno)

Presso la Neurochirurgia di Livorno sono stati operati, nel periodo 2008-2016, 45 casi di intrappolamento del nervo ulnare al gomito. Presentiamo l'iter diagnostico che conduce il paziente all'intervento e focalizzeremo la nostra attenzione sulla tecnica chirurgica che consiste in una semplice neurolisi senza trasposizione. Verranno discussi i risultati ottenuti, in contrapposizione critica alle altre tecniche chirurgiche in uso.

5. ENCEFALITE LIMBICA ASSOCIATA AD ANTICORPI ANTI GLUR3: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

Cecilia Carlesi (Pisa)

Autori: C. Carlesi¹, C. Berti¹, I. Pesaresi², C. Lucetti¹, C. Logi¹, A. Nuti¹, M. Cosottini², P. Del Dotto¹
(¹ UOC Neurologia, Area omogenea delle patologie cerebro e cardiovascolari, Dipartimento delle specialità mediche, ASL Toscana Nord Ovest, Ospedale Versilia; ² UO Neuroradiologia, AOUP)

Introduzione. Le encefaliti autoimmuni rappresentano una classe di malattie immuno-mediate a carico del sistema nervoso centrale che possono presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, da disturbi cognitivi lievi a forme più complesse di encefalopatie con crisi epilettiche refrattarie.

Caso clinico. Giovane donna di 29 anni, in buona salute, che iniziava a presentare, 3 mesi prima della osservazione, crisi di ansia e disturbi psicotici. Intrapreso trattamento psichiatrico, la paziente rispondeva solo parzialmente alla terapia specifica ed iniziava a manifestare episodi descritti come "tremori" dell'arto superiore destro con diffusione all'arto inferiore omolaterale di breve durata. Per il peggioramento del quadro clinico veniva ricoverata in reparto di Psichiatria. Un EEG evidenziava crisi elettroclinica per cui veniva impostata terapia con Carbamazepina ed eseguita RM encefalo con mezzo di contrasto che mostrava la presenza nelle sequenze T2 pesate in particolare in quelle FLAIR di estese alterazioni di segnale con interessamento cortico-sottocorticale, a sede temporale e frontale mesiale bilaterale in assenza di captazione contrastografica.

Al momento dell'osservazione l'esame obiettivo neurologico era negativo, la paziente presentava crisi focali pluriquotidiane e disturbi di memoria. Nel sospetto di una encefalite veniva eseguito esame chimico fisico del liquor, ricerca genomi virali su liquor, dosaggio anticorpi anti NMDA, LGI1, CASPR2, AMPA1, AMPA2, GABA, VGKC, GluR3A, GluR3B, VGCC su liquor e su siero, anticorpi antineuronocogeni, anticorpi anti GAD, TSH, fT4, dosaggio marcatori paraneoplastici, TC total Body, batteria reumatica, dosaggio anticorpi anti-Borrelia. Lo screening per patologie neoplastiche era negativo così come l'esame chimico-fisico del liquor e la ricerca di genomi virali per cui veniva intrapresa terapia con corticosteroidi ad alte dosi ev per 5 giorni con riduzione e successiva scomparsa degli episodi critici parziali. La RM di controllo eseguita 15 giorni dopo la terapia corticosteroidica mostrava un netto miglioramento del



quadro radiologico. Successivamente la paziente è stata trattata con immunoglobuline ev alla dose di 0,4 Kg/die per 5 giorni in aggiunta ad alla dose di mantenimento di corticosteroide.

E' stata riscontrata una positività per anticorpi verso il peptide A e B del recettore metabotropico del glutammato (mGluR3) su liquor e su siero.

Conclusioni. Le encefaliti autoimmuni rappresentano una famiglia di malattie che mostrano caratteristiche cliniche e radiologiche variabili ma potenzialmente differenziabili attraverso il riconoscimento di sottotipi di anticorpi specifici associati, responsabili dell'attacco immunitario a carico di diverse strutture del SNC con conseguente risposta infiammatoria locale. Dalla revisione dei dati di letteratura non è mai stata descritta una encefalite limbica associata alla presenza di anticorpi anticanale metabotropico mGluR3 del glutammato.

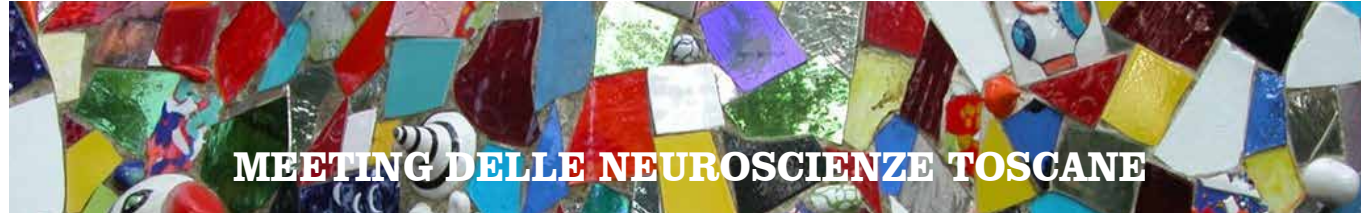
6. DIFFERENT PRIMARY ETIOLOGY OF AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS ASSOCIATED TO NEURONAL SURFACE ANTIBODIES

Marisa Carone (Siena)

Autori: M. Carone¹, D. Zaino¹, G. Vatti¹, C. Cioni¹, S. Casali¹, S. Bartalini¹, A. Cerase², S. Sestini³, P. Annunziata¹, F. Giannini¹

(¹ Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena, Siena, Italy; ² Neuroimaging and Neurointervention, "Santa Maria alle Scotte" General Hospital of Siena, Siena, Italy; ³ Nuclear Medicine Unit, Hospital of Prato, Prato, Italy)

Background. "Neuronal surface antibody encephalitis" (NSAE) appear to be far more prevalent than associated with onconeural intracellular antigens antibodies (Ab). The prevalence of an associated malignancy varies depending on specific antibodies. We describe four cases, two affected by anti-NMDAR and two by LGI1 related encephalitis. Case 1. A 27-year-old female presented delirium and hallucinations. EEG showed diffuse slow activity. Brain MRI was normal. IgG anti-NMDA-R was demonstrated in CSF. Despite IVIg, clinical worsening occurred and the patient was admitted in ICU. Pathological examination of dermoid cyst removed from right ovary showed a mature cystic teratoma. Clinical recovery was complete after eight months steroid therapy. Case 2. Four weeks after herpes simplex encephalitis (HSV-E) completely remitted, a 40-year-old female complained ideomotor slowing, involuntary lower limb movements, oculogyric crisis, psychiatric symptoms and short-term memory loss. EEG recorded left temporal slow activity. MRI showed hyperintensity of left hippocampus and insula on T2-weighted sequences. CSF examination revealed lymphocytic pleocytosis, presence of IgG anti-NMDA-R and negative PCR for HSV. After IVIg and oral steroids, neuropsychological assessment was normal three months later. Case 3. A 91-year-old woman presented sudden stupor and facio-brachial dystonic seizures (FBDS), that has been reported as rare but specific sign of LGI1-related limbic encephalitis (see video). LGI1 Ab were identified in serum and CSF. EEG showed pseudoperiodic diffuse sharp waves and no correlation with motor paroxysms. MRI was normal. Two months after AEDs, IVIg and steroids, marked reduction of FBDS have been observed and the awareness completely reached. Case 4. A 55-year-old man, presented short-term memory loss, psychiatric and behavioral symptoms and generalized tonic-clonic seizures. LGI1 Ab were revealed in serum and CSF. EEG not showed epileptic discharges. Brain MRI showed increased signal of left mesial temporal lobe on T2 weighted/FLAIR images, without gadolinium enhancement. 18F-FDG-PET/CT showed right mesial temporal lobe hypermetabolism. Five months later, 18F-FDG-PET/CT evidenced right mesial temporal lobe hypometabolism and left insular hypermetabolism, whereas brain MRI was unmodified. Plasma-Exchange and steroid therapy induced improvement of behavioral disturbances and mild recovery of



MEETING DELLE NEUROSCIENZE TOSCANE

memory functions. Discussion. Clinical features and lab findings are characteristic and quite similar in both patients with NMDA-R Ab allowing early treatment with some difference in therapeutic response. Ovarian teratoma, as occurred in patient 1, is the most frequent cause of paraneoplastic anti-NMDA-R encephalitis. So the screening and surgery for tumors are needed, together with immunotherapy, to achieve clinical improvement. Since anti-NMDA-R encephalitis unresponsive to antiviral agents has been reported up to 20% in previous HSV-E, search of this antibodies is mandatory in patients with relapsing symptoms after HSV-E. LGI1 Ab is not associated to underlying cancer. So, diagnosis of a idiopathic autoimmune pathogenesis in extreme elderly, such patient 3, may represent a challenging clinical management. Although PET follow up (patient 4) is rarely reported in literature, this re-assessment might be useful to monitor disease and therapeutic effects.

7. IPOTENSIONE INTRACRANICA SPONTANEA E IATROGENA. UN CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Rosita Galli (Grosseto)

Autori: R. Galli¹, S. Galassi², M. Iovine³, P. Liotta³, R. Marconi¹

(¹ UOC Neurologia, PO Misericordia Grosseto, ASL Toscana Sud Est; ² UOS Neuroradiologia, PO Misericordia Grosseto, ASL Toscana Sud Est; ³ UOC Anestesia e Rianimazione, PO Misericordia Grosseto, ASL Toscana Sud Est)

L'ipotensione intracranica si verifica in un contesto di perdita nota o sospetta di liquor, che può essere spontanea, oppure conseguente a trauma del sistema nervoso centrale, a manovre diagnostico-terapeutiche che prevedono una soluzione di continuità della dura madre (rachicentesi, interventi chirurgici), o per lesione accidentale della dura madre durante altri tipi di procedure (anestesia epidurale).

Clinicamente si manifesta con cefalea caratteristicamente in ortostatismo. Possono associarsi altri sintomi e segni quali nausea, fotofobia, ipoacusia, paralisi del nervo adducente, irritazione meningea, disturbi della coscienza fino al coma.

Le complicanze più temute sono l'ematoma subdurale e l'emorragia subaracnoidea, conseguenti all'insorgenza di importante calo dei valori pressori intracranici, in tempi relativamente rapidi, e l'erniazione di diencefalo e tronco encefalico.

La diagnosi è radiologica mediante RM dell'encefalo e del rachide in toto, oppure si può ricorrere alla mielografia-TC o alla cisternografia radioisotopica, per individuare il punto di discontinuità della dura madre.

Il trattamento può essere conservativo, o con somministrazione di farmaci, o mediante metodiche invasive o, nei casi più refrattari, tramite intervento chirurgico.

Viene riportato il caso di una paziente di 44 anni, che inizia a manifestare intensa cefalea ortostatica il giorno successivo al parto, condotto con taglio cesareo in anestesia epidurale. L'esame neurologico è negativo per deficit focali, ma la sintomatologia persiste, dopo sei giorni, nonostante il trattamento di tipo conservativo. La RM di encefalo e rachide dimostra la presenza di un quadro di ipotensione liquorale, in assenza di una evidente fistola liquorale.

La paziente viene sottoposta a trattamento farmacologico con corticosteroidi, dapprima endovena, poi con assunzione orale, raggiungendo la risoluzione completa della sintomatologia dopo sei giorni di terapia.

Si espongono i diversi quadri clinici con cui può manifestarsi l'ipotensione liquorale, il pattern neuroradiologico caratteristico della patologia, e si discutono i diversi approcci terapeutici.



8. MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO CONTINUO NEL DANNO CEREBRALE ACUTO: INSTABILITA' DEL TREND PES QUALE ALLARME PRECOCE DI DETERIORAMENTO NEUROLOGICO

Maddalena Spalletti (Firenze)

Autori: M. Spalletti¹, V. Orzalesi², R. Carrai¹⁻³, L. Bucciardini², C. Cossu¹, M. Scarpino¹⁻³, S. Maestrini¹, A. Grippo¹⁻³, A. Amantini¹⁻³

(¹ SOD Neurofisopatologia, AOUC; ² SOD Neuroanestesia e rianimazione, AOUC; ³ IRCCS Centro di Riabilitazione Don C. Gnocchi, Firenze)

Descriviamo due pazienti sottoposti a monitoraggio neurofisiologico continuo EEG-PES nei quali una fase di instabilità dei PES corticali ha preceduto in un caso variazioni della perfusione cerebrale e nell'altro un deterioramento neurologico fino alla morte encefalica. L'EEG, convenzionale e quantitativo, è stato registrato in continuo; il PES corticale da stimolazione alternata degli arti superiori è stato registrato ogni ora e tradotto in trend di ampiezza e latenza.

Il paziente 1 presentava emorragia subaracnoidea (ESA) da rottura di aneurisma della Arteria Cerebrale Media (ACM) sinistra. Dalla IV giornata si è verificato un incremento di pressione intracranica (PIC) che è progressivamente divenuto refrattario a terapia medica, con necessità di craniectomia decompressiva sinistra (VI giornata). In VII giornata è stato iniziato il monitoraggio continuo EEG-PES: il PES corticale sull'emisfero sinistro ha mostrato una prolungata fase di instabilità di ampiezza delle risposte. Le indagini di doppler transcranico, TC di perfusione e angiografiche hanno mostrato vasospasmo della ACM sinistra con area di ipoperfusione temporo-parieto-occipitale. In seguito al trattamento del vasospasmo, l'area di ipoperfusione si è parzialmente risolta e il PES corticale ha presentato un parziale recupero di ampiezza.

La paziente 2 veniva ricoverata per ictus ischemico nel territorio della ACM Dx, con iniziale edema perilesionale, sottoposto a trombolisi. Dopo quattro giorni la paziente ha presentato un rapido deterioramento dello stato di coscienza (GCS 5-6) con riscontro TC di incremento dell'edema, oblitterazione del ventricolo laterale destra e shift della linea mediana, ed è stata sottoposta a craniectomia decompressiva fronto-temporale destra e trasferita in ICU. Ad un primo esame il PES risultava assente sull'emisfero destro, normale sull'emisfero sinistro. In VI giornata è stato iniziato il monitoraggio continuo EEG-PES: il PES corticale sull'emisfero sinistro fin dal giorno successivo ha mostrato instabilità di ampiezza con un trend in deterioramento. In IX giornata il PES risultava di ampiezza pari al 30% rispetto all'iniziale, e nel corso della stessa mattinata ha presentato un'ulteriore brusca riduzione di ampiezza fino alla scomparsa completa. A questo punto i PES erano bilateralmente assenti, mentre all'EEG era ancora presente un'attività residua di basso voltaggio con prolungate soppressioni. Nelle ore successive l'EEG è divenuto isoelettrico e si è verificato un ulteriore deterioramento neurologico fino alla morte encefalica.

Nel danno cerebrale acuto, l'instabilità del PES corticale durante monitoraggio continuo è un pattern di infrequente riscontro; rappresenta comunque un segnale d'allarme che può precedere di molte ore l'insorgenza di deterioramento neurologico.